



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 162 076⁽¹³⁾ C2
(51) МПК⁷ C 07 C 279/22, A 61 K 31/155

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

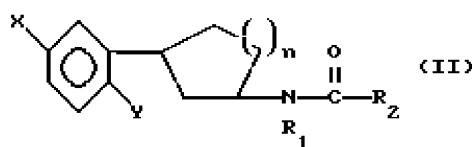
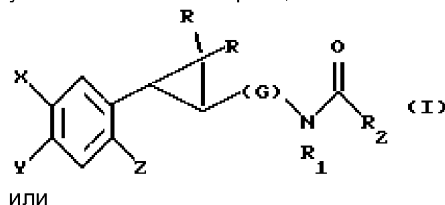
(21), (22) Заявка: 96111003/04, 06.06.1996
(24) Дата начала действия патента: 06.06.1996
(30) Приоритет: 07.06.1995 US 486,633
07.06.1995 US 487,306
(46) Дата публикации: 20.01.2001
(56) Ссылки: SU 1056897 A, 23.11.1983. JP
57-21263 A, 06.05.1982. FR 2503702 A,
15.10.1982. GB 2096607 A, 09.04.1981.
(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Большая Спасская 25,
стр.3, ООО "Городисский и Партнеры",
Лебедевой Н.Г.

(71) Заявитель:
Бристоль-Мейерз Сквибб Компани (US)
(72) Изобретатель: Дэниел Дж. КИВИ (US),
Майкл Ф. ПАРКЕР (US), Рональд Дж.
МЭТТСОН (US), Грэхам ДЖОНСОН (GB)
(73) Патентообладатель:
Бристоль-Мейерз Сквибб Компани (US)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ N-АЦИЛ-2-АРИЛЦИКЛОАЛКИЛАМИНА, СТИМУЛИРУЮЩИЕ СИНТЕЗ МЕЛАТОНИНА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ МЕЛАТОНИНСТИМУЛИРУЮЩЕГО СВЯЗЫВАНИЯ

(57)
Описываются новые производные N-ацил-2-арилциклоалкиламина формулы I или II, стимулирующие синтез мелатонина, в которой X - галоген, водород, C₁₋₄-алкил или OR₅, где R₅ представляет собой водород, C₁₋₄-перфторалкил, C₁₋₄-фторалкил, C₁₋₄-пердегтералкил, C₁₋₂₀-алкил, C₄₋₂₀-алкциклоалкил, C₂₋₂₀-карбонитрилоалкил, C₃₋₂₂-карбоалкоксиалкил, C₃₋₂₀-алкенил, C₃₋₂₀-алкинил, C₉₋₂₀-фенилалкил, C₉₋₂₀-фенилалкенил, C₉₋₂₀-фенилалкинил, C₂₋₂₀-гидроксиалкил, C₈₋₂₀-фенилоксиалкил, C₇₋₂₀-пиридилалкил или C₆₋₂₀-пирриалалкил; Y - водород или галоген; Z - водород, галоген, циано, фенил, C₇₋₂₀-фенилалкил, C₈₋₂₀-фенилалкинил или C₂₋₂₀-алкамидо; R в обоих случаях является водородом, галогеном или C₁₋₄-алкилом; n равно 1 или 2; G - двухвалентный метилен, этилен или C₁₋₄-алкметиленовый фрагмент; R₁ - водород; C₁₋₄-алкил или бензил; R₂ -

C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил,
C₃₋₆-циклоалкил, C₂₋₄-алкоксиалкил,
C₁₋₄-трифторметилалкил, C₂₋₈-алкилтиоалкил или NR₃R₄, где R₃ и R₄ независимо друг от друга выбирают из водорода и C₁₋₄-алкила, но R₃ и R₄ не могут одновременно быть водородом. Новые производные N-ацил-2-арилциклопропилметиламина обладают лекарственными и биологически активными свойствами. Эти соединения стимулируют синтез мелатонина, что делает их полезными для лечения некоторых заболеваний. Описывается также способ их получения. 3 с. и 16 з.п.ф-лы, 6 таб.





RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 162 076** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 C 279/22, A 61 K 31/155**

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 96111003/04, 06.06.1996

(24) Effective date for property rights: 06.06.1996

(30) Priority: 07.06.1995 US 486,633
07.06.1995 US 487,306

(46) Date of publication: 20.01.2001

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. Bol'shaja Spasskaja 25,
str.3, OOO "Gorodisskij i Partnery",
Lebedevoy N.G.

(71) Applicant:
Bristol'-Mejers Skvibb Kompani (US)

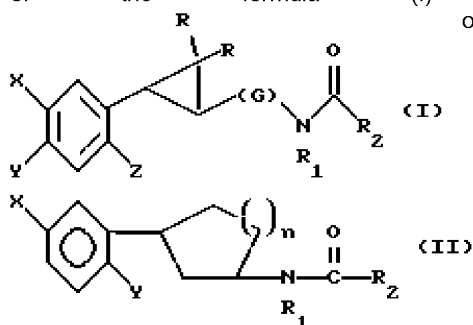
(72) Inventor: Dehniel Dzh. KIVI (US),
Majkl F. PARKER (US), Ronal'd Dzh. MEHTTSON
(US), Grehkham DZhONSON (GB)

(73) Proprietor:
Bristol'-Mejers Skvibb Kompani (US)

(54) DERIVATIVES OF N-ACYL-2-ARYLCYCLOALKYLAMINE STIMULATING MELATONIN SYNTHESIS,
PHARMACEUTICAL COMPOSITION, METHOD OF MELATONIN-STIMULATING BINDING

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention describes novel
derivatives of N-acyl-2-arylcycloalkylamine
of the formula (I)

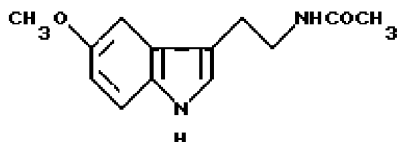


that stimulate synthesis of melatonin where
X is halogen, hydrogen atom, C₁₋₄-alkyl or
OR₅ where R₅ means hydrogen atom,
C₁₋₄-perfluoroalkyl, C₁₋₄-fluoroalkyl,
C₁₋₄-perdeuterium-alkyl, C₁₋₂₀-alkyl,
C₄₋₂₀-alkylcycloalkyl, C₂₋₂₀-carbonitriloalkyl,
C₃₋₂₂-carboalkoxyalkyl, C₃₋₂₀-alkenyl,
C₃₋₂₀-alkynyl, C₉₋₂₀-phenylalkyl,
C₉₋₂₀-phenylalkenyl, C₉₋₂₀-phenylalkynyl,
C₂₋₂₀-hydroxyalkyl, C₈₋₂₀-

-phenylhydroxyalkyl, C₇₋₂₀-pyridylalkyl or
C₆₋₂₀-pyrrylalkyl; Y is hydrogen or halogen
atom; Z is hydrogen, halogen atom, cyano-
-group, phenyl, C₇₋₂₀-phenylalkyl,
C₈₋₂₀-phenylalkynyl or C₂₋₂₀-
-alkylamido-group; R is hydrogen, halogen
atom or C₁₋₄-alkyl in both cases; n = 1 or 2;
G is bivalent methylene, ethylene or
C₁₋₄-alkylmethylene residue; R₁ is hydrogen
atom, C₁₋₄-alkyl or benzyl-group; R₂ is
C₁₋₆-alkyl, C₂₋₆-alkenyl, C₃₋₆-cycloalkyl,
C₂₋₄-alkoxyalkyl, C₁₋₄-trifluoromethylalkyl,
C₂₋₈-alkylthioalkyl or NR₃R₄ where R₃ and
R₄ are taken independently each of other
among hydrogen atom and C₁₋₄-alkyl but R₃ and
R₄ can not mean hydrogen atom
simultaneously. New derivatives of
N-acyl-2-aryl- -cyclopropylmethylamine show
medicinal and biologically active
properties. These compounds stimulate
synthesis of melatonin and they are useful
therefore for treatment of patients with
some diseases. Invention describes method of
their synthesis also. EFFECT: new compounds
indicated above, improved method of
synthesis, valuable medicinal properties. 19
cl, 6 tbl

Предметом настоящего изобретения являются новые производные N-ацил-2-арилциклопропилметиламина, обладающие лекарственными и биологически активными свойствами, способы их получения, содержащие их фармацевтические составы и способы их применения. Эти соединения стимулируют синтез мелатонина, что делает их полезными для лечения некоторых заболеваний.

Мелатонин (i; N-ацетил-5-метокситриптамиин) является гормоном, который синтезируется и выделяется, главным образом, шишковидным телом. У млекопитающих уровни мелатонина подчиняются циклическому, циркадному ритму, причем самые высокие уровни наблюдаются в темный период циркадного цикла. Мелатонин участвует в трансдукции фотопериодической информации и, по-видимому, модулирует различные функции нервной и эндокринной систем у позвоночных, в том числе половую активность, вес тела и обмен веществ у фотопериодических млекопитающих, управление циркадными ритмами и изменение физиологии сетчатки глаза.



i

Результаты последних исследований показали, что мелатонин осуществляет биологическое воздействие с помощью определенных рецепторов. Использование биологически активного, меченого радиоактивным изотопом агониста [i^{125}]-2-идомелатонина позволило идентифицировать высокоаффинные рецепторы мелатонина в центральной нервной системе животных разных видов. В литературе сообщалось о клонировании потомства одного такого высокоаффинного рецептора мелатонина из млекопитающих лягушки. В результате проведения автордиографических исследований было установлено, что рецепторы мелатонина расположены в нескольких определенных структурах мозга млекопитающих.

Хотя существуют значительные различия в распределении рецепторов даже у близких видов, как правило, наибольшая плотность центров связывания наблюдается в несвязанных ядрах гипоталамуса. У людей характерное связывание [i^{125}]-2-идомелатонина в гипоталамусе полностью происходит в надхиазматических ядрах, что позволяет с большой степенью уверенности предположить, что рецепторы мелатонина расположены на участке биологических часов человека.

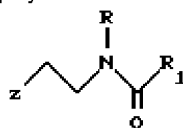
Было установлено, что экзогенное введение мелатонина позволяет синхронизировать циркадные ритмы у крыс (Cassone и др., J. Biol. Rhythms, 1, 219-229, 1986). Мелатонин вводят людям с целью лечения нарушений суточного ритма организма, вызываемых десинхронизацией циркадных ритмов (Arendt и др., Br. Med. J., 292, 1170, 1986). Кроме того, применение однократной дозы мелатонина в качестве снотворного рассматривалось Вуртманом в

международной заявке на патент WO 94/07487.

Центры связывания мелатонина были обнаружены в разных тканях тела человека, например в сетчатке глаза, надхиазматических ядрах, селезенке и т.д. Из этого следует, что мелатонин выполняет несколько физиологических функций и не отличается высокой избирательностью. В случае применения мелатонина велика вероятность возникновения побочных явлений. Агонисты мелатонина должны оказывать более избирательное действие, чем мелатонин, и вызывать значительно меньше побочных явлений. Приемлемые агонисты мелатонина способны устранить недостатки, присущие мелатонину, в результате чего их действие становится более предсказуемым и, возможно, более продолжительным.

Агонисты мелатонина особенно полезны для лечения хронобиологических нарушений. Кроме того, их можно использовать для дальнейшего изучения воздействия рецепторов мелатонина и лечения вызываемых ими заболеваний, таких как депрессия, синдром смещения времени наибольшей работоспособности, нарушения сна, глаукома, половые расстройства, рак, нарушения иммунной и нейроэндокринной систем.

Помимо простых индоловых производных самого мелатонина были созданы различные амидные структуры, которые использовались в качестве лигандов мелатонина. Эти амидные структуры можно представить общей формулой

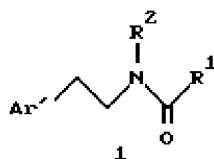


ii

в которой Z представляет собой арильную или гетероарильную систему, присоединяемую цепью из двух углеродных атомов к амидной группе.

Ниже приводятся несколько типичных примеров.

Йоус и др. в заявке на европейский патент EPA 527687A рассматривают в качестве лигандов мелатонина этиламины, имеющие циклические заместители 1,



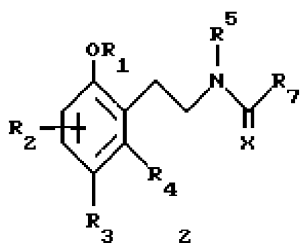
1

в которой Ar' помимо прочего представляет собой замещенный или незамещенный бензо[b]тиофен-3-ил, бензимидазол-1-ил, бензо[b]фуран-3-ил, 1,2-бензизоксазол-3-ил, 1,2-бензизотиазол-3-ил или индазол-3-ил;

R₁ помимо прочего представляет собой алкильную или циклоалкильную группу; и

R₂ является водородом или низшим алкилом.

Ланглоис и др. в заявке на патент Австралии AU-A 48729/93 в качестве лигандов, стимулирующих синтез мелатонина, описывают арилалкил(тио)амиды формулы 2

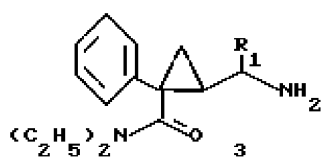


в которой R₁ - водород или низший алкил;
R₂ - водород, галоген или низший алкил;
R₃ и R₄ являются одинаковыми или разными группами, представляя среди прочего водород, галоген или низший алкил;
R₅ - водород или низший алкил;
X - сера или кислород; и
R₇ представляет собой среди прочего низший алкил или алкилен.

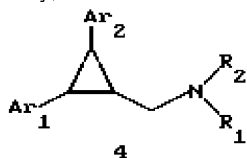
Однако в этих противопоставленных материалах не говорится о новых производных арилциклопропилметиламина, стимулирующих синтез мелатонина по настоящему изобретению.

Ранее было представлено несколько соединений, содержащих структурные элементы, характерные для соединений по настоящему изобретению, хотя ни в одном из противопоставленных материалов не указывалось на стимулирование этими соединениями синтеза мелатонина.

Матсуда и др. в международной заявке на патент WO 95/22521 описывают 1-фенил-2-(1-аминоалкил)-N, N-диэтилциклопропанкарбоксамида формулы 3 в качестве антагонистов рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA), у которых R₁ помимо прочего представляет собой C₁-C₅линейную насыщенную алифатическую группу, C₁-C₅линейную ненасыщенную алифатическую группу, разветвленную алифатическую группу или фенильную группу, которая может быть замещена одним-тремя заместителями, выбираемыми независимо друг от друга из группы, включающей галоген, C₁-C₄алкил, нитро, amino, гидроксид и C₁-C₄алкокси.



Производные 1,2-диарилциклопропана формулы 4 рассматриваются в заявке на патент NE 6701256 в качестве веществ, стимулирующих центральную нервную систему,



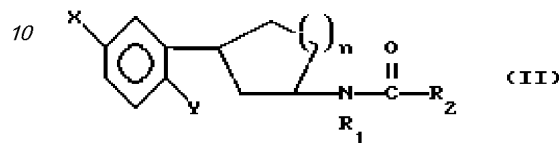
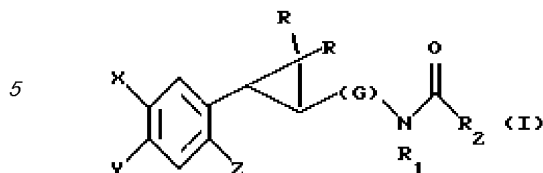
Ar₁ и Ar₂ представляют собой независимо или необязательно замещенный фенил;

R₁ помимо прочего представляет собой водород, низший алкил или ацил;

R₂ помимо прочего является алкилом, циклоалкилом или арилалкилом.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы I или II, которые стимулируют синтез мелатонина и, таким

образом, могут использоваться для лечения вызываемых им заболеваний:



в которых X - галоген, водород, C₁₋₄алкил или OR₅, где R₅ представляет собой водород, C₁₋₄перфторалкил, C₁₋₄фторалкил, C₁₋₄пердегтералкил, C₁₋₂₀алкил, C₄₋₂₀алкилциклоалкил, C₂₋₂₀карбонитриалкил, C₃₋₂₂карбоалкоксиалкил, C₃₋₂₀алкенил, C₃₋₂₀алкинил, C₉₋₂₀аралкил, C₉₋₂₀аралкенил, C₉₋₂₀алкинил, C₂₋₂₀гидроксиалкил, C₈₋₂₀арилоксиалкил, C₇₋₂₀пиридилалкил или C₆₋₂₀пирриалалкил;
Y - водород или галоген;
Z - водород, галоген, циано, арил, C₇₋₂₀аралкил, C₈₋₂₀арилкинил или C₂₋₂₀алкаמידо;

R в обоих случаях представляет собой водород, галоген или C₁₋₄алкил;

G - двухвалентный метилен, этилен или C₁₋₄алкметилен;

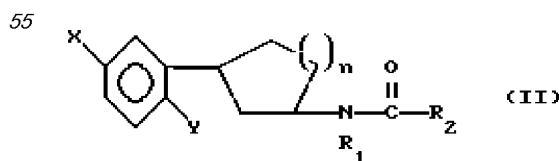
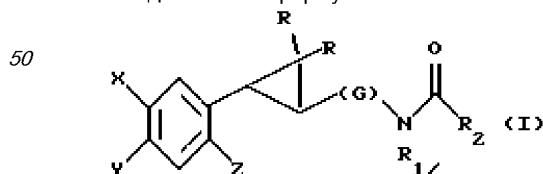
R₁ представляет собой водород, C₁₋₄алкил или бензил; и

R₂ - C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, C₃₋₆циклоалкил, C₂₋₄алкоксиалкил, C₁₋₄трифторметилалкил, C₂₋₈алкилтиоалкил или NR₃R₄, где

R₃ и R₄ независимо друг от друга выбирают из водорода и C₁₋₄алкила, но R₃ и R₄ не могут быть одновременно водородом.

Предметом настоящего изобретения являются соединения формулы I или II, способы их получения и применения и составы для лечения определенных заболеваний.

Соединениями формулы I или II являются:



в которых X - галоген, водород, C₁₋₄алкил или OR₅, где R₅ представляет собой водород, C₁₋₄перфторалкил, C₁₋₄фторалкил, C₁₋₄пердегтералкил, C₁₋₂₀алкил, C₄₋₂₀алкилциклоалкил, C₂₋₂₀карбонитриалкил, C₃₋₂₂карбоалкоксиалкил, C₃₋₂₀алкенил,

С³⁻²⁰алкинил, С₉₋₂₀аралкил,
 С₉₋₂₀аралкенил, С₉₋₂₀аралкинил,
 С²⁻²⁰гидроксиалкил, С₈₋₂₀арилоксиалкил,
 С⁷⁻²⁰пиридилалкил или С₆₋₂₀пирриалалкил;
 Х - водород или галоген;
 Z - водород, галоген, циано, арил,
 С⁷⁻²⁰аралкил, С₈₋₂₀арилкинил или
 С²⁻²⁰алкамидо;
 Р в обоих случаях представляет собой
 водород, галоген или С₁₋₄алкил;
 G - двухвалентный метилен, этилен
 или С₁₋₄алкметилен;
 R₁ - водород, С₁₋₄алкил или бензил; и
 R₂ - С₁₋₆алкил, С₂₋₆алкенил,
 С³⁻⁶циклоалкил, С₂₋₄алкоксиалкил,
 С¹⁻⁴трифторметилалкил, С₂₋₈алкилтиоалкил
 или NR₃R₄, где R₃ и R₄ независимо друг от
 друга выбирают из водорода и С₁₋₄алкила, но
 R₃ и R₄ не могут одновременно быть
 водородом.
 Следует отметить, что используемый
 здесь термин "галоген" означает фтор, хлор,
 бром и иод; термин "алкил" относится к
 насыщенным углеводородным радикалам с
 прямолинейной или разветвленной цепью;
 "фторалкил" означает монофторзамещенные
 насыщенные углеводородные радикалы с
 прямолинейной и разветвленной цепью;
 "алкенил" означает углеводородный радикал с
 прямолинейной и разветвленной цепью,
 содержащий углерод-углеродную двойную
 связь; "циклоалкил" означает насыщенные
 циклические углеводородные радикалы;
 "алкокси" означает алкильный радикал,
 присоединенный к молекуле с помощью атома
 кислорода; "алкилтиоалкил" означает
 алкильный радикал, присоединенный к
 другому с помощью атома серы;
 "арилоксиалкил" означает алкильный радикал,
 присоединенный к необязательно замещенной
 фенильной группе с помощью атома
 кислорода; "алкциклоалкил" означает
 алкильный радикал, присоединенный к
 насыщенному циклическому углеводородному
 радикалу; "карбонитрилалкил" означает
 алкильный радикал, присоединенный к
 нитрильному радикалу с помощью атома
 углерода; "карбоалкоксиалкил" означает
 алкильный радикал, присоединенный
 непосредственно к карбоалкоксильному
 радикалу; "гидроксиалкил" означает
 алкильный радикал, присоединенный к атому
 углерода с помощью атома кислорода;
 "пиридилалкил" означает пиридинильный
 радикал, присоединенный непосредственно к
 конечному атому углерода алкильного
 радикала; "пирриалалкил" означает
 пиррильный радикал, присоединенный
 непосредственно к конечному атому углерода
 алкильного радикала; "трифторметилалкил"
 означает трифторзамещенную метильную
 группу, присоединенную непосредственно к
 алкильному радикалу; "перфторалкил"
 означает насыщенные фторуглеродные
 радикалы с прямолинейной и разветвленной
 цепью; "пердейтеоралкил" означает
 насыщенные дейтероуглеродные радикалы с
 прямолинейной и разветвленной цепью;
 "циано" означает радикал, содержащий
 углерод-азотную тройную связь; "алкинил"
 означает углеродные радикалы с

прямолинейной и разветвленной цепью,
 содержащие углерод-углеродную тройную
 связь; "аралкил", "аралкенил" и "аралкинил"
 (или соответственно "арилалкил",
 "арилалкенил" и "арилалкинил") означают
 радикалы, в которых необязательно
 замещенная фенильная группа присоединена
 к конечному атому углерода соответственно
 алкильного, алкенильного или алкинильного
 радикала; "алкамидо" (или "алкиламидо")
 относится к NC(O)-алкильным группам,
 содержащим указанное число атомов
 углерода; "алкметилен" (или "алкилметилен")
 означает алкильный радикал, присоединенный
 непосредственно к метеновому радикалу.
 "Бензил" или "Вп" означает фенилметильную
 группу, -CH₂-фенил. Фенильные группы, если
 они имеются, содержат заместители,
 выбираемые из группы, включающей водород,
 галоген, трифторметил и С₁₋₄алкокси.

Числа, указанные в виде подстрочных
 индексов после символа "С", означают число
 атомов углерода в группе.

На основании биологических тестов
 предпочтительными были признаны
 следующие соединения формулы I. Все эти
 соединения отличаются сродством
 связывания в отношении рецептора
 мелатонина человека при значениях IC₅₀,
 равных 600 нм или меньше.

Предпочтительными соединениями
 формулы I являются такие соединения, в
 которых R₁ является водородом, R₂ -
 С¹⁻⁴алкилом, Х и Z независимо друг от друга
 представляют водород или галоген, и Х
 является OR₅, где R₅ - С₁₋₂₀алкил,
 С³⁻²⁰алкенил, С₃₋₂₀алкинил и С₉₋₂₀аралкил,
 аралкенил или аралкинил. Желательно, чтобы
 в радикале R₅ отсутствовали атомы О, N и S.
 Особенно предпочтительны соединения, в
 которых R₂ является С₁₋₄алкилом.

Ниже представлены предпочтительные
 соединения по настоящему изобретению:

(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропи
 л]метил]бутанамид,
 (транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропи
 л]метил]-2- метоксияцетамид,
 (+)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопро
 пил]метил]бутанамид,
 (-)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопро
 пил]метил]бутанамид,
 (транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропи
 л]метил]пропанамид,
 (транс)-N-[[2-(4-хлор-3-метоксифенил)цикл
 опропил]метил]бутанамид,
 (-)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопро
 пил]метил]-2- метилпропанамид,
 (транс)-N-[[2-[3-(6-фенилгексил)окси]фенил
]циклопропил]метил] бутанамид,
 (транс)-N-[[2-(2-бром-5-метоксифенил)цикл
 опропил]метил]бутанамид,
 (транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропи
 л]метил]ацетамид,
 (-)-(транс)-N-[[2-(2,4-дибром-5-метоксифен
 ил)циклопропил] метил] бутанамид,
 (транс)-N-[[2-(2-иод-5-метоксифенил)цикло
 пропил]метил]бутанамид,
 (-)-(транс)-N-[[2-(2-иод-5-метоксифенил)ци
 клопропил]метил] бутанамид,
 (транс)-N-[[2-[3-(гептилокси)фенил]циклопр
 опил]метил]бутанамид,
 (транс)-N-[[2-[3-(2-пропенилокси)фенил]цик
 лопропил]метил] бутанамид,

(транс)-N-[[2-(2,5-дифторфенил)циклопроп-1-ил] метил] циклопропанкарбоксамида,
 (транс)-N-[[2-[3-(пентафторэтил)фенил]циклопроп-1-ил]метил] бутанамид,
 (-)-(транс)-N-[(2-фенилциклопроп-1-ил)метил]бутанамид,
 (транс)-N-[(2-фенилциклопроп-1-ил)метил]ацетамид,
 (транс)-N-[(2-фенилциклопроп-1-ил)метил]бутанамид,
 (транс)-N-[2-[(3-этилфенил)циклопроп-1-ил]метил]ацетамид,
 (транс)-N-[2-[(3-этилфенил)циклопроп-1-ил]метил]пропанамид,
 (транс)-N-[2-[(3-этилфенил)циклопроп-1-ил]метил]бутанамид,
 (транс)-N-[2-[(3-этилфенил)циклопроп-1-ил]метил] циклопропанкарбоксамида,
 (транс)-N-[[2-[3-(трифторметил)фенил]циклопроп-1-ил]метил] бутанамид,
 (транс)-N-[[2-[3-(трифторметил)фенил]циклопроп-1-ил] метил]-2- метилпропанамид,
 (-)-(транс)-N-[[2-(2-бром-5-фторфенил)циклопроп-1-ил]метил] бутанамид,
 (транс)-N-[[2-(3-метилфенил)циклопроп-1-ил]метил]бутанамид,
 (транс)-N-[2-[(3-этилфенил)циклопроп-1-ил]метил]бутанамид,
 (цис)-N-[3-метоксифенил]циклогексил]ацетамид,
 (цис)-N-[3-метоксифенил]циклогексил]-2-метил-пропанамид,
 (цис)-N-[3-метоксифенил]циклогексил]бутанамид,
 (цис)-N-этил-N'-[3-метоксифенил]циклогексил]мочевина,
 N-[3-метоксифенил]циклопентил]бутанамид.

Получение соединений формулы I.
 Соединения формулы I можно получить в соответствии со следующими схемами реакций (способы получения 1-8). Группы R, R₁, R₂, R₃, R₄, X, Y, Z, G и R₅ имеют вышеуказанные значения.

Способ получения 1 (см. схему 1).
 В полученных соединениях формулы I R₁ и R - водород, G - метилен, а другие заместители имеют вышеуказанные значения.

Способ получения 2 (см. схему 2).
 В соединении формулы I, полученном в соответствии со способом получения 2, группа R₂ - алкил, NHR₃ или NR₃R₄ (вышеуказанные значения), G - метилен; R₁ и R - водород.

Способ получения 3 (см. схему 3).
 В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 3, R₁, R, Y и Z - водород, а G - метилен.

Способы получения 4, 5 (см. схему 4).
 В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 4, G - метилен; Y, R₁ и R - водород, а Z - Br или I. В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 5, Y и Z - Br или I, G - метилен, а R₁ и R - водород.

Способ получения 6 (см. схему 5).
 В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 6, R₁ - C₁₋₄алкил или бензил, G - метилен, R-H, и R₂, X, Y, Z имеют вышеуказанные значения.

Способы получения 7, 8 (см. схему 6).
 В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способами получения 7 и 8, G - метилен, X - OR₅, R₁ и R - водород, а Y, Z,

R₂ и R₅ имеют вышеуказанные значения.

Способ получения 9 (см. схему 7).

В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 9, X - OCH₃, G - метилен, Z - фенилалкил или гидроциннамил, а R₁, R и Y - водород.

Способы получения 10, 11 (см. схему 8).

В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 10, X - OCH₃, G - метилен, Z - циано, а R₁, R и Y - водород. В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 11, X - OCH₃, G - метилен, Z - фенил, а R₁, R и Y - водород.

Способ получения 12 (см. схему 9).

В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 12, X - OCH₃, R - фтор, G - метилен, а Z, R₁ и Y - водород.

Способ получения 13 (см. схему 10).

В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 13, X - OCH₃, Z - алкамино, G - метилен, а R, R₁ и Y - водород.

Способ получения 14 (см. схему 11).

В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 14, X - OCH₃, G - алкметилен, а R, R₁, Z и Y - водород.

Способ получения 15 (см. схему 12).

В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 15, X - 2-гидроксиэтил, G - метилен, а R, R₁, Z и Y - водород.

Способ получения 16 (см. схему 13).

В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 16, X - OCH₃, G - этилен, а R, R₁, Z и Y - водород.

Способ получения 17 (см. схему 14).

В соединениях формулы I, полученных в соответствии со способом получения 17, X - OCH₃, G - метилен, R - метил, а R₁, Z, и Y - водород.

Получение соединений формулы II.

Соединения формулы II получали по методу, описанному в способе получения 18. Металлорганическое соединение (1), например реактив Гриньяра или литиевый реагент, конденсировали с соответствующим циклоалкеноном (2) в присутствии соли меди (1), такой как CuBr, CuI, CuBr·Me₂S или подобной соли, с образованием 3-арил-циклоалканона (3). Альтернативно соединение 1 может быть конденсировано с 3-алкокси-циклоалкеноном (4), в результате чего после ацетализации, каталитической гидрогенизации и удаления защитной группы образуется соединение 3. Приемлемыми катализаторами для этого являются палладированный уголь и подобные катализаторы. Циклоалканон, представляющий собой соединение 3, можно превратить в соединения формулы I с помощью стандартных способов, таких как конденсация с гидроксиамином, с последующей каталитической гидрогенизацией и ацилированием. Приемлемыми катализаторами для этого являются скелетный никелевый катализатор гидрирования, палладированный уголь и подобные катализаторы. Приемлемыми ацилирующими реагентами являются галогениды карбоновой кислоты, ангидриды,

ацилимидазолы, алкилизоцианаты и карбоновые кислоты в присутствии конденсирующих агентов, таких как карбонилимидазол, карбодиимиды и другие.

Способ получения 18 (см. схему 15).

Если специально не указано, все заместители в соединениях формулы I, полученных в соответствии со способами получения 1-17, могут иметь любые значения, приведенные выше для формулы I.

Получение соединений формулы I включает следующие стадии, описываемые ниже для каждого из способов 1-17.

Способ получения 1 (реакции a-d).

(i) В результате обработки выпускаемых промышленностью альдегидов формулы II гидридом натрия и цианометилфосфонатом с последующим циклопропанированием с использованием метилица диметилхлорсульфония были получены промежуточные циклопропаннитрилы формулы III.

(ii) В результате каталитического восстановления нитрилов формулы III водородом в присутствии оксида платины с последующим ацилированием полученного амина соответствующим ацилхлоридом были получены соединения формулы I, в которой R_1 является водородом.

Способ получения 2 (реакции a-g).

(i) В результате обработки выпускаемых промышленностью карбоновых кислот формулы IV тионилхлоридом, нагреваемым с обратным холодильником, с последующим ацилированием хлористоводородным N,O-диметилгидроксиламином в присутствии пиридина были получены ненасыщенные N-метил-, N-метоксиамиды, которые циклопропанировали с использованием метилица диметилхлорсульфония, в результате чего были получены промежуточные соединения формулы V.

(ii) В результате восстановления амидов формулы V с помощью алюмогидрида лития были получены альдегиды формулы VI.

(iii) Альдегиды формулы VI превращали в оксимы с помощью хлористоводородного гидроксиламина и гидроксида натрия и восстанавливали гидридом литийаммония, в результате чего были получены амины формулы VII.

(iv) Соединения формулы VII ацилировали с помощью соответствующих ацилирующих агентов, таких как ацилхлориды, карбамоилхлориды или изоцианаты, с образованием соединений формулы I, в которой R_1 - водород, а R_2 - алкил, NR_3R_4 или NHR_3 , как указывалось выше.

Способ получения 3 (реакции a-e).

(i) В результате восстановления известных гомохиральных сульфамов формулы VIII алюмогидридом лития были получены спирты формулы IX в виде отдельных энантиомеров.

(ii) В результате превращения спиртов формулы IX в соответствующие сложные эфиры метансульфоновой кислоты с помощью метансульфонилхлорида и триэтиламина с последующим образованием азидов при использовании азидов натрия в диметилформамиде и восстановления алюмогидридом лития были получены энантиоочищенные амины формулы X.

(iii) Амины формулы X ацилировали соответствующими ацилхлоридами с образованием соединений формулы I, в

которой R_1 - водород, Y и Z - водород.

Способ получения 4.

Амиды формулы XI, полученные в соответствии со способами получения I, II или III, обрабатывали ацетатом таллия (III) и 1 эквивалентом брома или иода с образованием соединений формулы I, в которой Y - водород, Z - бром или иод, а R_1 - водород.

Способ получения 5.

Амиды формулы XI, полученные в соответствии со способами получения I, II или III, обрабатывали ацетатом таллия (III) и 2 или более эквивалентами брома или иода с образованием соединений формулы I, в которой Y и Z - бром или иод, а R_1 - водород.

Способ получения 6.

Амиды формулы XII, полученные в соответствии со способами получения I, II или III, обрабатывали гидридом натрия и соответствующим алкил- или бензилгалогенидом с образованием соединений формулы I, в которой R_1 является C_{1-4} алкилом или бензилом.

Способ получения 7.

(i) Амиды формулы XIII, полученные в соответствии со способами получения I, II или III, обрабатывали трибромидом бора с образованием соединений формулы XIV.

(ii) Амиды формулы XIV обрабатывали основанием, а полученные алкоксиды алкилировали соответствующими алкилиодидами или алкилбромидом с образованием соединений формулы I, в которой X - OR_5 и R_1 - водород.

Способ получения 8.

(i) Амиды формулы XIII, полученные в соответствии со способами получения I, II или III, обрабатывали трибромидом бора с образованием соединений формулы XIV.

(ii) Амиды формулы XIV добавляли к полученному раствору пригодного спирта, трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата с образованием соединений формулы I, в которой X - OR_5 и R_1 - водород.

Способ получения 9.

(i) Амиды формулы I, в которой Z является Br или I, полученные в соответствии со способом получения IV, соединяли с фенилацетиленом под слоем тетраакис(трифенилфосфин) палладия (0) с образованием соединений формулы I, в которой Z является фенилацетиленом.

(ii) Амиды формулы I, полученные выше, гидрировали над катализатором в виде палладированного угля с образованием соединений формулы I, в которой Z является гидроциннамилем.

Способ получения 10.

(i) Амиды формулы I, в которой Z является иодом, полученные в соответствии со способом получения IV, нагревали с обратным холодильником в пиридине в присутствии цианида меди (I) с образованием соединений формулы I, в которой Z является циано.

Способ получения 11.

(i) Амиды формулы I, в которой Z является иодом, полученные в соответствии со способом получения IV, подвергали взаимодействию с осуществлением реакции сочетания по методу Мицунобу в присутствии водного раствора гидроксида бария, фенилборной кислоты,

тетракис(трифенилфосфин) палладия (0) и диметоксиэтана с образованием соединений формулы I, в которой Z является фенилом.

Способ получения 12 (реакции a-h).

(i) В результате восстановления натриевым боргидридом 3-метоксикоричной кислоты (XV) с последующей обработкой иодом и хлористоводородной кислотой был получен аллиловый спирт формулы XVI.

(ii) Соединения формулы XVI ацилировали уксусным ангидридом в пиридине с образованием аллилацетата формулы XVII.

(iii) Аллилацетат формулы XVII циклопропанировали путем обработки хлордифторацетатом натрия в диглиме, нагреваемом с обратным холодильником, в результате чего был получен дифторциклопропан формулы XVIII.

(iv) Дифторциклопропан формулы XVIII обрабатывали гидроксидом калия в метаноле с образованием соответствующего спирта формулы XIX.

(v) Спирт формулы XIX превращали в мезилат путем обработки метансульфонилхлоридом в дихлорметане в присутствии триэтиламина. Мезилат вываривали вместе с диметилформамидом и обрабатывали азидом натрия с образованием соответствующего азидата. Этот азид восстанавливали с помощью алюмогидрида лития с образованием амина формулы XX.

(vi) Амин формулы XX превращали в амиды формулы I, в которой R является фтором, путем ацилирования ацилхлоридом в присутствии триэтиламина.

Способ получения 13 (реакции a, b).

(i) Оксим формулы XXI, полученный в соответствии со способом получения II, превращали в диамин формулы XXII путем каталитической гидрогенизации на палладированном угле в уксусной кислоте.

(ii) Диамин формулы XXII диацилировали путем обработки двумя эквивалентами ацилхлорида в присутствии триэтиламина с образованием амидов формулы I, в которой Z является алкамидо.

Способ получения 14 (реакции a-d).

(i) Спирт формулы IX, полученный в соответствии со способом получения III, окисляли по методу Сверна, в результате чего был получен карбоксальдегид, который обрабатывали бромидом метилмагния с образованием смеси диастереомеров. Эпимеры отделяли посредством хроматографии, что позволило получить чистые спирты формулы XXIII.

(ii) Спирт формулы XXIII превращали в фталимид формулы XXIV путем обработки фталимидом, диэтилазодикарбоксилатом и трифенилфосфином.

(iii) Фталимид формулы XXIV обрабатывали гидразином в этаноле с образованием амина формулы XXV.

(iv) В результате ацилирования амина формулы XXV ацилхлоридом в присутствии триэтиламина были получены соединения формулы I, в которой b является алкметиленом.

Способ получения 15.

(i) Фенол формулы XIV, полученный в соответствии со способом получения VII, превращали в соль натрия путем обработки гидроксидом натрия и нагревания с обратным холодильником вместе с этиленкарбонатом в толуоле, что позволило получить амиды

формулы I, в которой R₅ является 2-гидроксиэтилом.

Способ получения 16 (реакции a-c).

(i) Спирт формулы IX, полученный в соответствии со способом получения III, обрабатывали метансульфонилхлоридом в присутствии триэтиламина, в результате чего был получен мезилат, который затем превращали в нитрил формулы XXVI путем обработки цианидом натрия в диметилформамиде.

(ii) Нитрил формулы XXVI восстанавливали алюмогидридом лития в тетрагидрофуране с образованием амина формулы XXVI.

(iii) Амин формулы XXVII ацилировали хлорангидридом в присутствии триэтиламина с образованием амидов формулы I, в которой G является этиленом.

Способ получения 17 (реакции a-e).

(i) Выпускаемый промышленностью сложный этиловый эфир 3-метоксикоричной кислоты циклопропанировали с помощью илида, полученного из иодида изопропилтрифенилфосфония и бутиллития с образованием циклопропана формулы XXVI.

(ii) Циклопропан формулы XXVI превращали в спирт формулы XXIX путем восстановления алюмогидридом лития в тетрагидрофуране.

(iii) Спирт формулы XXIX обрабатывали метансульфонилхлоридом и триэтиламином в дихлорметане с образованием мезилата, который затем превращали в азид формулы XXX путем обработки азидом натрия в диметилформамиде.

(iv) Азид формулы XXX восстанавливали алюмогидридом лития в тетрагидрофуране с образованием амина формулы XXXI.

(v) Амин формулы XXXI ацилировали ацилгалогенидом и триэтиламином с образованием амидов формулы I, в которой R является метилом.

Реагенты, растворители и условия реакции, используемые при выполнении вышеописанных подготовительных стадий, хорошо известны специалистам в области органического синтеза. Все стадии представляют собой обычные органические реакции, многократно описанные в научной литературе.

Эти подготовительные методы могут быть изменены с целью получения других соединений, входящих в объем настоящего изобретения, но отдельно не рассматриваемых.

Кроме того, соединения формулы I включают все фармацевтически приемлемые сольваты, причем предпочтительными сольватами являются гидраты. В объем настоящего изобретения входят также геометрические и оптические изомеры, например смеси энантиомеров, отдельные энантиомеры и диастереомеры, которые образуются в результате структурной асимметрии определенных соединений данного ряда. Предпочтение, как правило, отдается транс-циклопропановым стереоизомерам. Разделение или стереоспецифический синтез отдельных изомеров производится с помощью различных методов, которые хорошо известны специалистам в этой области.

Это изобретение далее включает меченные радиоактивным изотопом соединения, рассмотренные выше, в

частности соединения, меченные радиоактивным иодом, например ^{123}I , ^{125}I или ^{131}I ; такие меченные радиоактивным изотопом соединения используются в качестве определенных высокоаффинных рецепторов и, таким образом, могут применяться в анализах связывания рецепторов, автордиографических исследованиях и в других *in vitro* и *in vivo* биологических тестах, которые выполняются для фармакологического изучения новых средств, стимулирующих синтез мелатонина.

В приведенном ниже разделе "Описание предпочтительных вариантов осуществления настоящего изобретения" дается более подробное описание синтеза соединений формулы I и промежуточных соединений формул II-XXXI.

Соединения по настоящему изобретению характеризуются сродством с рецепторами эндогенного гормона шишковидного тела, мелатонином, как было установлено в результате анализа связывания рецепторов, и являются его агонистами, о чем свидетельствуют результаты функционального анализа. Ниже описываются биологические тесты.

Как указывалось выше, мелатонин имеет непосредственное отношение к регулированию разных биологических ритмов и оказывает биологическое действие в результате взаимодействия с определенными рецепторами. Известно, что введение агонистов мелатонина является весьма полезным при лечении связанных с ним различных заболеваний. Такими заболеваниями являются депрессия, нарушение суточного ритма организма, синдром смещения времени наибольшей работоспособности, нарушения сна, глаукома, некоторые половые расстройства, рак, нарушения иммунной и нейроэндокринной систем.

Систематическое введение соединений формулы I может производиться по схеме лекарственного лечения самим мелатонином. Дозировка и схема лекарственного лечения определяются лечащим врачом с учетом таких факторов, как возраст, пол и физическое состояние больного, способ введения и характер заболевания. Можно использовать пероральный, чрескожный, подкожный, внутривенный, внутримышечный, ректальный, транс-буккальный, назальный и глазной способы введения.

Одно или несколько соединений по настоящему изобретению смешивали с фармацевтически приемлемыми количествами одного или нескольких известных фармацевтических наполнителей, в результате чего получали композицию, предназначенную для введения желаемым способом. Как правило, такие составы содержат один или несколько носителей или разбавителей. Приемлемыми носителями являются твердые, полутвердые и жидкие вещества, которые способны смешиваться или совместимы с активным агентом (агентами).

Подходящими носителями являются лактоза, декстроза, сахароза, сорбит, маннит, крахмалы, аравийская камедь, фосфат кальция, альгиниты, трагант, желатин, силикат кальция, микрокристаллическая целлюлоза, поливинилпирролидон,

целлюлоза, вода, сироп, метилцеллюлоза, метил- и пропилгидроксibenзоаты, тальк, стеарат магния, минеральное масло и другие. Возможно применение смесей.

Другими полезными наполнителями являются смазки, увлажнители, гелеобразующие вещества, эмульгаторы, антикоагулянты, красители, ароматизаторы, высушивающие вещества и другие. Возможно применение смесей.

Как правило, композиции, включающие соединения по настоящему изобретению, содержат 0,10-10% активного вещества и 99,90-90% или другое приемлемое количество наполнителя.

Дозировка определяется лечащим врачом с учетом состояния больного. Однако суточные дозы от 0,1 мг до 100 мг оказываются полезными для лечения нарушений сна, циркадного ритма и других заболеваний.

Способы лечения с использованием соединений по настоящему изобретению включают стадию введения одной или нескольких доз указанного соединения больному, предпочтительно млекопитающему, например человеку, нуждающемуся в таком лечении.

Соединения по настоящему изобретению, способы их получения и биологическое действие станут понятнее после рассмотрения следующих примеров, которые приводятся для иллюстрации и никоим образом не ограничивают объем настоящего изобретения.

В следующих примерах температуры выражены в градусах шкалы Цельсия ($^{\circ}\text{C}$), температуры плавления не скорректированы. Спектральные характеристики протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) относятся к химическим сдвигам (δ) выраженным в величинах м.д., по сравнению с тетраметилсиланом, используемым в качестве эталона. Относительная площадь, указанная для сигналов ЯМР при различных химических сдвигах, соответствует числу атомов водорода определенного типа в молекуле.

Мультиплетность сигналов представлена как широкий синглет, синглет, триплет или мультиплет. Спектры ЯМР получены при использовании растворов соединений в дейтеро-диметилсульфоксиде (DMSO-d_6) или дейтеро-хлороформе (CDCl_3). Описания инфракрасных спектров включают только числа абсорбционных волн (cm^{-1}), позволяющие идентифицировать функциональные группы; определения инфракрасного спектра производились с использованием в качестве разбавителя бромистого калия (KBr). Результаты элементных анализов даны в весовых процентах.

Ниже приводятся примеры, подробно описывающие получение типичных соединений формулы I и синтезированных промежуточных соединений. Специалистам в этой области хорошо известно, что в результате замены используемых веществ и способов можно получить другие соединения, описываемые в настоящем изобретении. Приведенное выше описание изобретения и нижеследующие примеры позволяют полностью осуществить настоящее изобретение.

Примеры.

В примерах 1-139 описывается получение

и отличительные особенности соединений формулы I. В примерах 140-144 представлена аналогичная информация для соединений формулы II.

Пример 1 (способ получения 1).

Получение
(транс)-N-[[2-(2-фтор-5-метоксифенил)-циклопропил] метил]-2-метилпропанамида.

Стадия i.

(а)

(транс)-3-(2-фтор-5-метоксифенил)-2-пропенин трил.

К суспензии NaN (6,90 г, 60% дисперсия в минеральном масле, 173 ммоль) в тетрагидрофуране (500 мл), находившейся при 0°C, по каплям добавляли диэтилцианометилфосфонат (30,10 г, 170 ммоль). Вслед за этим по каплям добавляли раствор 2-фтор-5-метоксибензальдегида (24,5 г, 159 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл). Полученную суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры. Через 18 часов добавляли воду (200 мл) и экстрагировали полученный раствор с помощью EtOAc. Органические фракции соединяли, промывали рассолом, сушили над MgSO₄ и концентрировали с образованием белого воскообразного твердого вещества. Это вещество очищали путем перегонки по методу Кюгельнора, что позволило получить указанное в заголовке соединение, 24,3 г (86%), температура плавления 56-57°C;

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 3.79 (с,3H), 5.98 (д, J = 16.1 Гц, 1H), 6.85-6.90 (м,1H), 6.91-6.93 (м,1H), 6.99 (т, J= 6.5 Гц,1H), 7.43 (д, J = 16.1 Гц,1H);

масс-спектр (изобутан-DCI) m/e 177.

Результаты анализа, высчитанные для

C₁₀H₈NOF:

C 67.79, H 4.55, N 7.91;

обнаружено: C 67.41, H 4.44, N 7.86.

(b)

(транс)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)циклопропанкарбонитрил.

К суспензии NaN (1,73 г, 71 ммоль) в диметилсульфоксиде (40 мл) небольшими порциями добавляли твердый йодистый триметилсульфоксоний (15,9 г, 72 ммоль). После прекращения вспенивания (40 минут) по каплям добавляли раствор (транс)-3-(2-фтор-5-метоксифенил)-2-пропенин трила (4,26 г, 24 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл), поддерживая температуру в интервале 35 -40°C. Эту смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, после чего по каплям добавляли насыщенный раствор NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органические фракции собирали, промывали рассолом, сушили (K₂CO₃) и концентрировали с образованием красного масла, которое очищали посредством хроматографии на колонке из силикагеля (смесь CH₂Cl₂ и гексана в соотношении 60: 40), в результате чего было получено указанное в заголовке соединение в виде светлого масла (46%);

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.82-0.88 (м,2H), 1.65-1.75 (м,1H), 2.55-2.62 (м,1H), 3.75 (с,3H), 6.50-6.55 (м,1H), 6.60- 6.70 (м,1H), 6.92 (т, J=6.5 Гц,1H).

Стадия ii.

(с)

(транс)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)циклопропа

нметанамина.

Суспензию

(транс)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)циклопропанкарбонитрила (5,0 г, 26 ммоль), PtO₂ (200 мг) и CHCl₃ (10 мл) в этиловом спирте (65 мл) гидрировали в аппарате Парра в течение 3 часов при давлении 3,85 ат. Катализатор фильтровали через пробку из целита, а растворители удаляли. Полученную хлористоводородную соль распределяли между CH₂Cl₂ и 10% K₂CO₃. Органический слой отделяли, сушили над K₂CO₃ и концентрировали с образованием указанного в заголовке соединения в виде свободного амина, 3,8 г (74%);

15 спектр ЯМР ¹H (250 МГц, CDCl₃) δ : 0.79-0.82 (м,1H), 0.90-0.95 (м,1H), 1.49 (широкий синглет,2H), 1.70-1.76 (м,1H), 1.82-1.86 (м,1H), 2.60-2.74 (м, 2H), 3.75 (с,3H), 6.35-6.42 (м,1H), 6.50-6.62(м,1H), 6.85-6.90 (м,1H).

20 (d)

(транс)-N-[[2-(2-фтор-5-метоксифенил)циклопропил] - метил] -2-метилпропанамида.

К перемешиваемому с помощью магнитной мешалки раствору

25 (транс)-2-(2-фтор-5-метоксифенил)циклопропанметанамида (600 мг, 3,1 ммоль), Et₃N (909 мг, 9,0 ммоль) в сухом дихлорметане (15 мл), находившемся при 0 °C, по каплям добавляли изобутирилхлорид (352 мг, 3,3 ммоль).

30 Полученную суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Растворители удаляли, а остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и последовательно промывали водой, 5% лимонной кислотой, 5% K₂CO₃, рассолом и сушили над K₂CO₃.

35 После концентрирования посредством ротационного выпаривания было получено неочищенное масло, которое затем очищали путем перегонки по методу Кюгельнора. Перекристаллизация полученного твердого вещества из смеси простого этилового эфира и гексана (1:1) позволила получить 380 мг (47%) указанного в заголовке соединения; температура плавления 93-94 °C;

45 спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.82-0.88 (м,1H), 0.97-1.03 (м,1H), 1.13 (д, J= 8.1 Гц, 6H), 1.14-1.24 (м,1H), 1.85-1.91 (м,1H), 2.25-2.30 (м, 1H), 2.93-3.02 (м,1H), 3.52 (двойной триплет, J=7.8, 13.8 Гц,1H), 3.72 (с, 3H), 5.74 (широкий синглет,1H), 6.42-6.44 (м,1H), 6.59-6.64 (м,1H), 6.91 (т, J=6.5 Гц,1H);

50 инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3298, 2962, 1642, 1546, 1502, 1428 см⁻¹;

масс-спектр (изобутан-DCI) m/e 253.

Результаты анализа, высчитанные для

С₁₅H₂₀NO₂F:

55 C 67.90, H 7.60, N 5.28;

обнаружено: C 68.18, H 7.77, N 5.24.

Пример 2 (способ получения 2).

Получение

60 (транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил] бутанамида.

Стадия i.

(а) (b)

(транс)-N-метокси-N-метил-3-(3-метоксифенил)- 2-пропенамид.

Раствор 3-метоксикоричной кислоты (75,0 г, 0,42 моля) в тионилхлориде (250 мл) нагревали с обратным холодильником в

течение 1 часа. Большую часть тионилхлорида отгоняли, полученный остаток обрабатывали дихлорметаном, а оставшийся тионилхлорид удаляли путем совместной перегонки с образованием хлорангидрида 3-метоксикоричной кислоты, который имел достаточно высокую чистоту для использования без дальнейшей очистки. К раствору хлорангидрида 3-метоксикоричной кислоты (0,42 моля) в сухом дихлорметане (500 мл), находившемся при 0°C, добавляли пиридин (186 мл, 2,3 моля) и хлористоводородный N, O-диметилгидроксилламин (45,17 г, 0,46 моля). Полученный раствор перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, разбавляли дихлорметаном (200 мл) и последовательно промывали 1 н. раствором HCl, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Затем его сушили над MgSO₄ и концентрировали в условиях вакуума с образованием указанного в заголовке соединения в виде темного масла (88,43 г, 95%);

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 3.25 (с,3H), 3.68 (с,3H), 3.84 (с, 3H), 6.82-6.86 (м, 1H), 7.00 (д, J=16.1 Гц,1H), 7.10 (широкий синглет,1H), 7.15-7.20 (м,1H), 7.32 (т, J =6.6 Гц,1H), 7.72 (д, J =16.0 Гц,1H).

(с)
(транс)-N-метокси-N-метил-2-(3-метоксифенил)-циклопропанкарбоксамид.

К суспензии NaN (16,27 г, 0,68 моля) в диметилформамиде (375 мл) небольшими порциями добавляли твердый йодистый триметилсульфоксоний (149,16 г, 0,68 моля). После прекращения вспенивания (40 минут) по каплям добавляли раствор (транс)-N-метокси-N-метил-3-(3-метоксифенил)-2-пропен амида (50 г, 0,23 моля) в диметилсульфоксиде (50 мл), поддерживая температуру в интервале 35-40°C. Эту смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, после чего по каплям добавляли насыщенный раствор NH₄Cl (400 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органические вещества собирали, промывали рассолом, сушили (K₂CO₃) и концентрировали с образованием красного масла, которое затем очищали путем перегонки по методу Кюгельрора (130°C, 0,5 мм Hg), в результате чего было получено указанное в заголовке соединение в виде белого воска (52,47 г, 100%);

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.82-0.88 (м,1H), 1.20-1.30 (м,1H), 1.59-1.62 (м, 1H), 2.40-2.45 (м,1H), 3.22 (с,3H), 3.68 (с,3H), 3.79 (с,3H), 6.61-6.72 (м,3H), 7.18 (т, J=6.0 Гц,1H).

Стадия ii.

(d)
(транс)-2-(3-метоксифенил)циклопропанкарбок-сальдегид.

К быстро перемешиваемой суспензии алюмогидрида лития (7,74 г, 204 ммоль) в тетрагидрофуране (800 мл), находившейся при температуре -45°C, по каплям добавляли раствор

(транс)-N-метокси-N-метил-2-(3-метоксифенил)-циклопропанкарбоксамид (40 г, 171 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл), поддерживая температуру ниже -40°C. После окончания добавления охлаждающую ванну удаляли, а реакционную смесь оставляли для нагревания

до 5°C, а потом сразу же вновь охлаждали до -45°C. По каплям осторожно добавляли раствор бисульфата калия (40 г, 300 ммоль) в воде (120 мл), поддерживая температуру ниже -30°C. После окончания добавления охлаждающую ванну удаляли, а суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученную смесь фильтровали через целит и фильтровальную лепешку промывали простым эфиром. Соединенные фильтраты промывали холодным 1 н. раствором HCl, 5% K₂CO₃, рассолом и сушили над MgSO₄. После концентрирования посредством ротационного выпаривания было получено указанное а заголовке соединение в виде светлого масла (29,9 г, 99%);

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 1.49-1.58 (м,1H), 1.65-1.73 (м,1H), 2.10-2.19 (м,1H), 2.58-2.67 (м,1H), 3.80 (с,3H), 6.66-6.78 (м,3H), 7.21 (т, J=6.6 Гц,1H), 9.32 (д, J=2.0 Гц,1H).

Стадия iii.

(e)(f)

(транс)-2-(3-метоксифенил)циклопропанметан амин.

Раствор

(транс)-2-(3-метоксифенил)циклопропанкарбок-сальдегида (31,0 г, 176 ммоль), хлористоводородного гидроксилламина (38,57 г, 555 ммоль), этанола (200 мл), воды (120 мл) и 10 н. раствора NaOH (55 мл, 555 ммоль) нагревали с обратным холодильником (паровая баня) в течение 18 часов. Этот раствор охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (1 л), последовательно промывали 1 н. раствором HCl, водой, рассолом и сушили над K₂CO₃.

После концентрирования путем ротационного выпаривания было получено 30,98 г (92%) оксима, который сразу же использовали на следующей стадии. Оксим (30,98 г, 162 ммоль) вываривали с тетрагидрофураном (50 мл) и по каплям добавляли к суспензии алюмогидрида лития (9,2 г, 242 ммоль) в тетрагидрофуране (300 мл), которая находилась при температуре -45°C, поддерживая температуру ниже -40°C. Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры, перемешивали в течение 4 часов и вновь охлаждали до -45°C.

Затем по каплям осторожно добавляли раствор бисульфата калия (55 г, 404 ммоль) в воде (200 мл). Охлаждающую ванну удаляли, а суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Полученную пасту фильтровали через целит, а фильтровальную лепешку промывали простым этиловым эфиром. Соединенные фильтраты экстрагировали 12 н. раствором HCl, кислые вытяжки подщелачивали (50% NaOH) и экстрагировали дихлорметаном. Органические вещества соединяли, промывали рассолом, сушили (K₂CO₃) и концентрировали в условиях вакуума с образованием указанного в заголовке соединения в виде светлого масла (17,62 г, 56%, две стадии);

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.80-0.95 (м,2H), 1.31-1.35 (м,1H), 1.70-1.79 (м,1H), 2.28 (широкий синглет,2H), 2.70- 2.74 (м,2H), 3.79 (с,3H), 6.60-6.71 (м,3H), 7.17 (т, J=6.4 Гц,1H).

Стадия iv.

(g)
(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид.

К перемешиваемому с помощью магнитной мешалки раствору (транс)-[2-(3-метоксифенил)циклопропанметан амина (1,02 г, 5,8 ммоль) и Et₃N (1,60 мл, 11,5 ммоль) в сухом дихлорметане (20 мл), находившемся при температуре 0 °С, по каплям добавляли бутирилхлорид (0,69 г, 6,4 ммоль). Полученную суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Растворители удаляли. Остаток вываривали с EtOAc (100 мл) и последовательно промывали водой, 5% лимонной кислотой, 5% K₂CO₃, рассолом и сушили над K₂CO₃. После концентрирования путем ротационного выпаривания получали неочищенный продукт, который затем очищали посредством испарительной хроматографии (силикагель, смесь 40% EtOAc и гексана) с образованием 1,01 г (71%) указанного в заголовке соединения;

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.85-0.95 (м,5H), 1.22-1.31 (м,1H), 1.62 (к, J= 7.1 Гц,2H), 1.73-1.77 (м,1H), 2.13 (т, J 7.7 Гц,2H), 3.15-3.36 (м,2H), 3.76 (с,3H), 5.59 (с,1H), 6.55-6.69 (м,3H), 7.15 (т, J=6.5 Гц,1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3302, 2862, 1732, 1644 см⁻¹;

масс-спектр (изобутан-DCI) m/e 247.

Результаты анализа, высчитанные для

C¹⁵H₂₁NO₂:

C 72.84, H 8.56, N 5.66;

обнаружено: C 72.71, H 8.50, N 5.62.

Пример 3 (способ получения 3).

За. Получение

(+)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил] метил]бутанамид.

Стадия i.

(a)

(+)-(транс)-2-(3-метоксифенил)циклопропанне танол.

К суспензии алюмогидрида лития (0,65 г, 17,1 ммоль) в тетрагидрофуране (45 мл), находившейся при температуре -45 °С, по каплям добавляли раствор (2'S)-N-(1S,2S)-2-(3-метоксифенил)циклопропанкарбонил борнан-10',2'-сультама (3,36 г, 8,6 ммоль), полученный по методу Валлгарда Дж., Аппельберга У., Шереха И, и Хакселя У. (J.Chem.Soc. Penkin Trans. 1, стр. 461-470, 1994 г.), в тетрагидрофуране (20 мл). Охлаждающую ванну удаляли, а реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры, после чего ее сразу же вновь охлаждали до -45°C. Осторожно добавляли раствор бикарбоната калия (3,9 г, 29 ммоль) в воде (15 мл), повысив температуру до -5°C. Полученную пасту перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, фильтровали через целит, а фильтровальную лепешку промывали простым этиловым эфиром. Соединенные фильтраты промывали холодным (0°C) 1 н. раствором HCl, 5% K₂CO₃, рассолом, сушили (K₂CO₃) и концентрировали с образованием неочищенного воска. После растирания в порошок вместе с гексаном, фильтрования осажденного хирального вспомогательного вещества и последующего концентрирования

фильтрата было получено указанное в заголовке соединение в виде светлого масла (1,33 г, 87%);

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.90-1.00 (м,2H), 1.21- 1.25 (м,1H), 1.52-1.59 (широкий синглет, 1H), 1.78-1.85 (м,1H), 3.60 (двойной дублет, J= 5.0,> 1 Гц,2H), 3.80 (с,3H), 6.60-6.72 (м, 3H), 7.20 (м, J=7.5 Гц,1H);

[α]_D²⁰ 55,5° (с=1, CH₂Cl₂).

Стадия ii.

(b) (c)

(+)-(транс)-1-(азидометил)-2-(3-метоксифенил) - циклопропан.

К раствору

(+)-(транс)-2-(3-метоксифенил)циклопропанне танол (1,33 г, 7,5 ммоль) и триэтиламина (1,57 мл, 11,3 ммоль) в дихлорметане (25 мл), находившемся при температуре 0°C, по каплям добавляли метансульфонилхлорид (950 мг, 8,3 ммоль). После окончания добавления ледяную баню удаляли и продолжали перемешивание в течение 30 минут. Полученный раствор обрабатывали дихлорметаном (100 мл), промывали водой, насыщенным раствором NaHCO₃ и сушили над K₂CO₃. После концентрирования путем ротационного выпаривания было получено 1,78 г неочищенного масла. Мезилат растворяли в диметилформамиде (25 мл), обрабатывали азидом натрия (980 мг, 15 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученную смесь концентрировали, остаток растворяли в простом этиловом эфире, промывали водой, рассолом, а растворители удаляли посредством ротационного выпаривания, что позволило получить 1,11 г (73%, две стадии) светлого масла;

ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.85-0.92 (м,2H), 1.41-1.45 (м,1H), 1.80-1.83 (м,1H), 3.25-3.38 (м,1H), 3.48-3.58 (м,1H), 3.83 (с, 3H), 6.70-6.78 (м, 3H), 7.21 (м,J=7.8 Гц,1H).

(d)

(+)-(транс)-2-(3-метоксифенил)циклопропанне танамин.

К перемешиваемой суспензии алюмогидрида лития (455 мг, 12 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл), находившейся при температуре -30°C, добавляли раствор (+)-(транс)-1-(азидометил)-2-(3-метоксифенил) циклопропана (1,11 г, 5,5 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), поддерживая температуру ниже -30°C. После окончания добавления суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до -45°C и по каплям осторожно добавляли раствор KHSO₄ (2,6 г) в воде (20 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, фильтровали через целит, а фильтровальную лепешку хорошо промывали простым этиловым эфиром. Фильтраты собирали, экстрагировали 1 н. раствором HCl, а кислые слои подщелачивали (30% NaOH). Основной раствор экстрагировали CH₂Cl₂, сушили (K₂CO₃) и концентрировали с образованием 400 мг (41%) указанного в заголовке соединения в виде светлого масла;

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ :

0.86-0.95 (м,2H), 1.24-1.31 (м,1H), 1.72-1.79 (м, 1H), 2.10-2.40 (широкий синглет,2H), 2.70- 2.74 (м,2H), 3.79 (с,3H), 6.60-6.72 (м,3H), 7.15 (м, J=7,8 Гц, 1H).

Стадия iii.

(е)

(+)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид.

К перемешиваемому с помощью магнитной мешалки раствору (+)-(транс)-2-(3-метоксифенил)циклопропанметан амина (400 мг, 2,3 ммоль) и Et₃N (1,1 мл, 7,9 ммоль) в сухом дихлорметане (15 мл), находившемуся при температуре 0 °С, по каплям добавляли бутирилхлорид (269 мг, 2,5 ммоль). Полученную суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Растворители удаляли, остаток вываривали вместе с EtOAc (100 мл) и последовательно промывали водой, 5% лимонной кислотой, 5% K₂CO₃г рассолом и сушили над K₂CO₃. После концентрирования путем ротационного выпаривания был получен неочищенный продукт, который затем очищали посредством испарительной хроматографии (силикагель, смесь 1% метилового спирта и CH₂Cl₂), что позволило получить 310 мг (56%) указанного в заголовке соединения в виде светлого масла;

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.86-0.95 (м,5H), 1.22- 1.31 (м,1H), 1.54-1.83 (м, 3H), 2.08 (т, J=7.7 Гц,2H), 3.16-3.36 (м, 2H), 3.76 (с,3H), 5.59 (широкий синглет,1H), 6.55-6.76 (м,3H), 7.17 (т, J=7.8 Гц,1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3296, 2962, 1644, 1604, 1550, 1494 см⁻¹;

масс-спектр (изобутан-DCI) m/e 247;

[α]_D²⁰ +57,2° (с=1, CH₂Cl₂).

Результаты анализа, высчитанные для

C¹⁵H₂₁NO₂ · 0,15H₂O

C 72.05, H 9.59, N 5.60;

обнаружено: C 71.97, H 8.59, N 5.60.

3.

(-)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид.

Указанное в заголовке соединение синтезировали представленным выше способом из (2'R)-N-(1R, 2R)-2-(3-метоксифенил)-циклопропанкарбонил]борнан-10', 2'-сультама, полученного по методу Валлгарда Дж., Аппельберга У., Шереха И. и Хаксея У. (J. Chem. Soc. Perkin Trans.I стр. 461-470, 1994 г.);

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.86-0.95 (м,5H), 1.22-1.31 (м,1H), 1.54-1.83 (м,3H), 2.08 (к, J=7.7 Гц,2H), 3.16-3.36 (м,2H), 3.76 (с,3H), 5.59 (широкий синглет,1H), 6.55-6.76 (м,3H), 7.17 (м, 1 =7.8 Гц,1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3294, 2962, 1644, 1604, 1559, 1495 см⁻¹;

масс-спектр (изобутан-DCI) m/e 247.

Пример 4 (способ получения 4).

4а. Получение

(транс)-N-[[2-(2-иод-5-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид.

К перемешиваемому раствору (транс)-N-[[2-(3-метоксифенил) циклопропил] метил] бутанамида (120 мг, 0,49 ммоль) и TI(OAc)₃ (522 мг, 1,5 ммоль) в CCl₄ (10 мл) добавляли раствор I₂ (139 мг, 0,55 ммоль) в

CCl₄ (20 мл). Полученную суспензию нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через спекшуюся стекломассу с порами среднего размера, а фильтрат промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия, рассолом и сушили (K₂CO₃). После концентрирования путем ротационного выпаривания было получено 150 мг оранжевого масла, которое очищали посредством хроматографии (силикагель, смесь 40% EtOAc и гексана), что позволило получить 108 мг (60%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества, температура плавления 84 -86 °С;

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.87-1.01 (м,5H), 1.07-1.23 (м,1H), 1.59-1.71 (м, 2H), 1.84-1.90 (м,1H), 2.16 (т, J=7.8 Гц, 2H), 3.16-3.25 (м, 1H), 3.46-3.53 (м,1H), 3.73 (с,3H), 5.83 (широкий синглет,1H), 6.45-6.50 (м, 2H), 7.66 (д, J=8.5 Гц,1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3304, 2962, 1636, 1555, 1444, 1416 см⁻¹;

масс-спектр (изобутан-DCI) m/e 373.

Результаты анализа, высчитанные для

C¹⁵H₂₀NO₂I:

C 48.27, H 5.40, N 3.75;

обнаружено: C 48.24, H 5.41, N 3.53.

4б. Получение

(транс)-N-[[2-(2-иод-5-фторфенил)-циклопропил] метил]бутанамида.

К перемешиваемому раствору (транс)-N-[[2-(3-фторфенил)-циклопропил]метил] бутанамида (1,0 г, 4,3 ммоль), TI(OAc)₃ (2,5 г, 6,5 ммоль) и тетрафторамина (15 мл) в ацетонитриле (15 мл) добавляли раствор NaI (705 мг, 4,7 ммоль) в воде (2 мл). Полученную суспензию нагревали при температуре 55 °С в течение 12 часов. Затем ее охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через спекшуюся стекломассу с порами среднего размера, а фильтрат промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия, рассолом и сушили (K₂CO₃). После концентрирования путем ротационного выпаривания было получено 1,26 г оранжевого масла, которое очищали

посредством хроматографии (силикагель, смесь 35% EtOAc и гексана), что позволило получить 371 мг (25%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: температура плавления 66-68 °С;

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.91-0.99 (м,5H), 1.00-1.15 (м,1H), 1.70 (к, J=7.5 Гц,2H), 1.89-1.92 (м,1H), 2.17 (т, J=7.2 Гц,2H), 3.28-3.32 (м, 1H), 3.43-3.50 (м, 1H), 5.67 (широкий синглет,1H), 6.59-6.67 (м,2H), 7.71-7.76 (м,1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3417, 3294, 2962, 1638, 1554, 1448, 1412 см⁻¹;

масс-спектр (ESI) m/e 361.

Результаты анализа, высчитанные для

C¹⁴H₁₇NOFI:

C 46.55, H 4.74, N 3.88;

обнаружено: C 46.57, H 4.68, N 3.85.

Пример 5 (способ получения 5).

Получение

(транс)-N-[[2-(2,4-дибром-5-метоксифенил)циклопропил] метил] бутанамида

К перемешиваемому раствору N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил] метил]

бутанамида (190 мг, 0,77 ммоль) и $Ti(OAc)_3$ (881 мг, 2,3 ммоль) в CCl_4 (20 мл), находившемся при температуре 0 °С, по каплям добавляли раствор Br_2 (238 мг, 1,5 ммоль) в CCl_4 (10 мл). После окончания добавления эту суспензию фильтровали через спекшуюся стекломассу с порами среднего размера, а фильтрат промывали насыщенным раствором тиосульфата натрия, рассолом, сушили (K_2CO_3) и концентрировали с образованием светлого масла. После очистки посредством хроматографии (силикагель, смесь 35% $EtOAc$ и гексана) было получено 185 мг (62%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества: температура плавления 114-115 °С;

спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 0.90-1.02 (м, 5H), 1.04-1.16 (м, 1H), 1.60-1.69 (м, 2H), 1.89-1.93 (м, 1H), 2.16 (т, $J=7.8$ Гц, 2H), 3.04-3.16 (м, 1H), 3.49-3.54 (м, 1H), 3.82 (с, 3H), 5.77 (широкий синглет, 1H), 6.44 (с, 1H), 7.66 (с, 1H);

инфракрасный спектр (пленка $NaCl$) 3290, 2960, 1632, 1550, 1474, 1442 cm^{-1} ;

масс-спектр: m/e 405.

Результаты анализа, высчитанные для

$C^{15}H_{19}NO_2Br_2$:

C 44.47, H 4.73, N 3.46;

обнаружено: C 44.59, H 4.65, N 3.16.

Пример 6 (способ получения 6).

Получение

(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил] метил]-N-(фенилметил)бутанамида.

Перемешиваемый с помощью магнитной мешалки раствор

(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил] метил]бутанамида (1,0 г, 4,0 ммоль) и NaN (105 мг, 4,4 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) обрабатывали бензилбромидом (750 мг, 4,4 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, разбавляли простым этиловым эфиром (100 мл) и быстро охлаждали водой (100 мл). Слои разделяли, после чего органическую фазу промывали водой, рассолом, сушили (K_2CO_3) и концентрировали с образованием неочищенного масла, которое очищали посредством испарительной хроматографии (силикагель, смесь 45% $EtOAc$ и гексана) с образованием 580 мг (43%) указанного в заголовке соединения в виде светлого масла;

спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 0.78-0.98 (м, 4H), 1.17-1.33 (м, 1H), 1.60-1.79 (м, 4H), 2.27-2.44 (м, 2H), 3.17-3.33 (м, 1H), 3.51-3.61 (м, 1H), 3.77 (широкий синглет, 3H), 4.46-4.82 (м, 2H), 6.50-6.72 (м, 3H), 7.10-7.34 (м, 6H);

инфракрасный спектр (пленка $NaCl$) 2962, 1644, 1604, 1454, 1210 cm^{-1} ;

масс-спектр (изобутан- DCl) m/e 337.

Результаты анализа, высчитанные для

$C^{22}H_{27}NO_2 \cdot 0,1H_2O$:

C 77.88, H 8.08, N 4.13;

обнаружено: C 77.87, H 8.12, N 3.89.

Пример 7 (способ получения 7).

Получение

(транс)-N-[[2-[3-(2-пропенилокси)фенил]циклопропил] метил]бутанамида.

Стадия i.

(а)

(транс)-N-[[2-(3-гидроксифенил)циклопропил]м

етил]-бутанамид.

К перемешиваемому раствору (транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил] метил] бутанамида (3,50 г, 14,2 ммоль) в дихлорметане (50 мл), находившемся при температуре -78 °С, по каплям добавляли BBr_4 (28,4 мл, 1 н. раствор в CH_2Cl_2 , 28,4 ммоль). После окончания добавления охлаждающую ванну удаляли и продолжали перемешивать в течение 18 часов. Полученный раствор выливали на смесь льда с водой (100 мл) и экстрагировали 2,5 н. раствором $NaOH$. Основные вытяжки собирали, промывали дихлорметаном и подкисляли (концентрированная HCl). Кислый раствор экстрагировали дихлорметаном, органические вещества собирали, промывали рассолом, сушили ($MgSO_4$) и концентрировали с образованием 2,49 г (75%) указанного в заголовке соединения:

спектр ЯМР 1H (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ : 0.72-0.84 (м, 5H), 1.09-1.15 (м, 1H), 1.42-1.54 (м, 2H), 1.63-1.69 (м, 1H), 2.02 (т, $J=5,0$ Гц, 2H), 2.99-3.11 (м, 2H), 6.39-6.50 (м, 3H), 6.98 (т, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.91 (с, 1H), 9.19 (широкий синглет, 1H);

инфракрасный спектр (пленка $NaCl$) 3300, 2964, 1642, 1585, 1542, 1466 cm^{-1} ;

масс-спектр (изобутан- DCl) m/e 233.

Результаты анализа, высчитанные для

$C^{14}H_{19}NO_2 \cdot 0,1H_2O$:

C 71.52, H 8.23, N 5.96;

обнаружено: C 71.53, H 8.32, N 5.92.

Стадия ii.

(b)

(транс)-N-[[2-(пропен-1-илоксифенил)циклопропил]- метил]бутанамид.

К быстро перемешиваемому раствору (транс)-N-[[2-(3-гидроксифенил)циклопропил] метил] бутанамида (0,8 г, 3,4 ммоль) и KOH (210 мг, 3,74 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли аллилоидид (622 мг, 3,7 ммоль). После перемешивания в течение 18 часов суспензию разбавляли простым этиловым эфиром (100 мл) и промывали водой, 2 н. раствором $NaOH$, рассолом, сушили (K_2CO_3) и концентрировали с образованием неочищенного остатка. Полученное вещество очищали посредством хроматографии (силикагель, смесь 40% $EtOAc$ и гексана), что позволило получить 320 мг (34%) указанного в заголовке соединения;

спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 0.70-0.94 (м, 5H), 1.12-1.32 (м, 1H), 1.58-1.84 (м, 3H), 2.20 (т: $J=6,0$ Гц, 2H), 3.15-3.36 (м, 2H), 4.48 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 5.24 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 5.40 (д, $J=17,2$ Гц, 1H), 5.56 (широкий синглет, 1H), 5.96-6.07 (м, 1H), 6.57-6.70 (м, 3H), 7.13 (т, $J=7,2$ Гц, 1H);

инфракрасный спектр (пленка $NaCl$) 3296, 2962, 1644, 1607, 1548, 1494 cm^{-1} ;

масс-спектр m/e 273.

Результаты анализа, высчитанные для

$C^{17}H_{23}NO_2 \cdot 0,20(H_2O)$:

C 73.72, H 8.52, N 5.06;

обнаружено: C 73.77, H 8.63, N 5.00.

Пример 8 (способ получения 8).

Получение

(транс)-N-[[2-[3-(метилэтокси)фенил]циклопропил] метил]бутанамида.

К быстро перемешиваемому раствору (транс)-N-[[2-(3-гидроксифенил)циклопропил] метил] бутанамида (390 мг, 1,7 ммоль),

трифенилфосфина (498 мг, 1,9 ммоль) и изопропанола (150 мг, 2,5 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), находившемся при температуре 0°C, в виде одной порции добавляли диэтилазодикарбоксилат (331 мг, 1,9 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов эту суспензию разбавляли простым этиловым эфиром (100 мл), промывали водой, 2 н. раствором NaOH и рассолом, сушили (K_2CO_3) и концентрировали с образованием неочищенного воска. Полученное вещество очищали посредством хроматографии (силикагель, смесь 35% EtOAc и гексана), что позволило получить 144 мг (31%) указанного в заголовке соединения;

спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 0.85-0.94 (м, 5H), 1.22-1.24 (м, 1H), 1.29 (д, $J=6.7$ Гц, 6H), 1.58-1.68 (м, 2H), 1.70-1.77 (м, 1H), 2.14 (т, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.14-3.36 (м, 2H), 4.44-4.54 (м, 1H), 5.81 (широкий синглет, 1H), 6.53-6.67 (м, 3H), 7.13 (т, $J=7.2$ Гц, 1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3294, 2974, 1644, 1610, 1550, 1492 cm^{-1} ; масс-спектр m/e 275.

Результаты анализа, высчитанные для

$C^{17}H_{25}NO_2$:

C 74.14, H 9.15, N 5.09;
обнаружено: C 73.77, H 8.99, N 4.82.

Пример 9 (способ получения 9).

9a. Получение

(-)-(транс)-N-[[2-(5-метокси-2-фенилэтинил)фенил] циклопропил]метил]бутанамида.

(a)

(-)-(транс)-N-[[2-(5-метокси-2-фенилэтинил)фенил]циклопропил]метил]бутанамида.

Перемешиваемую суспензию

(транс)-N-[[2-(2-иод-5-метоксифенил) циклопропил]метил]бутанамида (400 мг, 1,1 ммоль), фенилацетилена (133 мг, 1,3 ммоль) и $Pd(Ph_3P)_4$ (63 мг, 0,05 ммоль) в триэтилаmine (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли простым этиловым эфиром (100 мл), промывали водой, рассолом, сушили (K_2CO_3) и концентрировали в условиях вакуума с образованием 400 мг красного масла. После очистки посредством хроматографии (силикагель, смесь 30% EtOAc и гексана) было получено 220 мг белого твердого вещества (58%): температура плавления 107-108 °C;

спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 0.78 (т, $J=7.5$ Гц, 3H), 0.94-0.98 (м, 1H), 1.14-1.16 (м, 2H), 1.40-1.56 (м, 2H), 1.78-1.93 (м, 2H), 2.25-2.31 (м, 1H), 2.80-2.99 (м, 1H), 3.74-3.83 (м, 1H), 3.79 (с, 3H), 5.84 (широкий синглет, 1H), 6.41 (с, 1H), 6.71 (д, $J=4$ Гц, 1H), 7.16-7.61 (м, 6H); инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3310, 2960, 2214, 1638, 1544, 1502, 1428 cm^{-1} ; масс-спектр (ESI) m/e 347.

Результаты анализа, высчитанные для

$C^{23}H_{25}NO_2$:

C 79.51, H 7.25, N 4.03;
обнаружено: C 79.28, H 7.21, N 3.78.

9b. Получение

(-)-(транс)-N-[[2-(5-метокси-2-фенилэтил)фенил]циклопропил]метил]бутанамида

(b)

(-)-(транс)-N-[[2-(5-метокси-2-фенилэтил)фенил]

л]- циклопропил]метил] бутанамида.

Суспензию

(-)-(транс)-N-[[2-(5-метокси-2-фенилэтинил)фенил] циклопропил] метил] бутанамида (100 мг, 0,28 ммоль), 20% палладированного угля (50 мг) в этаноле (25 мл) встряхивали под слоем водорода (аппарат Парра, 3,5 ат) в течение 18 часов. Полученную суспензию фильтровали через целит и концентрировали в условиях вакуума с образованием светлого масла (100 мг, 100%);

спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 0.90-0.94 (м, 5H), 1.25-1.30 (м, 1H), 1.60-1.66 (м, 1H), 1.71-1.79 (м, 2H), 2.05-2.15 (м, 2H), 2.88-2.98 (м, 4H), 3.20-3.35 (м, 2H), 3.77 (с, 3H), 5.57 (широкий синглет, 1H), 6.47 (с, 1H), 6.66-6.68 (м, 1H), 7.05 (д, $J=4$ Гц, 1H), 7.17-7.32 (м, 5H); инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3294, 2960, 1644, 1548, 1498, 1454 cm^{-1} ; масс-спектр (ESI) m/e 351.

Результаты анализа высчитанные для

$C^{23}H_{29}NO_2 \cdot 0,25(H_2O)$:

C 77.60, H 8.41, N 3.58;

обнаружено: C 77.48, H 8.41, N 3.58.

Пример 10 (способ получения 10).

Получение

(-)-(транс)-N-[[2-(2-циано-5-метоксифенил)циклопропил] метил] бутанамида.

В 100 мл колбу с круглым основанием, оснащенную обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, вводили (транс) - N-[[2-(2-иод-5-метоксифенил)циклопропил] метил]бутанамида (200 мг, 0,6 ммоль), порошкообразный цианид меди (I) (106 мг, 1,2 ммоль) и безводный пиридин (2 мл). Эту смесь затем нагревали при температуре 185°C в течение 18 часов. Реакционную смесь быстро охлаждали путем добавления 50% водного раствора аммиака (30 мл), после чего экстрагировали толуолом (3x50 мл). Органические вещества соединяли, промывали водой, 1 н. раствором HCl, рассолом и сушили над $MgSO_4$. После фильтрования и концентрирования в условиях вакуума было получено 310 мг неочищенного масла, которое очищали посредством хроматографии (силикагель, смесь 45% EtOAc и гексана) с образованием светлого масла (120 мг, 74%);

спектр ЯМР 1H (300 МГц, $CDCl_3$) δ : 0.93 (т, $J=6.0$ Гц, 3H), 0.96-0.99 (м, 1H), 1.10-1.16 (м, 1H), 1.20-1.28 (м, 1H), 1.64-1.71 (м, 2H), 2.03-2.10 (м, 1H), 2.20 (т, $J=7.8$ Гц, 2H), 2.72-2.79 (м, 1H), 3.82 (с, 3H), 3.85-3.92 (м, 1H), 6.27 (широкий синглет, 1H), 6.56 (с, 1H), 6.73 (д, $J=8.4$ Гц, 1H), 7.53 (д, $J=8.7$ Гц, 1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3300, 2964, 2218, 1646, 1606, 1564 cm^{-1} ; масс-спектр (ESI) m/e 272.

Результаты анализа, высчитанные для

$C^{16}H_{20}N_2O_2 \cdot 0,25(H_2O)$:

C 69.41, H 7.46, N 10.12,
обнаружено: C 69.41, H 7.46, N 10.00.

Пример 11 (способ получения 11).

Получение

(-)-(транс)-N-[[2-(2-фенил-5-метоксифенил)циклопропил] метил] бутанамида.

К перемешиваемой суспензии (транс)-N-[[2-(2-иод-5-метоксифенил) циклопропил] метил] бутанамида (210 мг, 0,56 ммоль), гидроксида бария (265 мг, 0,84

ммоля) и воды (1 мл) в диметилловом эфире (6 мл) в виде одной порции добавляли смесь $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (12 мг, 0,01 ммоль) и фенилборной кислоты (75 мг, 0,62 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов, разбавляли толуолом, промывали водой, рассолом, сушили над K_2CO_3 и концентрировали в условиях вакуума с образованием красного воска. После очистки посредством хроматографии (силикагель, смесь 35% EtOAc и гексана) было получено 145 мг (85%) светлого масла;

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.69-0.79 (м,1H), 0.89 (т, $J=7.2$ Гц, 3H), 0.93-0.98 (м,1H), 1.01-1.08 (м,1H), 1.51-1.64 (м,2H), 1.79-1.86 (м, 1H), 2.01 (т: $J=7.2$ Гц,2H), 2.78-2.86 (м,1H), 3.21-3.30 (м,1H), 3.79 (с, 3H), 5.04 (широкий синглет,1H), 6.50 (с,1H), 6.74 (д, $J=8.4$ Гц,1H), 7.12 (д, $J=8.5$ Гц,1H), 7.30-7.43 (м,5H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3296, 2962, 1644, 1610, 1550, 1482 cm^{-1} ;

масс-спектр (ESI) m/e 323.

Результаты анализа, высчитанные для

$\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{NO}_2 \cdot 0.5(\text{H}_2\text{O})$:

C 75.87, H 7.88, N 4.21;

обнаружено: C 75.95, H 7.86, N 4.15.

Пример 12 (способ получения 12).

Получение

(±)-(транс)-[2,2-дифтор-3-(3-метоксифенил)циклопропилметил] бутанамида.

Стадия i.

(a)

(±)-(транс)-3-(3-метоксифенил)-проп-2-ен-1-ол.

Раствор 3-метокси-коричной кислоты (50,24 г, 281 ммоль) в 400 мл безводного тетрагидрофурана добавляли к перемешиваемой с помощью магнитной мешалки суспензии борогидрида натрия (12,80 г, 338 ммоль) в 500 мл безводного тетрагидрофурана, находившейся при комнатной температуре. Суспензию перемешивали до тех пор, пока не прекращалось выделение газа, охлаждали до 0°C и в течение 1 часа добавляли раствор иода (35,77 г, 141 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (500 мл). Эту суспензию перемешивали в течение 3 часов и по каплям добавляли 4 н. раствор хлористоводородной кислоты (100 мл). Полученную суспензию экстрагировали простым диэтиловым эфиром (3x500 мл) и соединенные органические порции промывали 3 н. раствором NaOH (3x500 мл), рассолом (500 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. После перегонки по методу Кюгельрора (0,5 мм) получили указанное в заголовке соединение в виде светлой жидкости (23,12 г, 50%);

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 3.82 (с,3H), 4.34 (д, $J=6$ Гц, 2H), 6.37 (двойной триплет, $J=15.6$ Гц,1H), 6.60 (д, $J=15$ Гц,1H), 6.80 (двойной дублет, $J=8,1=1$ Гц,1H), 6.93 (т, $J=1$ Гц,1H), 7.00 (д, $J=8$ Гц,1H), 7.24 (т, $J=8$ Гц,1H).

Стадия iii.

(b) (3-(3-метоксифенил)аллиловый эфир (±)-(транс)-уксусной кислоты.

В перемешиваемый с помощью магнитной мешалки раствор (±)-(транс)-3-(3-метоксифенил)-проп-2-ен-1-ола

(22,35 г, 136 ммоль) в безводном пиридине (115 мл), находившийся при температуре 0 °C, по каплям добавляли уксусный ангидрид (16,0 мл, 170 ммоль). После окончания добавления ледяную баню удаляли, раствор оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 24 часов. Полученный раствор концентрировали с условиях вакуума, а остаток вываривали вместе с простым диэтиловым эфиром (300 мл), промывали 1 н. раствором HCl (2x300 мл), 5% NaHCO_3 (200 мл), водой (200 мл), рассолом (200 мл), сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с образованием светлой жидкости. После испарительной хроматографии (элюирование смесью 5% простого диэтилового эфира и гексана) и перегонки полученной жидкости по методу Кюгельрора (0,5 мм) был получен требуемый продукт в виде светлой жидкости (16,95 г, 60%);

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 2.11 (с,3H), 3.81 (с,3H), 4.73 (д, $J=6$ Гц, 2H), 6.28 (двойной триплет, $J=15.6$ Гц,1H), 6.63 (д, $J=15$ Гц,1H), 6.82 (двойной дублет, $J=8$, 1 Гц,1H), 6.92 (т, $J=1$ Гц, 1H), 6.99 (д, $J=8$ Гц,1H), 7.24 (т, $J=8$ Гц,1H).

Стадия iii.

(c)

2,2-дифтор-3-(3-метоксифенил)циклопропилметил эфир (±)-(транс)-уксусной кислоты.

Раствор (3-(3-метоксифенил) аллилового эфира (±)-(транс)- уксусной кислоты (1,63 г, 7,90 ммоль) в безводном диглиме нагревали с обратным холодильником, а затем в течение 1 часа по каплям добавляли раствор хлордифторацетата натрия (9,02 г, 59,2 ммоль) в безводном диглиме (25 мл). Полученную суспензию охлаждали до комнатной температуры и выливали на 200 мл льда. Эту суспензию экстрагировали простым диэтиловым эфиром (4x200 мл), а соединенные органические экстракты промывали водой (3x400 мл), рассолом (400 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. После перегонки по методу Кюгельрора (0,5 мм) было получено 1,59 г (79%) продукта в виде светлого масла:

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 2.10 (с,3H), 2.24 (дважды двойной триплет, $J=15$, 7.5, 7 Гц,1H), 2.63 (двойной дублет, $J=15$, 7.5 Гц,1H), 3.80 (с, 3H), 4.19-4.25 (м,1H), 4.31-4.37 (м,1H), 6.74-6.83 (м,3H), 7.25 (т, $J=8$ Гц,1H).

Стадия iv.

(d)

(±)-(транс)-(2,2-дифтор-3-(3-метоксифенил)циклопропил] метанол.

Перемешиваемый с помощью магнитной мешалки раствор гидроксида калия (2,39 г, 42,6 ммоль) в смеси метанола и тетра-гидрофурана с соотношением 3:1 (88 мл) обрабатывали 2,2-дифтор-3-(3-метоксифенил) циклопропилметилловым эфиром (±)-(транс)-уксусной кислоты (4,16 г, 16,2 ммоль). Этот раствор перемешивали в течение 2 часов и концентрировали в условиях вакуума. Остаток вываривали вместе с простым диэтиловым эфиром (200 мл) и водой (200 мл), слои разделяли, водный слой экстрагировали простым диэтиловым эфиром (2x200 мл), органические экстракты

промывали насыщенным раствором NaHCO_3 (300 мл), водой (300 мл), рассолом (300 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и и концентрировали в условиях вакуума с образованием 3,42 г (99%) светлого масла, которое использовали без дальнейшей очистки:

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 1.60 (широкий синглет, 1H), 2.15-2.36 (м, 1H), 2.60 (дважды двойной дублет, J=15, 7.5, 1.5 Гц, 1H), 3.81 (с, 3H), 3.83-3.98 (м, 2H), 6.77 (т, J=1 Гц, 1H), 6.81 (д, J=8 Гц, 1H), 6.82 (двойной дублет, J=8, 1 Гц, 1H), 7.26 (т, J=8 Гц, 1H).

Стадия v.

(е) (f) (a) (±)-(транс)-[2, 2-дифтор-3-(3-метоксифенил) циклопропил]метанамин.

К перемешиваемому с помощью магнитной мешалки раствору спирта (3,27 г, 15,3 ммоль), триэтиламина (3,14 г, 31,0 ммоль) и CH_2Cl_2 (50 мл), находившемся при 0°C под слоем азота, в течение 15 минут по каплям добавляли метансульфонилхлорид (2,8 г, 24,4 ммоль). Раствор перемешивали в течение 30 минут, разбавляли CH_2Cl_2 (200 мл) и последовательно промывали водой (200 мл) и насыщенным раствором NaHCO_3 (200 мл), сушили (K_2CO_3), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума при температуре 5°C. Остаток вываривали с безводным диметилформамидом (50 мл), обрабатывали азидом натрия (1,96 г, 30,1 ммоль) и перемешивали в течение 14 часов. Полученный раствор выливали в воду (500 мл), экстрагировали простым диэтиловым эфиром (4x250 мл), соединенные экстракты промывали водой (4x500 мл), рассолом (2x300 мл), сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума (осторожно !) с образованием светлого масла. Это масло вываривали с безводным простым диэтиловым эфиром (40 мл) и по каплям добавляли к перемешиваемой с помощью магнитной мешалки суспензии алюмогидрида лития (1,16 г, 30,6 ммоль) в безводном простом диэтиловом эфире (60 мл), находившейся при температуре -30 °C. Суспензию оставляли для нагревания в течение 3 часов, вновь охлаждали до -30°C и по каплям добавляли раствор KHSO_4 (2,6 г, 19 ммоль) в воде (20 мл). Полученную суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры, перемешивали в течение 1 часа и фильтровали через целит с последующим элюированием простым диэтиловым эфиром (400 мл). Слои разделяли и органический слой экстрагировали 1 н. раствором HCl (3x100 мл), соединенные водные экстракты подщелачивали 50% NaOH и экстрагировали CH_2Cl_2 (3x150 мл). Органическую часть промывали рассолом (200 мл), сушили (K_2CO_3), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума с образованием 1,23 г (38%) светлого масла;

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 1.42 (широкий синглет, 2H), 1.97-2.08 (м, 1H), 2.44- 2.52 (м, 1H), 2.91-3.10 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 6.76 (т, J=1 Гц, 1H), 6.81 (д, J=8 Гц, 1H), 6.81 (двойной дублет, J=8, 1 Гц, 1H), 7.23 (т, J=8 Гц, 1H).

Стадия v.

(h)

(±)-(транс)-[2,2-дифтор-3-(3-метоксифенил)циклопропилметил] бутанамид.

К перемешиваемому с помощью магнитной мешалки раствору (±)-(транс)-[2,2-дифтор-3-(3-метоксифенил)циклопропил] метанамина (672 мг, 3,16 ммоль) и триэтиламина (1,5 мл) в безводном CH_2Cl_2 (20 мл) по каплям добавляли раствор бутирилхлорида (370 мг, 3,47 ммоль) в безводном CH_2Cl_2 (3 мл). Раствор перемешивали в течение 48 часов и концентрировали в условиях вакуума. Остаток вываривали с CH_2Cl_2 (100 мл) и промывали 1 н. раствором HCl (100 мл), 1 н. раствором NaOH (100 мл), рассолом (100 мл), сушили (K_2CO_3), фильтровали и концентрировали в условиях вакуума. После испарительной хроматографии (элюирование смесью гексанов и этилацетата с соотношением 2:1) был получен требуемый продукт в виде светлого масла, который после выстаивания затвердевал и превращался в воскообразное вещество:

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.92 (т, J=7.4 Гц, 3H), 1.64 (секстет, J= 7.4 Гц, 2H), 2.09-2.21 (м, 1H), 2.16 (т, J=7.4 Гц, 2H), 2.51 (двойной дублет, J= 13.8, 7.4 Гц, 1H), 3.19-3.22 (м, 1H), 3.76 (с, 3H), 3.77-3.85 (м, 1H), 5.90 (широкий синглет, 1H), 6.70 (с, 1H), 6.75 (д, J=8 Гц, 1H), 6.77 (двойной дублет, J=8, 1 Гц, 1H), 7.20 (т, J=8 Гц, 1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3302, 2960, 1644, 1552, 1288, 1266, 1250, 1160 cm^{-1} ; масс-спектр (изобутан- DCI) m/e 282 (M^+). Результаты анализа, высчитанные для

35 $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{F}_2$:

C 63.59, H 6.76, N 4.94;

обнаружено: C 63.59, H 6.83, N 4.85.

Пример 13 (способ получения 13).

Получение

40 (транс)-N-[[2-(2-бутириламино-5-метоксифенил) циклопропил] метил]бутанамид.

Стадия i.

(a)

(транс)-N-[[2-(2-амино-5-метоксифенил)циклопропан] метило]амин.

45 В сосуд Парра выливали суспензию (транс)-2-(2-нитро-5-метоксифенил)циклопропанкарбоксальдегидоксима (1,0 г, 4,2 ммоль), 10% палладированного угля (100 мг) и HOAc (25 мл) и в течение 18 часов встряхивали ее в атмосфере водорода (3,5 ат). Полученное вещество фильтровали через целит, вываривали с водой (300 мл) и подщелачивали 10 н. раствором NaOH . Этот продукт затем экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , экстракты соединяли, сушили над K_2CO_3 и концентрировали в условиях вакуума с образованием 800 мг (100%) красного масла:

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.78-0.85 (м, 1H), 1.34-1.39 (м, 1H), 1.59-1.69 (м, 1H), 1.77-1.83 (м, 1H), 1.88 (широкий синглет, 2H), 3.10-3.38 (м, 2H), 3.66 (с, 3H), 6.39 (д, J=6.0 Гц, 1H), 6.50-6.59 (м, 1H), 6.61 (широкий синглет, 2H), 6.78-6.97 (м, 1H).

Стадия ii.

(b)

(транс)-N-[[2-(2-бутириламино-5-метоксифенил

]циклопропил] метил]бутанамид.

К перемешиваемому с помощью магнитной мешалки раствору (транс)-N-[2-(2-амино-5-метоксифенил)циклопропан] метил]амин (400 мг, 2,2 ммоль) и Et₃N (0,86 мл, 6,6 ммоль) в сухом CH₂Cl₂ (15 мл), находившемся при температуре 0 °С, по каплям добавляли бутирилхлорид (256 мг, 2,4 ммоль). Полученную суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. После концентрирования путем ротационного выпаривания был получен продукт, который затем очищали посредством испарительной хроматографии (силикагель, смесь 30% EtOAc и гексана), что позволило получить 250 мг (44%) светлого масла;

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.75-1.04 (м,3H), 1.50-1.76 (м,5H), 2.10 (т, J= 8.1 Гц,2H), 2.45 (т, J=8.0 Гц,2H), 2.68-1.78 (м,1H), 3.69 (с, 3H), 3.72-3.78 (м, 2H), 6.27 (д, J=2.0 Гц,1H), 6.36 (широкий синглет,1H), 6.63 (двойной дублет, J= 7.8, 2.7 Гц, 1H), 7.50 (д, J=8.7 Гц,1H), 7.89 (широкий синглет,1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3290, 2961, 1647, 1534, 1425 см⁻¹;

масс-спектр (ESI) m/e 332.

Результаты анализа, высчитанные для C¹⁹H₂₈N₂O₃·0,4H₂O:

C 67.19, H 8.54, N 8.24;

обнаружено: C 67.58, H 8.19, N 7.77.

Пример 14 (способ получения 14).

Получение

(-)-(транс)-N-[1-2-(3-метоксифенил)циклопропил]этил] бутанамида (изомер А).

Стадия i.

(а)

(-)-(транс)-1-[2-(3-метоксифенил)циклопропил] этанол (изомер А) и (-)-(транс)-1-[2-(3-метоксифенил)циклопропил] этанол (изомер В).

Диметилсульфоксид (3,98 мл, 56 ммоль) по каплям добавляли к раствору оксалилхлорида (2 М раствор в CH₂Cl₂, 19,5 мл, 39 ммоль) в метиленхлориде (20 мл), находившемся при температуре -78 °С. Вслед за этим по каплям добавляли раствор (-)-(транс)-[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метанола (5,0 г, 28 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Этот раствор перемешивали в течение 30 минут, после чего медленно добавляли триэтиламин (16,2 мл, 112 ммоль) и полученную суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры. Эту суспензию перемешивали в течение 30 минут, разбавляли CH₂Cl₂ (100 мл), промывали водой, сушили над K₂CO₃ и концентрировали в условиях вакуума с образованием 5,8 г альдегида, который использовали без дальнейшей очистки. Альдегид вываривали с тетрагидрофураном (10 мл) и по каплям добавляли к раствору бромида метилмагния (3 М раствор в простом этиловом эфире, 23,3 мл, 70 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл), находившемся при температуре 0 °С. Этот раствор перемешивали при 0 °С в течение 2 часов, после чего добавляли 2 н. раствор HCl (20 мл) в EtOAc. Полученную суспензию промывали водой, рассолом, сушили (K₂CO₃) и концентрировали в условиях вакуума с образованием 5,5 г неочищенного масла. После очистки посредством хроматографии на

силикагеле (смесь 25% EtOAc и гексана) были получены два диастереомера, (изомер А) 1,66 г, первая полоса, и (изомер В) 1,64 г, вторая полоса:

(изомер А) R_f = 0,45 (смесь 25% EtOAc с гексанами);

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.84-0.94 (м,2H), 1.19-1.27 (м,1H), 1.30 (д, J= 6,3 Гц, 3H), 1.83-2.02 (м,1H), 3.32-3.38 (м,1H), 3.77 (с,3H), 6.60-6.73 (м,3H), 7.12 (т, J=7.8 Гц,1H);

[α]_D²⁰ -49,0° (с=1, CH₂Cl₂).

(изомер В) R_f = 0,40 (смесь 25% EtOAc с гексанами);

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.93-1.00 (м,2H), 1.21-1.29 (м,1H), 1.32 (д, J= 6.3 Гц, 3H), 1.75-1.78 (м,1H), 3.33-3.38 (м,1H), 3.77 (с,3H), 6.59-6.69 (м,3H), 7.15 (т, J=7.8 Гц,1H);

[α]_D²⁰ -55,3° (с=1, CH₂Cl₂).

Стадия ii.

(b)

(-)-(транс)-2-[1-[2-(3-метоксифенил)циклопропил] этил] изоиндол-1,3-дион (изомер А).

Диэтилазодикарбоксилат (1,79 г, 10,3 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору

(-)-(транс)-1-[2-(3-метоксифенил)циклопропил]этанола (изомер А) (1,66 г, 8,6 ммоль), трифенилфосфина (2,69 г, 10,3 ммоль) и фталимида (1,52 г, 10,3 ммоль) в тетрагидрофуране (75 мл), находившемся при 0 °С. Реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. Растворитель удаляли в условиях вакуума, полученный остаток вываривали с EtOAc (150 мл) и последовательно промывали 1 н. раствором HCl, 1 н. раствором NaOH и рассолом. После сушки над K₂CO₃, фильтрования и концентрирования в условиях вакуума было получено 2,6 г (94%) продукта в виде воскообразного белого твердого вещества:

спектр ЯМР ¹H (300 МГц, CDCl₃) δ : 0.80-0.92 (м,2H), 1.48-1.60 (м,4H), 1.81-1.88 (м,1H), 1.91-2.00 (м,1H), 3.76 (с,3H), 6.58-6.70 (м,3H), 7.15 (т, J=7,8 Гц,1H), 7.24-7.80 (м,4H).

Стадия iii.

(с)

(-)-(транс)-1-[2-(3-метоксифенил)циклопропил] этиламин (изомер А).

Раствор

(-)-(транс)-2-[1-[2-(3-метоксифенил)циклопропил] этил] изоиндол-1,3-диона (изомер А) (2,6 г, 8,1 ммоль) и гидразина (827 г, 25,6 ммоль) в этаноле (75 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Полученную белую пасту разбавляли этанолом (100 мл), обрабатывали 10 н. раствором HCl (10 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Этот раствор обрабатывали EtOAc (200 мл) и экстрагировали 1 н. раствором HCl. Кислые вытяжки соединяли, промывали простым этиловым эфиром, подщелачивали (10 н. раствор NaOH) и экстрагировали CH₂Cl₂. Органические вещества сушили над K₂CO₃ и концентрировали в условиях вакуума с образованием 1,1 г неочищенного масла. После очистки посредством хроматографии на

силикагеле (смесь 10% метилового спирта и CH_2Cl_2) было получено светлое масло (600 мл, 40%):

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.85-0.98 (м,2H), 1.10- 1.20 (м,1H), 1.25 (д, $J=6.0$ Гц,3H), 1.70-1.79 (м,1H), 2.30 (широкий синглет,2H), 2.48-2.52 (м,1H), 3.75 (с,3H), 6.58-6.75 (м,3H), 7.15 (т, $J=7.0$ Гц,1H).

Стадия iv.

(d)

(-)-(транс)-N-[1-[2-(3-метоксифенил)циклопропил] этил] бутанамина (изомер A).

К перемешиваемому с помощью магнитной мешалки раствору

(-)-(транс)-1-[2-(3-метоксифенил)циклопропил] этиламина (изомер A) (200 мг, 1,1 ммоль) и E_3 (0,46 мл, 3,3 ммоль) в сухом дихлорметане (15 мл), находившемся при 0°C , по каплям добавляли бутирилхлорид (127 мг, 1,2 ммоль). Полученную суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Растворитель удаляли в условиях вакуума, остаток вываривали с EtOAc (100 мл), последовательно промывали водой, 5% лимонной кислотой, 5% K_2CO_3 , рассолом и сушили над K_2CO_3 . После фильтрования и концентрирования в условиях вакуума был получен неочищенный продукт, который очищали посредством испарительной хроматографии (силикагель, смесь 40% EtOAc и гексана), что позволило получить 100 мг (39%) указанного в заголовке соединения: $R_f = 0,75$ (смесь 10% метилового спирта и CDCl_3);

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.85-0.97 (м,4H), 1.04-1.17 (м,2H), 1.24 (д, $J=6.6$ Гц,3H), 1.61-1.73 (м,2H), 1.77-1.83 (м,1H), 2.19 (т, $J=7.6$ Гц, 2H), 3.54-3.66 (м,1H), 3.77 (с,3H), 5.59 (с,1H), 6.57-6.71 (м,3H), 7.15 (т, $J=7.6$ Гц,1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3291, 2963, 1640, 1543, 1455 cm^{-1} ;

масс-спектр (ESI) m/e 261.

Результаты анализа, высчитанные для

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$:

C 73.53, H 8.87, N 5.36;

обнаружено: C 73.48, H 8.86, N 5.25.

Пример 15 (способ получения 15).

Получение

(транс)-N-[2-(3-(метилокси)фенил)циклопропил метил] бутанамида

Раствор

(транс)-N-[2-(3-гидроксифенил)циклопропил метил] - бутанамида (342 мг, 1,47 ммоль) и гидроксида натрия (58 мг, 1,45 ммоль) в безводном метаноле (10 мл) концентрировали в условиях вакуума, а остаток измельчали в порошок под слоем безводного толуола (3 мл). Эту суспензию обрабатывали раствором этиленкарбоната (259 мг, 2,94 ммоль) в безводном толуоле (5 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали 3 н. раствором NaOH (100 мл), льдом (50 г) и простым диэтиловым эфиром (100 мл). Водный слой отделяли и экстрагировали свежим простым диэтиловым эфиром (2x100 мл). Соединенные органические экстракты промывали водой (200 мл), рассолом (200 мл), сушили (K_2CO_3), фильтровали и концентрировали в условиях

вакуума. После испарительной хроматографии полученного масла (смесь гексана и этилацетата с соотношением 1:2) было получено 178 мг (44%) указанного в заголовке соединения в виде светлого масла;

5 спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.84-0.92 (м,2H), 0.91 (т, $J=7.4$ Гц, 2H), 1.21-1.32 (м,1H), 1.63 (секстет, $J=7.4$ Гц,2H), 1.72-1.78 (м,1H), 2.13 (т, $J=7.4$ Гц, 2H), 2.30 (широкий синглет, 1H), 3.16-3.34 (м,2H), 3.91 (т, $J=4.5$ Гц,2H), 4.03 (т, $J=4.5$ Гц, 2H), 5.75 (широкий синглет,1H), 6.58 (т, $J=1.5$ Гц, 1H), 6.63 (д, $J=8.0$ Гц,1H), 6.68 (дважды двойной дублет, $0=8.0$, 1.5, 1.5 Гц, 1H), 7.13 (т, $J=8.0$ Гц,1H);

15 инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3300, 3076, 2962, 1644, 1610, 1582, 1552 cm^{-1} ;

масс-спектр m/e 276 (M^+H^-).

Результаты анализа, высчитанные для

$\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$:

C 69.29, H 8.36, N 5.05;

обнаружено: C 68.99, H 8.39, N 4.93.

Пример 16 (способ получения 16).

Получение

(-)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил] этил] бутанамида.

25 Стадия i.

(a)

(-)-(транс)-1-(цианометил)-2-(3-метоксифенил) циклопропан.

К перемешиваемому с помощью магнитной мешалки раствору

30 (-)-(транс)-2-(3-метоксифенил)циклопропанметанола (1,60 г, 8,8 ммоль) и триэтиламина (1,9 мл, 13,2 ммоль) в дихлорметане (150 мл), находившемся при 0°C , по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,21 г, 10,6 ммоль). После окончания добавления ледяную баню удаляли и продолжали перемешивать в течение 1 часа. Этот раствор обрабатывали дихлорметаном (150 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO_3 и сушили K_2CO_3 . После концентрирования в условиях вакуума было получено 1,78 г неочищенного масла, которое использовали без дальнейшей очистки.

Мезилат растворяли в диметилформамиде (100 мл), обрабатывали цианидом натрия (862 мг, 17,6 ммоль) и перемешивали на паровой бане в течение 4 часов. Этот раствор концентрировали в условиях вакуума, остаток растворяли в простом этиловом эфире (100 мл), промывали водой, рассолом и удаляли растворитель в условиях вакуума с образованием 1,41 г (85%) светлого масла;

50 спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.90-1.09 (м,2H), 1.23-1.30 (м,1H), 1.81-1.92 (м, 1H), 2.52-2.60 (м,2H), 3.78 (с,3H), 6.58- 6.72 (м,3H), 7.19 (т, $J=8.0$ Гц,1H).

(b)

55 (-)-(транс)-2-(3-метоксифенил)циклопропанэтил амин.

К перемешиваемой суспензии алюмогидрида лития (650 мг, 17 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), находившейся при температуре -45°C , добавляли раствор 60 (-)-(транс)-1-(цианометил)-2-(3-метоксифенил)циклопропана (1,41 г, 7,5 ммоль) в тетрагидрофуране (25 мл), поддерживая температуру ниже -30°C . После окончания добавления суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Затем ее

вновь охлаждали до -45°C и по каплям осторожно добавляли 1 н. раствор HCl (50 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, фильтровали через целит и тщательно промывали фильтровальную лепешку простым этиловым эфиром. Фильтраты соединяли, экстрагировали 1 н. раствором HCl , а кислые слои подщелачивали (30% NaOH). Основной раствор экстрагировали с помощью CH_2Cl_2 , сушили (K_2CO_3) и концентрировали в условиях вакуума с образованием 500 мг (39%) светлого масла:

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.75-0.82 (м, 1H), 0.88-0.96 (м, 1H), 1.00-1.11 (м, 1H), 1.45-1.70 (м, 3H), 2.62 (широкий синглет, 2H), 2.88 (т, $J=7.5$ Гц, 2H), 3.77 (с, 3H), 6.52-6.70 (м, 3H), 7.18 (т, $J=8.0$ Гц, 1H).

(с)

(-)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]этил] бутанамид.

К перемешиваемому с помощью магнитной мешалки раствору (-)-(транс)-2-(3-метоксифенил)циклопропанэтиламина (400 мг, 2,2 ммоль) и Et_3N (0,86 мл, 6,6 ммоль) в сухом дихлорэтано (15 мл), находившемся при 0°C , по каплям добавляли бутирилхлорид (256 мг, 2,4 ммоль). Полученную суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 часов. После концентрирования в условиях вакуума был получен неочищенный продукт, который затем очищали посредством испарительной хроматографии (силакагель, смесь 30% EtOAc и гексана), что позволило получить 250 мг (44%) светлого масла:

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.70-0.81 (м, 1H), 0.88-1.01 (м, 5H), 1.54-1.68 (м, 5H), 2.12 (т, $J=7.2$ Гц, 2H), 3.29-3.36 (м, 2H), 3.77 (с, 3H), 5.75 (широкий синглет, 1H), 6.54-6.71 (м, 3H), 7.14 (т, $J=7.8$ Гц, 1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3295, 2962, 1644, 1604, 1551, 1494 cm^{-1} ; масс-спектр (ESI) m/e 261;

$[\alpha]_D^{20} -66,3^{\circ}$ ($c=1$, CH_2Cl_2).

Результаты анализа, высчитанные для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NO}_2 \cdot 0,20\text{H}_2\text{O}$:

С 72.53, Н 6.90, N 5.29;

обнаружено: С 72.67, Н 9.03, N 5.29.

Пример 17 (способ получения 17).

Получение

(транс)-N-[[3-(3-метоксифенил)-2,2-диметил-1-циклопропил]метил]бутанамид.

Стадия i.

(а) Этиловый эфир (транс)-3-(3-метоксифенил)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты.

К перемешиваемому раствору иодида изопропилтрифенилфосфония (50 г, 116 ммоль) в тетрагидрофуране (250 мл), находившемся при 0°C , по каплям добавляли бутиллитий (2,3 М раствор в гексане, 42,2 мл, 115,6 ммоль), поддерживая температуру ниже 5°C . Этот раствор перемешивали в течение 1 часа, по каплям вливали раствор этилового эфира коричной кислоты (18,33 г, 89 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл), оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Полученную суспензию быстро

охлаждали насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты соединяли, промывали рассолом, сушили (K_2CO_3) и концентрировали с образованием светло-коричневого твердого вещества. Это твердое вещество очищали путем перегонки по методу Кюгельнора (110°C , 0,5 мм) с образованием 13,0 г (59%) светлого масла:

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.95 (с, 3H), 1.12 (т, $J=6.5$ Гц, 3H), 1.36 (с, 3H), 1.95 (д, $J=6.0$ Гц, 1H), 2.62 (д, $J=6.0$ Гц, 1H), 3.80 (с, 3H), 4.12 (к, $J=7.0$ Гц, 2H), 6.65-6.68 (м, 2H), 7.18-7.26 (м, 2H).

Стадия ii.

(b)

(транс)-3-(3-метоксифенил)-2,2-диметил-циклопропил - метанол.

К суспензии алюмогидрида лития (4,21 г, 111 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл), находившейся при температуре -45°C , по каплям добавляли раствор этилового эфира (транс)-3-(3-метоксифенил)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты (12,5 г, 50,4 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл). Охлаждающую ванну удаляли и реакционную смесь оставляли для нагревания до комнатной температуры, после чего сразу

же вновь охлаждали до -45°C . Осторожно добавляли раствор KHSO_4 (24 г, 177 ммоль) в воде (50 мл), повышая температуру до -5°C . Полученную пасту перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, фильтровали через целит, а фильтровальную лепешку промывали простым этиловым эфиром. Соединенные фильтраты промывали холодным (0°C) 1 н. раствором HCl (3 раза), 5% K_2CO_3 (1 раз), рассолом (1 раз), сушили (K_2CO_3) и концентрировали с образованием 10,1 г (97%) светлого масла:

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.85 (с, 3H), 1.25 (с, 3H), 1.78 (д, $J=6.0$ Гц, 1H), 3.62-3.72 (м, 3H), 3.79 (с, 3H), 3.82 (двойной дублет, $J=7$, 10 Гц, 1H), 6.70-6.78 (м, 2H), 7.20 (т, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.35 (м, 1H).

Стадия iii.

(с)

(транс)-3-(3-метоксифенил)-2,2-диметил-циклопропил - метил азид.

К раствору

(транс)-3-(3-метоксифенил)-2,2-диметилциклопропилметанола (10,0 г, 48,5 ммоль) и триэтиламина (10,1 мл, 72,8 ммоль) в дихлорметане (100 мл), находившемся при 0°C , по каплям добавляли метансульфонилхлорид (6,11 г, 53,4 ммоль). После окончания добавления ледяную баню удаляли и продолжали перемешивать в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (100 мл), промывали водой, насыщенным раствором NaHCO_3 и сушили над K_2CO_3 . После концентрирования в условиях вакуума было получено 13,09 г окрашенного масла, пригодного для использования на следующей стадии.

Вышеуказанный мезилат растворяли в диметилформамиде (100 мл), обрабатывали азидом натрия (3,78 г, 58,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Эту смесь концентрировали, а остаток растворяли в простом этиловом эфире, промывали водой (1 раз), рассолом (1

раз) и удаляли растворители в условиях вакуума, что позволило получить 10,1 г светлого масла, пригодного для использования без дальнейшей очистки:

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.85 (с,3H), 1.30 (с,3H), 1.39-1.42 (м, 1H), 1.80 (д, J=6.0 Гц,1H), 3.30 (двойной дублет, J=8,10 Гц,1H), 3.51 (двойной дублет, J=6.0, 8.3 Гц, 1H), 3.80 (с,3H), 6.68-6.79 (м,3H), 7.20 (т, J=7.5 Гц,1H).

Стадия iv.

(d)

(транс)-(3-(3-метоксифенил)-2,2-диметил-циклопропил)-метил)амин.

Перемешиваемую суспензию алюмогидрида лития (4,80 г, 126,6 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) при температуре -30°C обрабатывали раствором (транс)-(3-(3-метоксифенил)-2,2-диметилциклопропил метил азид (6,48 г, 30,14 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл), поддерживая температуру ниже -30°C . После окончания добавления суспензию оставляли для нагревания до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов. Эту суспензию охлаждали до -45°C и по каплям (осторожно!) добавляли раствор KHSO_4 (16 г) в воде (20 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, фильтровали через целит, а фильтровальную лепешку тщательно промывали простым этиловым эфиром. Фильтраты соединяли, экстрагировали 1 н. раствором HCl (2 раза) и кислые слои подщелачивали (30% NaOH). Основной раствор экстрагировали CH_2Cl_2 (3 раза), сушили (K_2CO_3) и концентрировали с образованием 2,80 г (47%) светлого масла:

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.82 (с,3H), 1.22 (с,3H), 1.60-1.68 (м, 4H), 2.75-2.92 (м,2H), 3.78 (с,3H), 6.68-6.75 (м,3H), 7.15 (т, J=7.5 Гц, 1H).

Стадия v.

(e)

(транс)-N-[[3-(3-метоксифенил)-2,2-диметил-1-циклопропил]метил]бутанамид.

(3-(3-метоксифенил)-2,2-диметилциклопропил)метил)амин (620 мг, 3,0 ммоль) ацилировали бутирилхлоридом (0,34 мл, 3,3 ммоль), как описывалось в примере 1, что позволило получить 550 мг (67%) светлого масла:

спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ : 0.80 (с,3H), 0.90 (т, J=7.4 Гц, 3H), 1.23 (с, 3H), 1.23-1.30 (м,1H), 1.58-1.71 (м,3H), 2.14 (т, J= 7.3 Гц,2H), 3.39 (т, J=5.4 Гц,2H), 3.76 (с,3H), 5.50 (широкий синглет,1H), 6.65-6.71 (м, 3H), 7.15 (т, J=7.8 Гц,1H);

инфракрасный спектр (пленка NaCl) 3294, 2964, 1642, 1550, 1490, 1456, 1274 cm^{-1} ; масс-спектр m/e 275,39.

Результаты анализа, высчитанные для $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_2$:

C 74.14, H 9.15, N 5.09;

обнаружено: C 73,95, H 9.21, N 5.11.

В таблице 1 приведены химические данные для соединений формулы I, в которой X - OCH_3 , R - водород, G - метилен, а другие заместители имеют указанные в таблице значения.

В таблице 2 приведены химические данные для соединений формулы I, в которой R_1 и R - водород, G - метилен, а R_2 , X, Y и Z

имеют значения, указанные в таблице.

В таблице 3 приведены химические данные для соединений формулы I, в которой X - OCH_3 , Y и Z - водород и R_1 - водород. Заместители R, G и R_2 имеют значения, указанные в таблице.

Получение соединений формулы II из 2-циклоалкенона.

Пример 140: Смесь цис- и транс-N-[3-(3-метоксифенил)циклопентил]бутанамида.

Раствор 2-циклопентанона (8,21 г, 0,1 моля) в тетрагидрофуране (50 мл) по каплям добавляли к реактиву Гриньяра, полученному из 3-броманизола (18,7 г, 0,1 моля) и металлического магния (2,5 г) в тетрагидрофуране (200 мл). Раствор перемешивали в течение 18 часов, после чего охлаждали путем медленного добавления 3 н. раствора HCl (75 мл). Эту смесь перемешивали в течение 1 часа и разбавляли простым этиловым эфиром (200 мл). Органический слой отделяли, дважды экстрагировали водой и дважды рассолом. Органический раствор концентрировали до образования янтарного масла, которое хроматографировали на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси CH_2Cl_2 и гексанов, что позволило получить требуемый циклопентанон (2,0 г, 10,5%, инфракрасный спектр: 1734 cm^{-1}).

Раствор вышеуказанного циклопентанона (1,9 г, 10 ммоль), хлористоводородного гидроксилamina (2,8 г, 40 ммоль) и гидроксида натрия (4 мл 10 н. раствора, 40 ммоль) в этаноле (150 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 часов. Эту смесь охлаждали, а затем гидрировали на скелетном никелевом катализаторе под давлением 4,2 ат в течение 4 часов. Смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали в условиях вакуума. Остаток растворяли в ацетонитриле (100 мл) и HCl (2 мл 12 н. раствора), после чего раствор концентрировали в условиях вакуума. Остаток растирали в порошок с ацетонитрилом, в результате чего было получено липкое твердое вещество, которое перекристаллизовывали из этанола с образованием хлористоводородного амина в виде белого порошка (0,5 г, 26,2%).

Раствор промежуточного вещества, представляющего собой соль амина (0.5 г, 2,62 ммоль), в пиридине (10 мл) охлаждали в ледяной бане, добавляя при этом бутирилхлорид (0,363 мл, 3,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре, а затем концентрировали. Остаток растворяли в метиленхлориде (50 мл) и дважды экстрагировали 1 н. раствором HCl (30 мл). Органический слой концентрировали и неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и этилацетата, что позволило получить смесь цис- и транс-N-[3-(3-метоксифенил)циклопентил]бутанамида в виде светлого масла (0,3 г, 43,6%).

Высчитано для $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$: C 74.53, H 6.67, N 5.36.

Обнаружено: C 73.18, H 8.79, N 5.36.

Масс-спектр (изобутан-DCI): 262 (M+H).

Инфракрасный спектр (пленка): 3288, 2960,

1638, 1548, 1264, 698 см⁻¹.

Получение соединений формулы II из 3-алкокси-циклоалкенона.

Пример 141:

(Цис)-N-[3-(3-метоксифенил)циклогексил]бутанамид.

Раствор 3-(2-пропилокси)-1-циклогексенона (28,0 г, 0,182 моля) в тетрагидрофуране (100 мл) по каплям добавляли к реактиву Гриньяра, полученному из 3-броманизола (37,4 г, 0,2 моля) и металлического магния (6,08 г, 0,25 моля), в тетрагидрофуране (400 мл). Этот раствор перемешивали в течение 3 часов, а затем охлаждали путем медленного добавления 3 н. раствора HCl (150 мл). Эту смесь перемешивали в течение 10 часов и разбавляли простым этиловым эфиром (400 мл). Органический слой отделяли, дважды экстрагировали водой (100 мл) и дважды рассолом. Органический раствор концентрировали до образования янтарного масла, которое перегоняли по методу Кюгельрора с образованием промежуточного энона в виде бледно-янтарного масла (35,1 г, 95,5%).

Спектр ПМР (CDCl₃, 300 МГц) δ : 2.17 (м,2H), 2.50 (т,2H), 2.77 (т,2H), 3.85 (с,3H), 6.41 (с,1H), 6.97 (двойной дублет,1H), 7.06 (т,1H), 7.15 (д, 1H), 7.30 (т,1H);

инфракрасный спектр (пленка): 1663 см⁻¹.

Смесь вышеуказанного янтарного масла (35,1 г, 0,174 моля), этиленгликоля (15 г, 0,242 моля) и пара-толуолсульфокислоты (0,5 г) в толуоле (200 мл) нагревали с обратным холодильником под конденсационным горшком Дина-Старка в течение 18 часов. Добавляли еще одну порцию пара-толуолсульфокислоты (0,5 г) и продолжали нагревание в течение 24 часов. Полученный раствор охлаждали и дважды экстрагировали насыщенным раствором карбоната натрия (100 мл), дважды водой и дважды рассолом. Органический слой концентрировали до образования коричневого масла, которое перегоняли по методу Кюгельрора с образованием промежуточного кетала в виде светлого масла, которое отверждали.

Спектр ПМР (CDCl₃, 300 МГц) δ : 1.85 (т,2H), 2.4- 2.5 (м,2H), 2.66 (широкий синглет, 2H), 3.84 (с,3H), 4.04 (с,4H), 6.17 (м,1H), 6.80 (двойной дублет,1H), 8.95 (т,1H), 7.00 (д,1H), 7.25 (т,1H).

Раствор промежуточного масла в этаноле (200 мл) гидрировали на 10% палладированном угле (1 г) под давлением 4.2 ат в течение 18 часов. Эту смесь фильтровали, а фильтрат перемешивали с 3 н. раствором HCl (75 мл) в течение 4 часов. Раствор концентрировали и трижды экстрагировали этилацетатом (200 мл). Органические экстракты сушили вместе с рассолом и концентрировали. Маслянистый остаток перегоняли по методу Кюгельрора с образованием промежуточного кетона в виде светлого масла (29,97 г, 95%).

Спектр ПМР (CDCl₃, 300 МГц) δ : 1.73-1.95 (м,2H), 2.05-2.2 (м,2H), 2.33-2.63 (м, 4H), 2.95-3.07 (м,1H), 3.87 (с,3H), 6.70-6.85 (наложение,3H), 7.20-7.30 (м,1H).

Инфракрасный спектр (пленка): 1711 см⁻¹.

Раствор вышеуказанного кетона (10,86 г, 53,24 ммоль) в этаноле (150 мл) добавляли к смеси сульфата гидроксилamina (12,31 г, 0,15

ммоль) и 10 н. раствора гидроксида натрия (15 мл), после чего нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Эту смесь охлаждали и гидрировали на скелетном никелевом катализаторе (2 г) под давлением 4,2 ат в течение 16 часов. Полученную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали до образования липкого остатка. Этот остаток распределяли между этилацетатом и водой. Органический слой отделяли, дважды экстрагировали водой (75 мл) и трижды 3 н. раствором HCl (в общей сложности 100 мл). Кислые вытяжки подщелачивали 50% гидроксидом натрия и трижды экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органические экстракты сушили над рассолом и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (50 мл) и по каплям добавляли 12 н. раствор HCl, что позволило получить промежуточный хлористоводородный амин в виде белого осадка, который фильтровали и сушили на воздухе (2,54 г, 19,8%).

Раствор промежуточной соли амина (0,53 г, 2,59 ммоль) в пиридине (10 мл) охлаждали в ледяной бане, добавляя с помощью шприца бутирилхлорид (0,33 мл, 3,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, а потом концентрировали. Остаток растворяли в метиленхлориде (30 мл) и дважды экстрагировали 1 н. раствором HCl (30 мл). Органический слой концентрировали и неочищенный продукт хроматографировали на силикагеле с использованием в качестве элюента смеси метиленхлорида и этилацетата, что позволило получить (±)-цис-N-[3-(3-метоксифенил)циклогексил]бутирамид в виде светлого масла (0,45 г, 62,7%).

Высчитано для C₁₇H₂₅NO₂·0,2H₂O: C 73.18, H 9.18, N 5.02.

Обнаружено: C 73.27, H 9.17, N 5.01.

Масс-спектр (изобутан-DCI): 276 (M+H).

Инфракрасный спектр (пленка): 3286, 2932, 1640, 1548, 1268, 698 см⁻¹.

Спектр СМР (CDCl₃) δ : 13.68, 19.25, 25.05, 32.93, 38.93, 41.10, 43.12, 48.43, 55.12, 111.18, 112.70, 119.11, 129.31, 147.87, 159.60, 171.98 частей на миллион.

Пример 142:

(±)-цис-N-[3-(3-метоксифенил)-циклогексил] 2-метил-пропанамид.

Это соединение было получено в соответствии со способом, описанным в примере 2, и выделено в виде белого порошка (0,49 г, 68,3%, температура плавления 89 -92 °C).

Высчитано для C₁₇H₂₅NO₂·0,09H₂O: C 73.71, H 9.16, N 5.06.

Обнаружено: C 73.78, H 9.16, N 5.01.

Масс-спектр (изобутан-DCI): 276 (M+H).

Инфракрасный спектр (пленка): 3290, 2930, 1642, 1544, 1236, 698 см⁻¹.

Спектр СМР (CDCl₃) δ : 19.60, 19.67, 25.08, 32.91, 32.96, 35.78, 41.17, 43.16, 48.31, 55.15, 111.23, 112.73, 119.14, 129.33, 147.91, 159.66, 175.97 частей на миллион.

Пример 143:

(±)-цис-N-[3-(3-метоксифенил)-циклогексил]ацетамид.

Это соединение было получено в соответствии со способом, описанным в примере 2, и выделено в виде светлого масла

(0,25 г, 38,8%).

Высчитано для $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot 0,1H_2O$: C 72.29, H 8.59, N 5.60.

Обнаружено: C 72.31, H 8.58, N 5.62.

Масс-спектр (изобутан-DCI): 248 (M+H).

Инфракрасный спектр (пленка): 3284, 2932, 1652, 1554, 1270, 698 cm^{-1} .

Спектр СМР ($CDCl_3$) δ : 23.56, 25.07, 32.93, 33.01, 40.95, 43.12, 48.71, 55.15, 111.23, 112.73, 119.13, 129.34, 147.84, 159.65, 169.08 частей на миллион.

Пример 144:

(Цис)-N-этил-N'-[3-(3-метоксифенил)-циклогексид] мочевины.

Соединение было получено в соответствии со способом, описанным в примере 2, и было выделено в виде светлого масла (0,36 г, 49,2%).

Высчитано для $C_{16}H_{24}N_2O_2 \cdot 0,35H_2O$: C 67.98, H 8.81, N 9.91.

Обнаружено: C 67.92, H 9.01, N 9.99.

Масс-спектр (изобутан-DCI): 277 (M+H).

Инфракрасный спектр (пленка): 2930, 1632, 1570, 1268, 1156, 1048 cm^{-1} .

Спектр СМР ($CDCl_3$) δ : 15.39, 25.15, 33.07, 33.58, 35.35, 41.61, 43.25, 49.67, 55.12, 111.13, 112.13, 119.13, 129.30, 147.93, 157.67, 159.58 частей на миллион.

Пример 145 (измерение мелатонинстимулирующего связывания).

Мелатонинстимулирующее связывание, вызываемое соединениями формулы 1, определяли с помощью модифицированного метода Репперта С.М. и др. (Neuron, т. 13, стр. 1177-1185, 1994). Активными считались соединения со значениями IC_{50} , равными 600 нм или меньше. Ниже описываются реактивы, мембраны и другие параметры, используемые при выполнении этого анализа.

Реагенты.

(a) 50 ммоль трис-буфера, содержащего 12,5 ммоль $MgCl_2$ и 2 ммоль этилендиаминтетрауксусной кислоты (pH 7,4 при температуре 37°C).

(b) Промывочный буфер: 20 ммоль трис-основания, содержащего 2 ммоль $MgCl_2$ (pH 7,4 при комнатной температуре).

(c) с-Хлормелатонин (конечная концентрация, равная 10^{-5} молей).

(d) 2-(I^{125})-Иодмелатонин (конечная концентрация, равная 100 пм).

(Источник NEN).

Приготовление мембраны.

кДНК человека (ML_{1A} человека) в кДНК-инъекции вводили в COS-1 клетки по методу введения диэтиламиноэтил-декстрина. Через три дня после удаления сред планшеты промывали забуференным физиологическим раствором; клетки удаляли с помощью сбалансированного солевого раствора Хэнкса и осаждали центрифугированием. Надосадочную жидкость удаляли, а капли осадка замораживали. Для получения мембранных гомогенатов капли осадка оттаивали и вновь суспендировали в триметилполэтановом буфере, трис-основании, $MgCl_2$, этилендиаминтетрауксусной кислоте (pH 7,4 при температуре 37°C) и добавляли аprotинин, лейпептин и фенилметилсульфонилфторид. Клетки гомогенизировали и центрифугировали, полученный осадок вновь суспендировали в триметилполэтаноле и замораживали. Во время анализа небольшую аликвоту оттаивали на

льду и вновь суспендировали в триметилполэтановом буфере.

Инкубация.

При температуре 37°C в течение 1 часа. Реакцию прекращали фильтрованием.

В таблице 4 представлены показатели мелатонинстимулирующего действия соединений формулы I, в которой X - OCH_3 , R - водород, G - метилен, а другие заместители имеют значения, указанные в таблице.

В таблице 5 представлены показатели мелатонинстимулирующего действия соединений формулы I, в которой R₁ и R - водород, G - метилен, а R₂, X, Y и Z имеют значения, указанные в таблице.

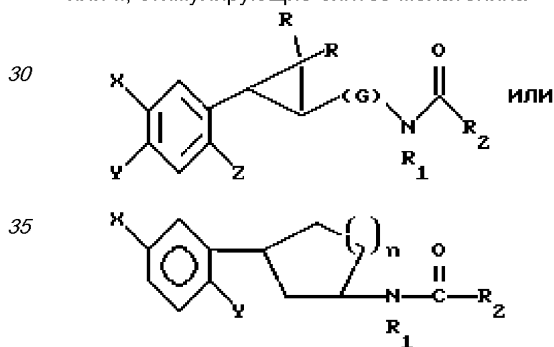
В таблице 6 представлены показатели мелатонинстимулирующего действия соединений формулы I, в которой X - OCH_3 , Y и Z - водород и R₁ - водород. Заместители R, G и R₂ имеют значения, указанные в таблице.

В объем настоящего изобретения входят все обоснованные варианты, которые могут быть осуществлены специалистом в этой области.

Формула изобретения:

1. Производные

N-ацил-2-арилциклоалкиламина формулы I или II, стимулирующие синтез мелатонина



40 в которой X - галоген, водород, C_{1-4} -алкил или OR_5 где R_5 представляет собой водород, C_{1-4} -перфторалкил, C_{1-4} -фторалкил, C_{1-4} -пердегидроалкил, C_{1-20} -алкил, C_{4-20} -алкилциклоалкил, C_{2-20} -карбонитрилоалкил, C_{3-22} -карбоалкоксиалкил, C_{3-20} -алкенил, C_{3-20} -алкинил, C_{9-20} -фенилалкил, C_{9-20} -фенилалкенил, C_{9-20} -фенилалкинил, C_{2-20} -гидроксиалкил, C_{8-20} -фенилоксиалкил, C_{7-20} -пиридилалкил или C_{6-20} -пирридилалкил;

Y - водород или галоген;

Z - водород, галоген, циано, фенил,

55 C_{7-20} -фенилалкил, C_{8-20} -фенилалкинил или C_{2-20} -алкамидо;

R в обоих случаях является водородом, галогеном или C_{1-4} -алкилом;

n равно 1 или 2;

60 G - двухвалентный метилен, этилен или C_{1-4} -алкметиленовый фрагмент;

R₁ - водород, C_{1-4} -алкил или бензил;

R₂ - C_{1-6} -алкил, C_{2-6} -алкенил,

C_{3-6} -циклоалкил, C_{2-4} -алкоксиалкил,

C_{1-4} -трифторметилалкил, C_{2-8} -алкилтиоалкил

или N R₃ R₄, где R₃ и R₄ независимо друг от друга выбирают из водорода и C₁₋₄-алкила, но R₃ и R₄ не могут одновременно быть водородом.

2. Соединение формулы I, отличающееся тем, что R₁ - водород, R₂ - C₁₋₆-алкил, C₂₋₆-алкенил или C₃₋₆-циклоалкил, Y и Z - водород, X - метокси.

3. Соединение по п.2, которое выбирают из группы, включающей:

(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(-)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]пропанамид,

(+)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]ацетамид,

(-)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]-2-метилпропанамид.

4. Соединение по п.2, где один или несколько заместителей X, Y и Z являются галогеном.

5. Соединение по п.4, которое выбирают из группы, включающей:

(транс)-N-[[2-(4-хлор-3-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(4-хлор-3-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(2,4-дибром-5-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(2-иод-5-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(-)-(транс)-N-[[2-(2-иод-3-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид.

6. Соединение по п.1, где R₁ - водород, R₂ - алкил, алкенил или циклоалкил, X и Y - водород, R₅-C₂₋₂₀-алкил, C₉₋₂₀-аралкил или C₃₋₂₀-алкенил.

7. Соединение по п.6, которое выбирают из группы, включающей:

(транс)-N-[[2-(3-(этоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-(октилокси)фенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-(децилокси)фенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-(ундецилокси)фенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-(додэцилокси)фенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-(гептилокси)фенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-(нонилокси)фенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-(2-пропенилокси)фенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-(6-фенилгексил)окси)фенил]циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-(7-фенилгептил)окси)фенил]циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-(2-фенилэтил)окси)фенил]циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-(3-(3-метоксифенил)пропокси)фенил]циклопропил]метил]бутанамид.

8. Способ мелатонинстимулирующего связывания введением терапевтического количества активного вещества,

отличающийся тем, что в качестве активного вещества используют соединение по п.1.

9. Фармацевтическая композиция, предназначенная для мелатонинстимулирующего связывания, содержащая активное вещество и фармацевтически приемлемый носитель, отличающаяся тем, что в качестве активного вещества она содержит соединение формулы I по п.1 в эффективном количестве.

10. Соединение по п.1, которое представляет собой (-)-(транс)-N-[[2-(2-иод-5-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид.

11. Соединение по п.1, которое представляет собой (-)-(транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид.

12. Соединение по п.1, которое представляет собой (транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]пропанамид.

13. Соединение по п.1, которое представляет собой (транс)-N-[[2-(3-метоксифенил)циклопропил]метил]пропанамид.

14. Соединение по п.1, которое представляет собой (транс)-N-[[2-(4-хлор-3-метоксифенил)циклопропил]метил]бутанамид.

15. Соединение по п.1, которое представляет собой (транс)-N-[[3-(3-метоксифенил)-2,2-дифтор-1-циклопроп-1-ил]метил]бутанамид.

16. Соединение по п.1, которое представляет собой (транс)-N-[[3-(3-метоксифенил)-2,2-дифтор-1-циклопроп-1-ил]метил]пропанамид.

17. Соединение по п.1, которое представляет собой (транс)-N-[[2-(5-фтор-2-иодфенил)циклопроп-1-ил]метил]бутанамид.

18. Соединение по п.1, которое выбирают из группы, включающей:

(транс)-N-[[2-(3-хлорфенил)циклопроп-1-ил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-бромфенил)циклопроп-1-ил]метил]бутанамид,

(-)-(транс)-N-[[2-(3-фторфенил)циклопропил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(2,5-дифторфенил)циклопроп-1-ил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(2-бром-5-фторфенил)циклопроп-1-ил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-метилфенил)циклопроп-1-ил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-этилфенил)циклопроп-1-ил]метил]бутанамид,

(транс)-N-[[2-(3-трифторметокси)фенил]циклопроп-1-ил]метил]бутанамид.

19. Соединение по п.1, которое выбирают из группы, включающей:

(цис)-N-[3-(3-метоксифенил)циклогексил]ацетамид,

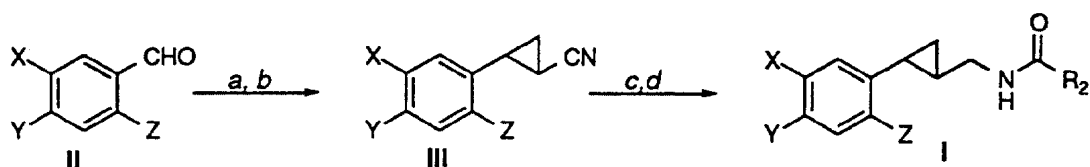
(цис)-N-[3-(3-метоксифенил)циклогексил]-2-метил-пропанамид,

(цис)-N-[3-(3-метоксифенил)циклогексил]бутанамид,

(цис)-N-этил-N'-[3-(3-метоксифенил)циклогексил], мочевины,

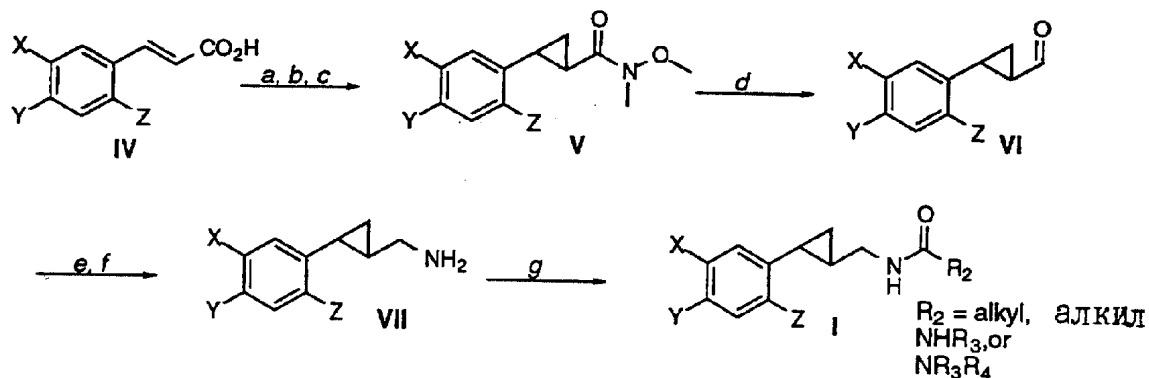
N-[3-(3-метоксифенил)циклопентил]бутанамид.

Схема 1



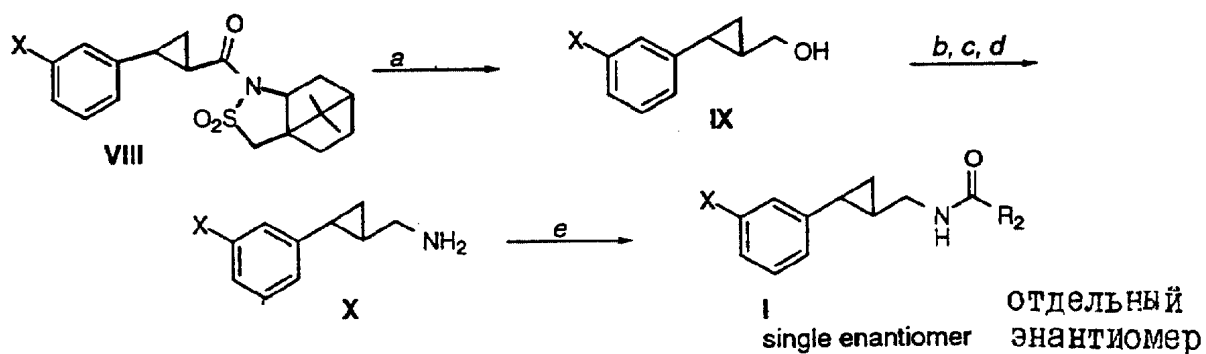
- a диэтилцианометилфосфонат, *N* аН, тетрагидрофуран.
 b иодид триметилсульфоксония, *N* аН, диметилсульфоксид.
 c H_2 , PtO_2 , $CHCl_3$ /этиловый спирт.
 d ацилирование: R_2COCl , основание.

Схема 2



- a тионилхлорид, нагревание с обратным холодильником.
 b хлористоводородный *N*,*O*-диметилгидроксиламин, пиридин, CH_2Cl_2 .
 c иодид триметилсульфоксония, *N* аН, диметилсульфоксид.
 d алюмогидрид лития, тетрагидрофуран.
 e хлористоводородный гидроксиламин, *N* аОН, этиловый спирт и вода.
 f алюмогидрид лития, тетрагидрофуран.
 g ацилирование: R_2COCl , основание; R_3R_4NCOCl , основание; или R_3NCO .

Схема 3



- a LiAlH_4 , тетрагидрофуран.
 b метансульфонилхлорид, Et_3N , CH_2Cl_2 .
 c NaN_3 , диметилформамид.
 d алюмогидрид лития, тетрагидрофуран.
 e ацилирование: RCOCl , основание.

Схема 4

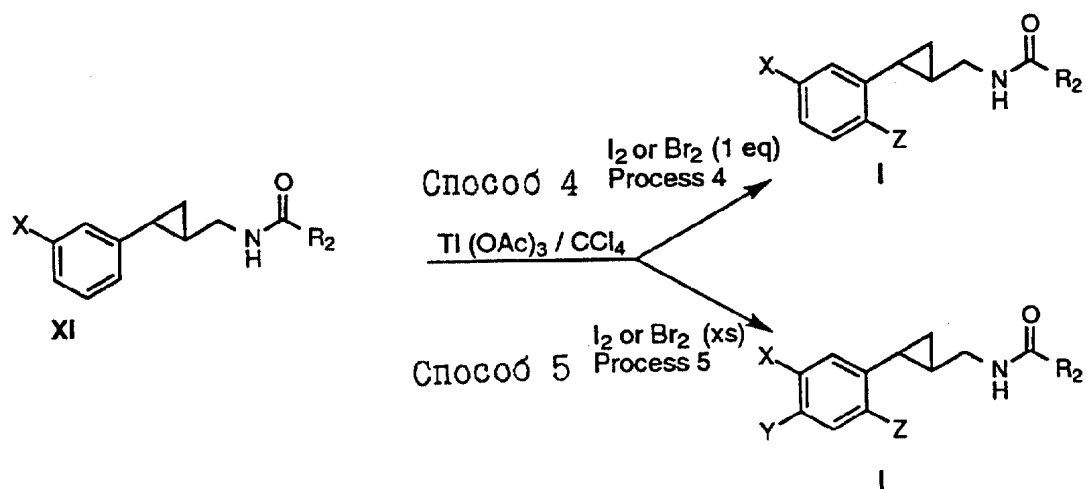


Схема 5

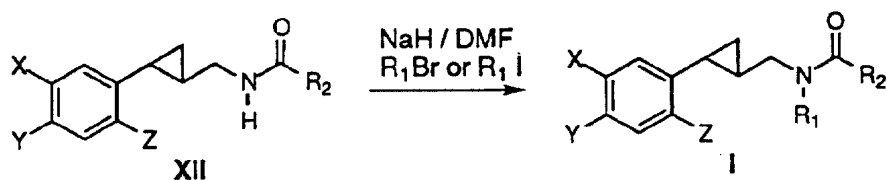
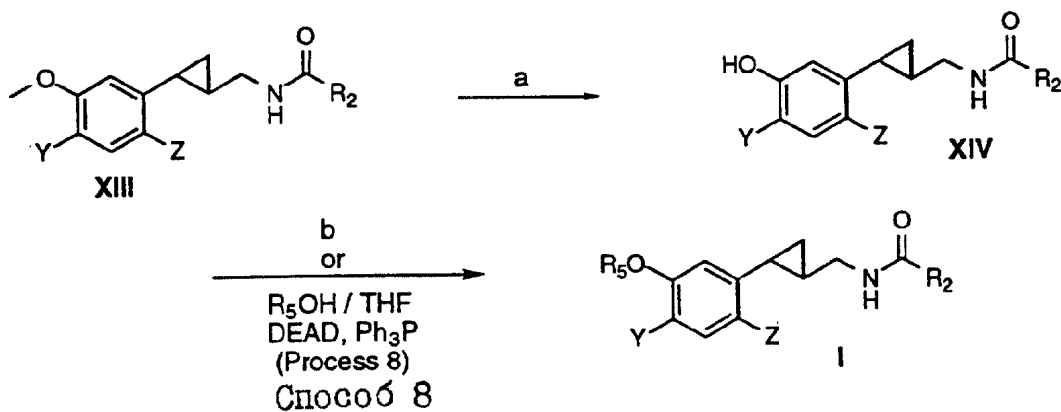


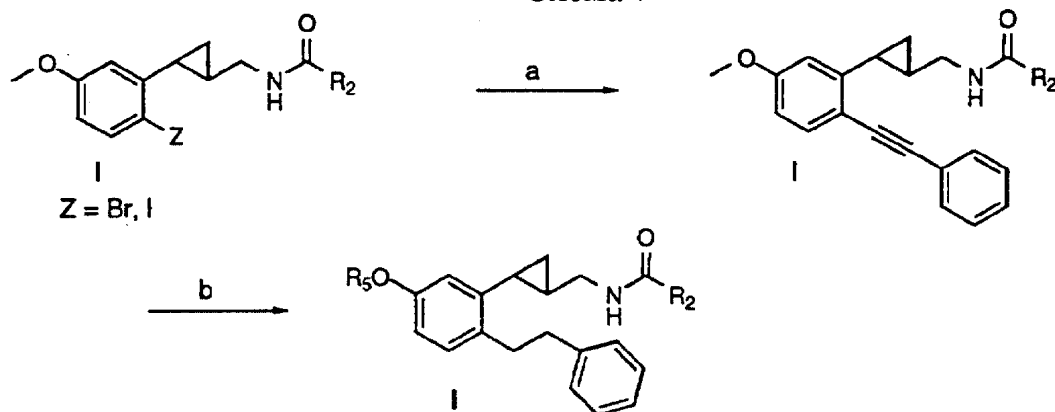
Схема 6



a BBr_3 , CH_2Cl_2 .

b основание, R_5I или R_5Br . (Способ получения 7)

Схема 7



a $\text{PhC}\equiv\text{CH}$, $\text{Pd(Ph}_3\text{P)}_4$, Et_3N , нагревание с обратным холодильником.

b H_2 , палладированный уголь, этиловый спирт.

Схема 8

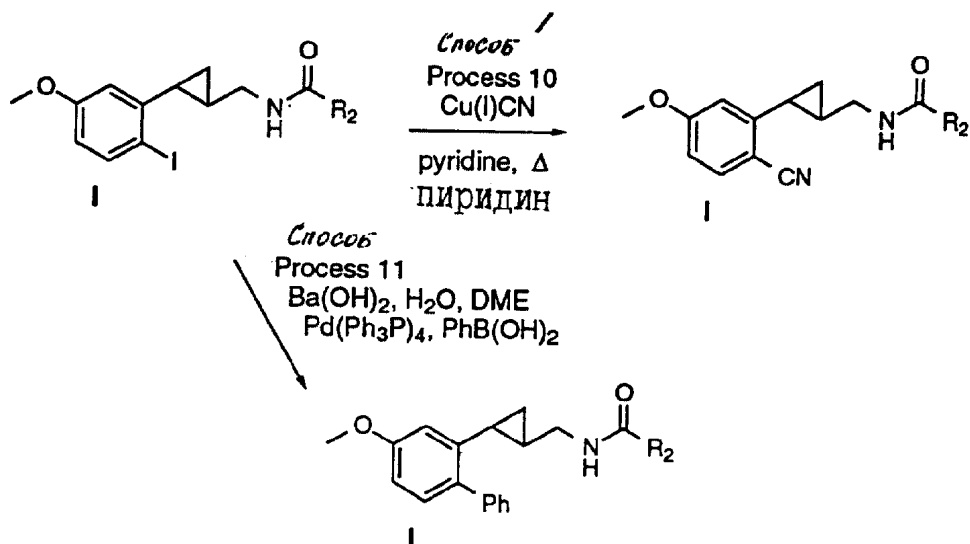
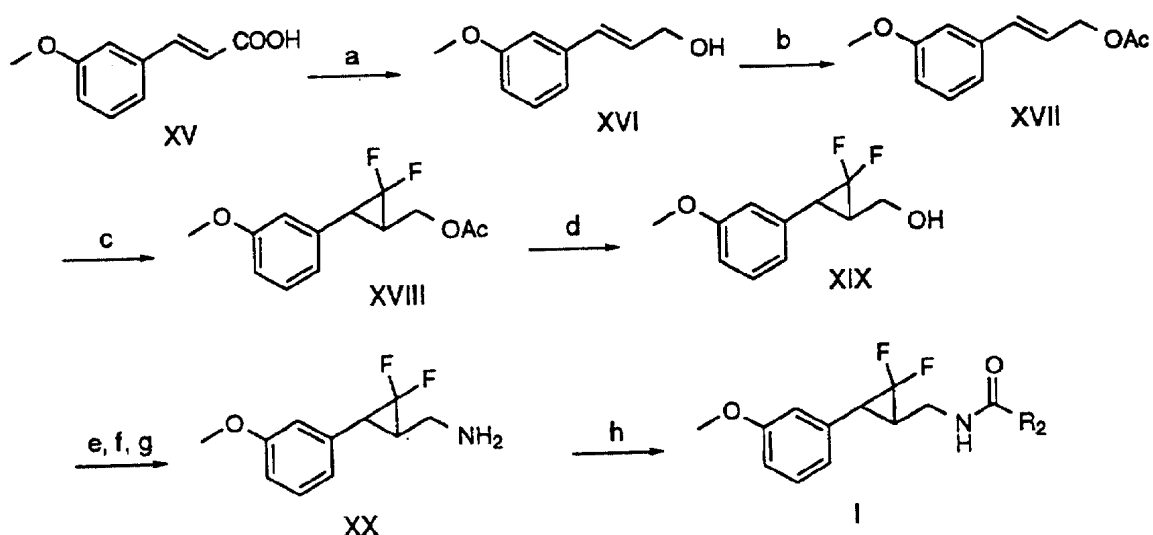
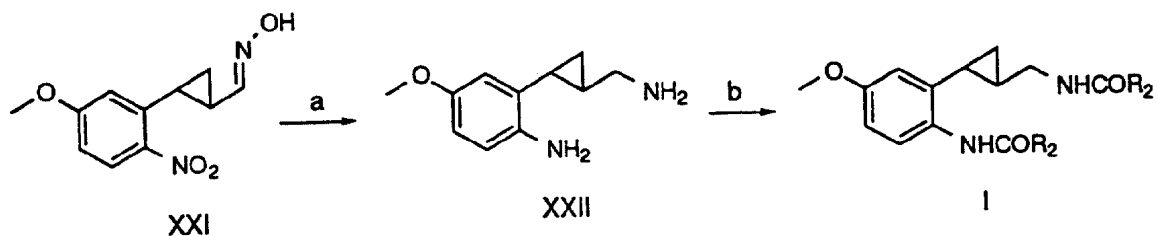


Схема 9



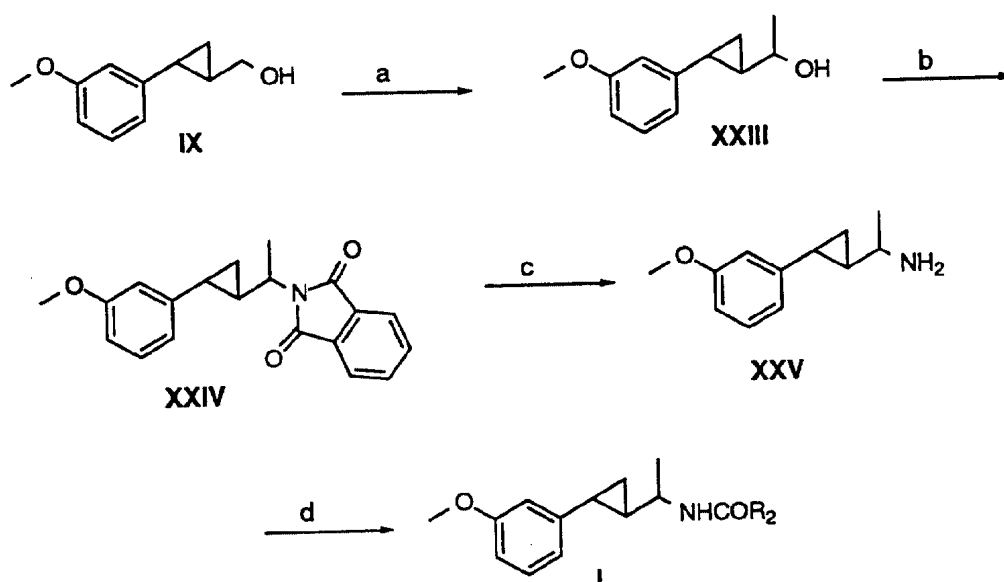
- a) 1) NaBH_4 , тетрагидрофуран 2) I_2 , тетрагидрофуран 3) H^+ .
 b) Ac_2O , пиридин.
 c) $\text{FCl}_2\text{CCOONa}$, диглим, нагревание с обратным холодильником.
 d) KOH , метанол, тетрагидрофуран.
 e) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}_2$.
 f) NaN_3 , диметилформамид.
 g) алюмогидрид лития, простой этиловый эфир.
 h) R_2COC_1 , Et_3N , CH_2Cl_2 .

Схема 10



- a) H_2 , палладированный уголь, HOAc .
 b) R_2COC_1 (2 эквивалента), Et_3N , CH_2Cl_2 .

Схема 11



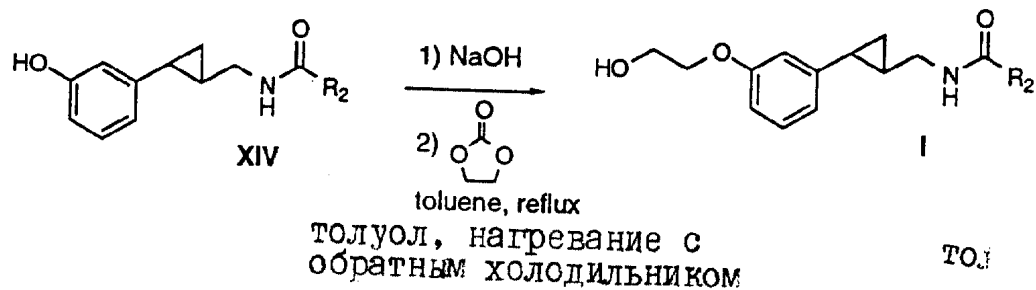
a 1) оксалилхлорид, диметилсульфоксид, CH_2Cl_2 . 2) MeMgBr , тетрагидрофуран. 3) разделение.

b Ph_3P , $\text{EtO}_2\text{C-NH-CO}_2\text{Et}$ фталид, тетрагидрофуран.

c гидразин, этиловый спирт,

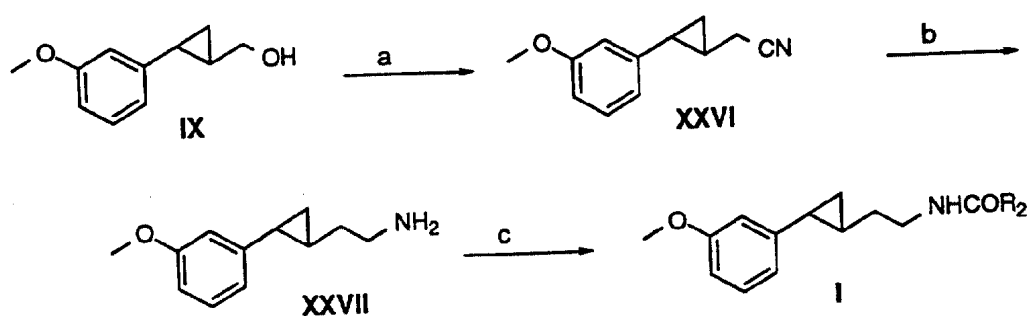
d R_2COCl , Et_3N , CH_2Cl_2 .

Схема 12



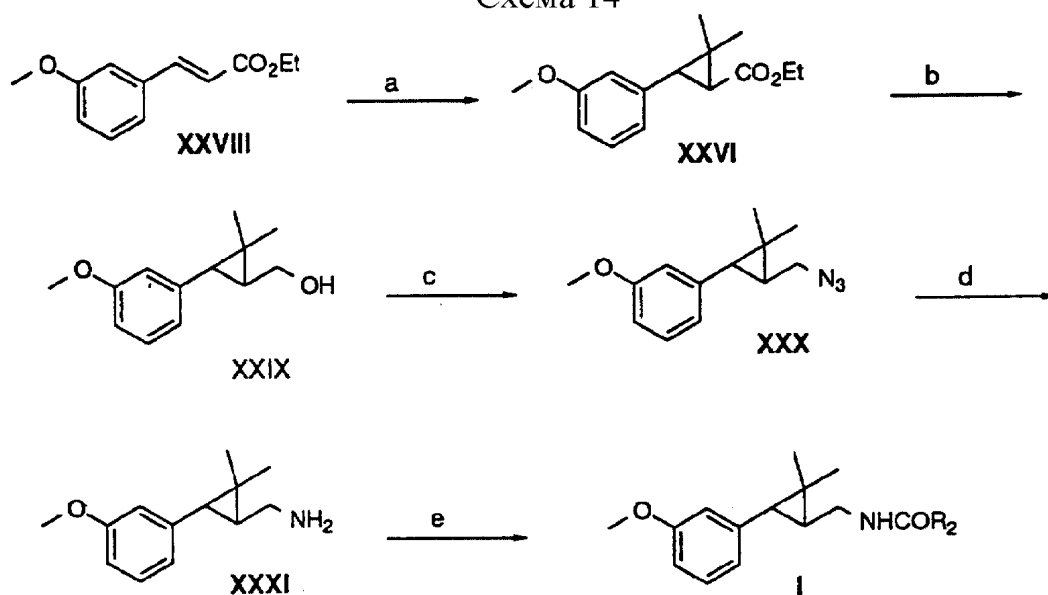
a толуол, нагревание с обратным холодильником.

Схема 13



- a) 1) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N . 2) NaCN , диметилформамид, Δ .
 б) алюмогидрид лития, тетрагидрофуран.
 в) R_2COCl , Et_3N , CH_2Cl_2 .

Схема 14



- a) $>\text{P}(\text{Ph})_3\text{I}$, бутиллитий, тетрагидрофуран.
 б) алюмогидрид лития, тетрагидрофуран.
 в) $\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, Et_3N , CH_2Cl_2 . 2) NaN_3 , диметилформамид.
 д) алюмогидрид лития, тетрагидрофуран.
 е) R_2COCl , Et_3N , CH_2Cl_2 .

Схема 15

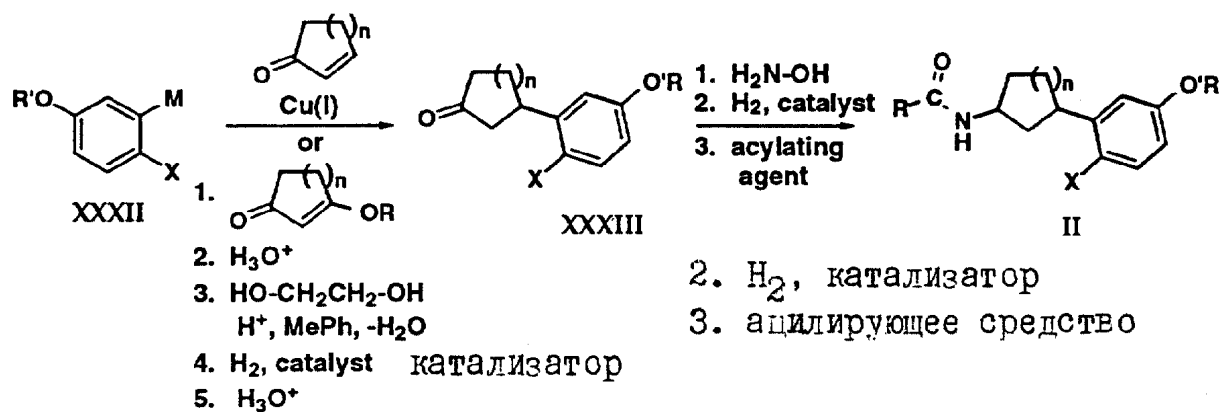
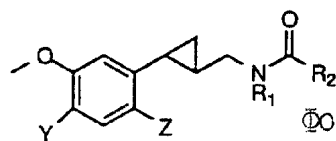


Таблица I



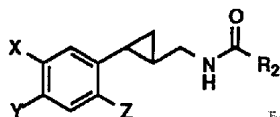
Формула соединения Элементный анализ
 Высчитано Обнаружено

Ex. No.*	Opt. Ism.	Prep. Process	Y	Z	R ₁	R ₂	Compound Formula	Elemental analysis	
								Calc'd	Found
1	+/-	1	H	F	H	-CH(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₂₀ NO ₂ F	C, 67.90 H, 7.60 N, 5.28	C, 68.18 H, 7.77 N, 5.24
2	+/-	2	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	C, 72.84 H, 8.56 N, 5.66	C, 72.71 H, 8.50 N, 5.62
3a	+	3	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂ · 0.1H ₂ O	C, 72.31 H, 8.58 N, 5.62	C, 72.30 H, 8.52 N, 5.59
3b	-	3	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	C, 72.84 H, 8.56 N, 5.66	C, 72.77 H, 8.52 N, 5.62
4	+/-	4	H	I	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₀ NO ₂ I	C, 48.27 H, 5.40 N, 3.75	C, 48.24 H, 5.41 N, 3.53
5	-	5	Br	Br	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ Br ₂	C, 44.47 H, 4.73 N, 3.46	C, 44.59 H, 4.65 N, 3.16
6	+/-	6	H	H	Bn	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂ · 0.1H ₂ O	C, 77.88 H, 8.08 N, 4.13	C, 77.87 H, 8.12 N, 3.89
9a	+	9a	H	Ph-C≡C-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₂₅ NO ₂	C, 79.51 H, 7.25 N, 4.03	C, 79.28 H, 7.21 N, 3.78
9b	-	9b	H	PhCH ₂ CH ₂ -	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₂₉ NO ₂ · 0.25(H ₂ O)	C, 77.60 H, 8.41 N, 3.58	C, 77.48 H, 8.41 N, 3.58
10	-	10	H	CN	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₂ · 0.25(H ₂ O)	C, 69.41 H, 7.46 N, 10.12	C, 69.41 H, 7.46 N, 10.00
11	-	11	H	Ph-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₁ H ₂₅ NO ₂ · 0.5(H ₂ O)	C, 75.87 H, 7.88 N, 4.21	C, 75.95 H, 7.86 N, 4.15

13	-	13	H	NHCO(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃ · 0.4(H ₂ O)	C, 67.19 H, 8.54 N, 8.24	C, 67.58 H, 8.19 N, 7.77
18	+/-	2	H	H	H	-CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂	C, 72.07 H, 8.21 N, 6.00	C, 71.83 H, 8.15 N, 5.80
19	+/-	2	H	H	H	-CH ₃	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂	C, 71.20 H, 7.81 N, 6.39	C, 71.01 H, 7.77 N, 6.33
20	+/-	2	H	H	H	-CH ₂ OCH ₃	C ₁₄ H ₁₉ NO ₃	C, 67.45 H, 7.68 N, 5.62	C, 67.14 H, 7.85 N, 5.60
21	+/-	2	H	H	H	-CH(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	C, 72.84 H, 8.56 N, 5.66	C, 72.64 H, 8.52 N, 5.61
22	-	3	H	H	H	-CH(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	C, 72.84 H, 8.56 N, 5.66	C, 72.69 H, 8.50 N, 5.51
23	+/-	2	H	H	H	-CH ₂ SCH ₃	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ S	C, 63.37 H, 7.22 N, 5.28	C, 62.97 H, 7.05 N, 5.02
24	+/-	2	H	H	H	-NH-CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₂₀ N ₂ O ₂ · 0.6H ₂ O	C, 64.89 H, 8.25 N, 10.81	C, 64.81 H, 8.07 N, 10.67
25	+/-	2	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂ · 0.25H ₂ O	C, 72.28 H, 8.91 N, 5.27	C, 72.01 H, 8.84 N, 5.22
26	+/-	2	H	H	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂ · 0.1H ₂ O	C, 73.02 H, 8.89 N, 5.32	C, 72.92 H, 8.95 N, 5.22
27	+/-	2	Cl	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₀ NO ₂ Cl · 0.1H ₂ O	C, 63.53 H, 7.18 N, 4.94	C, 63.40 H, 7.26 N, 4.86
28	+/-	2	Cl	H	H	-NH-CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ N ₂ O ₂ Cl	C, 59.46 H, 6.77 N, 9.91	C, 59.47 H, 6.69 N, 9.76
29	+/-	2	Cl	H	H	-CH ₂ OCH ₃	C ₁₄ H ₁₈ NO ₃ Cl · 0.5H ₂ O	C, 57.43 H, 6.54 N, 4.78	C, 57.46 H, 6.35 N, 4.54
30	+/-	2	Cl	H	H	-CH(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₂₀ NO ₂ Cl	C, 63.94 H, 7.15 N, 4.97	C, 63.66 H, 7.12 N, 4.82
31	+/-	4	H	Br	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₀ NO ₂ Br	C, 55.22 H, 6.18 N, 4.29	C, 55.28 H, 6.27 N, 4.22
32	-	4	H	I	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₀ NO ₂ I	C, 48.27 H, 5.40 N, 3.75	C, 48.58 H, 5.14 N, 3.63

33	-	4	I	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₀ NO ₂ I · 0.1(H ₂ O)	C, 48.04 H, 5.43 N, 3.74	C, 47.79 H, 5.44 N, 3.46
34	-	11	H	4(CF ₃)Ph-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₄ NO ₂ F ₃ · 0.75(H ₂ O)	C, 65.25 H, 6.30 N, 3.46	C, 64.85 H, 5.91 N, 3.35
35	-	3	H	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₂ Cl	C ₁₅ H ₂₀ NO ₂ Cl	C, 63.94 H, 7.15 N, 4.97	C, 63.62 H, 7.19 N, 4.88
36	-	3	H	H	H	-CHCH ₂ CH ₂	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂	C, 73.44 H, 7.81 N, 5.71	C, 73.23 H, 7.70 N, 6.00
37	-	3	H	H	H	-CHCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	C ₁₇ H ₂₃ NO ₂	C, 74.69 H, 8.48 N, 5.12	C, 74.61 H, 8.44 N, 5.08
38	-	3	H	H	H	-CHCH ₂ CH ₂ CH ₂	C ₁₆ H ₂₁ NO ₂	C, 74.10 H, 8.16 N, 5.40	C, 74.04 H, 8.19 N, 5.56
39	-	3	H	H	H	-NHCH ₃	C ₁₃ H ₁₈ N ₂ O ₂	C, 66.64 H, 7.74 N, 11.96	C, 66.48 H, 7.63 N, 11.93
40	-	3	H	H	H	-CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂	C, 72.07 H, 8.21 N, 6.00	C, 71.76 H, 8.37 N, 5.88
41	-	3	H	H	H	-CH ₃	C ₁₃ H ₁₇ NO ₂ · 0.2(H ₂ O)	C, 70.05 H, 7.87 N, 6.28	C, 70.05 H, 7.79 N, 6.35
42	-	3	H	H	H	-CH ₂ CF ₃	C ₁₄ H ₁₆ NO ₂ F ₃	C, 58.53 H, 5.61 N, 4.88	C, 58.74 H, 5.79 N, 4.78
43	-	3	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CF ₃	C ₁₅ H ₁₈ NO ₂ F ₃	C, 59.79 H, 6.02 N, 4.65	C, 60.02 H, 6.26 N, 4.58

Таблица 2.



№ при- Оптический Способ
мера изомер получения

Формула Элементный анализ
соединения Вычислено Обнаружено

Ex. No.	Opt. Ism.	Prep. Proc.	X	Y	Z	R ₂	Compound Formula	Elemental analysis	
								Calc'd	Found
7a	±	7,8	HO-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ -0.1H ₂ O	C, 71.52 H, 8.23 N, 5.96	C, 71.53 H, 8.23 N, 5.92
7b	±	7	CH ₂ =CHCH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₇ H ₂₃ NO ₂ -0.2H ₂ O	C, 73.72 H, 8.52 N, 5.06	C, 73.77 H, 8.63 N, 5.00
8	±	8	(CH ₃) ₂ CHO-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₇ H ₂₅ NO ₂	C, 74.14 H, 9.15 N, 5.09	C, 73.77 H, 8.99 N, 4.82
15	±	15	HOCH ₂ CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃	C, 69.29 H, 8.36 N, 5.05	C, 68.99 H, 8.39 N, 4.93
44	±	3	F-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₈ NOF	C, 71.46 H, 7.71 N, 5.95	C, 71.29 H, 7.69 N, 6.02
45	±	7	Ph-(CH ₂) ₆ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₆ H ₃₅ NO ₂	C, 79.35 H, 8.96 N, 3.56	C, 78.95 H, 9.24 N, 3.53
46	±	7	Ph-(CH ₂) ₇ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₃₇ NO ₂	C, 79.56 H, 9.15 N, 3.44	C, 79.57 H, 9.21 N, 3.33
47	±	7	Ph-C≡C(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₅ H ₂₉ NO ₂ -0.75H ₂ O	C, 77.18 H, 7.90 N, 3.60	C, 76.89 H, 7.54 N, 3.53
48	±	7	CH ₃ CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂	C, 73.53 H, 8.87 N, 5.36	C, 73.45 H, 8.63 N, 5.16
49	±	7	CH ₃ (CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₇ H ₂₅ NO ₂	C, 74.14 H, 9.15 N, 5.09	C, 73.95 H, 9.01 N, 4.88
50	±	7	CH ₃ (CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂	C, 74.70 H, 9.40 N, 4.84	C, 74.63 H, 9.09 N, 4.67
51	±	7	CH ₃ (CH ₂) ₄ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₉ H ₂₉ NO ₂	C, 75.20 H, 9.63 N, 4.62	C, 75.08 H, 9.67 N, 4.59
52	±	7	CH ₃ (CH ₂) ₅ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₀ H ₃₁ NO ₂	C, 75.66 H, 9.84 N, 4.41	C, 75.61 H, 10.31 N, 4.41

53	±	7	CH ₃ (CH ₂) ₆ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₁ H ₃₃ NO ₂	C, 76.09 H, 10.03 N, 4.23	C, 75.94 H, 9.99 N, 4.19
54	±	7	CH ₃ (CH ₂) ₇ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₃₅ NO ₂	C, 76.47 H, 10.21 N, 4.05	C, 76.30 H, 10.12 N, 3.80
55	±	7	CH ₃ (CH ₂) ₈ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₃₇ NO ₂	C, 76.83 H, 10.37 N, 3.90	C, 77.73 H, 10.33 N, 3.78
56	±	7	CH ₃ (CH ₂) ₉ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₉ NO ₂	C, 77.16 H, 10.52 N, 3.75	C, 77.09 H, 10.43 N, 3.66
57	±	7	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₅ H ₄₁ NO ₂	C, 77.47 H, 10.66 N, 3.61	C, 77.29 H, 10.70 N, 3.47
58	±	7	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₆ H ₄₃ NO ₂	C, 77.75 H, 10.79 N, 3.49	C, 77.70 H, 10.86 N, 3.39
59	±	7	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₃₀ H ₅₁ NO ₂	C, 78.72 H, 11.23 N, 3.06	C, 78.59 H, 11.20 N, 2.81
60	±	7	Ph-CH ₂ CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₇ NO ₂ · 0.25H ₂ O	C, 77.27 H, 8.11 N, 4.10	C, 77.40 H, 8.02 N, 3.70
61	±	7	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ · 0.1H ₂ O	C, 74.24 H, 9.42 N, 4.81	C, 74.22 H, 9.28 N, 4.49
62	±	7	3(CH ₃ O)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₁ NO ₃	C, 75.56 H, 8.19 N, 3.67	C, 75.21 H, 8.15 N, 3.53
63	±	8	ПИРИЛИЛ 4-Pyridyl(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₂ · 0.25H ₂ O	C, 74.02 H, 8.05 N, 7.85	C, 73.93 H, 8.05 N, 7.66
64	-	3	CF ₃ O	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₁₈ NO ₂ F ₃	C, 59.79 H, 6.02 N, 4.65	C, 59.81 H, 6.02 N, 4.60
65	-	3	F	H	H	-CH(CH ₃) ₂	C ₁₄ H ₁₈ NOF	C, 71.46 H, 7.71 N, 5.95	C, 71.59 H, 7.75 N, 5.87
66	+	4	F	H	Br	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₇ NOFBr	C, 53.52 H, 5.45 N, 4.46	C, 53.44 H, 5.52 N, 4.42
67	-	4	F	Br	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₇ NOFBr	C, 53.52 H, 5.45 N, 4.46	C, 53.69 H, 5.56 N, 4.43
68	-	4a	CF ₃ O	H	I	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ F ₃ I	C, 42.17 H, 4.01 N, 3.28	C, 42.29 H, 3.95 N, 3.21
69	-	4a	CF ₃ O	I	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ F ₃ I	C, 42.17 H, 4.01 N, 3.28	C, 42.39 H, 4.07 N, 3.25
70	+	4a	F	H	I	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₇ NOFI	C, 46.55 H, 4.74 N, 3.88	C, 46.57 H, 4.68 N, 3.85
71	-	4a	F	I	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ F ₃ I · 0.1(EtOAc)	C, 46.74 H, 4.85 N, 3.79	C, 47.02 H, 4.77 N, 3.83

72	+	4a	CF ₃ O	H	Br	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₁₇ NO ₂ F ₃ Br H, 4.51 N, 3.68	C, 47.39 H, 4.44 N, 3.66
73	±	2	Br	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₈ NOBr · 0.15(C ₆ H ₁₂) H, 6.46 N, 4.54	C, 57.95 H, 6.34 N, 4.67
74	±	2	Br	H	H	-CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ NOBr · 0.1(C ₆ H ₁₂) H, 5.54 N, 5.10	C, 54.72 H, 5.49 N, 5.13
75	±	2	CH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₁ NO · 0.15(H ₂ O) H, 9.17 N, 5.99	C, 76.98 H, 9.08 N, 6.35
76	±	2	Br	H	H	-CH ₂ CH ₃	C ₁₃ H ₁₆ NOBr · 0.05(C ₆ H ₁₂) H, 5.85 N, 4.90	C, 55.77 H, 5.92 N, 4.91
77	±	2	CH ₃	H	H	-CH(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₂₁ NO H, 9.15 N, 6.05	C, 77.88 H, 9.18 N, 6.01
78	±	2	CH ₃	H	H	-CH ₃	C ₁₃ H ₁₇ NO · 0.1(H ₂ O) H, 8.45 N, 6.83	C, 76.13 H, 8.37 N, 6.43
79	-	7a	HO	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂ · 0.2(H ₂ O) H, 8.26 N, 5.91	C, 70.97 H, 8.22 N, 5.69
80	±	2	Cl	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₈ NOCl · 0.1(H ₂ O) H, 7.24 N, 5.52	C, 66.31 H, 7.40 N, 5.45
81	±	2	Cl	H	H	-CH ₂ CH ₃	C ₁₃ H ₁₆ NOCl · 0.1(H ₂ O) H, 6.82 N, 5.85	C, 65.19 H, 6.88 N, 5.76
82	±	2	Cl	H	H	-CH ₃	C ₁₂ H ₁₄ NOCl · 0.15(H ₂ O) H, 6.46 N, 6.19	C, 63.66 H, 6.53 N, 6.15
83	±	2	Cl	H	H	-CHCH ₂ CH ₂	C ₁₄ H ₁₆ NOCl H, 6.46 N, 5.61	C, 67.33 H, 6.60 N, 5.43
84	-	7	3(CH ₃ O)Ph(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₁ NO ₃ H, 8.19 N, 3.67	C, 75.56 H, 8.22 N, 3.59
85	±	2	F	H	F	-CH ₃	C ₁₂ H ₁₃ NOF ₂ · 0.25(H ₂ O) H, 5.92 N, 6.10	C, 62.73 H, 5.78 N, 6.05
86	±	2	F	H	F	-CH ₂ CH ₃	C ₁₃ H ₁₅ NOF ₂ · 0.2(H ₂ O) H, 6.39 N, 5.77	C, 64.29 H, 6.14 N, 5.72
87	±	2	F	H	F	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₇ NOF ₂ · 0.2(H ₂ O) H, 6.83 N, 5.45	C, 65.45 H, 6.59 N, 5.39
88	±	2	F	H	F	-CHCH ₂ CH ₂	C ₁₄ H ₁₅ NOF ₂ H, 6.02 N, 5.57	C, 66.92 H, 6.08 N, 5.57
89	-	3	CF ₂ CF ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₆ H ₁₈ NOF ₅ H, 5.41 N, 4.18	C, 57.31 H, 5.57 N, 4.17

90	-	3a	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ NO · 0.1(H ₂ O)	C, 76.38 H, 8.83 N, 6.45	C, 76.87 H, 8.94 N, 6.39
91	±	3a	H	H	H	-CH ₃	C ₁₂ H ₁₅ NO	C, 76.16 H, 7.99 N, 7.40	C, 75.99 H, 7.97 N, 7.39
92	±	3a	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ NO · 0.2(H ₂ O)	C, 76.12 H, 8.85 N, 6.34	C, 76.08 H, 8.83 N, 6.33
93	-	7	3(CH ₃ O)Ph(CH ₂) ₃ O-	H	I	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₀ NO ₃ I	C, 56.81 H, 5.96 N, 2.76	C, 57.02 H, 6.03 N, 2.71
94	±	7	F(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₇ H ₂₄ NO ₂ F · 0.25H ₂ O	C, 68.54 H, 8.29 N, 4.70	C, 68.48 H, 8.35 N, 4.63
95	±	7	Ph(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₂₉ NO ₂	C, 78.60 H, 8.32 N, 3.98	C, 78.32 H, 8.39 N, 3.85
96	±	7	PhO(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₂₉ NO ₃	C, 75.17 H, 7.95 N, 3.81	C, 74.92 H, 8.01 N, 3.70
97	±	7	PhO(CH ₂) ₄ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₁ NO ₃	C, 75.56 H, 8.19 N, 3.67	C, 75.30 H, 8.20 N, 3.53
98	±	7	пиррол 1-Pyrryl(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₂ · 0.25H ₂ O	C, 73.16 H, 8.28 N, 7.96	C, 73.16 H, 8.28 N, 7.96
99	±	7	(CH ₃) ₂ C=CH(CH ₂) ₂ - C(CH ₃)=CHCH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₅ NO ₂	C, 78.00 H, 9.55 N, 3.79	C, 77.74 H, 9.60 N, 3.55
100	±	7	(CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₄ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₁ H ₃₃ NO ₂ · 0.25H ₂ O	C, 75.07 H, 10.05 N, 4.17	C, 74.98 H, 9.98 N, 4.14
101	±	7	(CH ₃) ₂ C=CH- (CH ₂) ₂ CH(CH ₃)- CH ₂ CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₇ NO ₂ · 0.25H ₂ O	C, 76.65 H, 10.05 N, 3.73	C, 75.56 H, 10.04 N, 3.66
102	±	7	(CH ₃) ₂ C=CH- (CH ₂) ₂ CH(CH ₃)- CH ₂ CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₇ NO ₂	C, 77.58 H, 10.04 N, 3.77	C, 77.40 H, 9.99 N, 3.63
103	±	7	(CH ₃) ₂ C=CH- (CH ₂) ₂ C(CH ₃)= CH(CH ₂) ₂ C(CH ₃)=CH CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₉ H ₄₃ NO ₂	C, 79.59 H, 9.90 N, 3.20	C, 79.25 H, 9.92 N, 3.02
104	±	7	(CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₉ H ₂₉ NO ₂ · 0.25H ₂ O	C, 74.10 H, 9.66 N, 4.55	C, 74.07 H, 9.51 N, 4.44
105	±	7	CH ₂ =CH(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₉ H ₂₇ NO ₂ · 0.25H ₂ O	C, 74.59 H, 9.06 N, 4.61	C, 74.49 H, 8.84 N, 4.61
106	±	7	(CH ₃) ₂ C=CH(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₀ H ₂₉ NO ₂ · 0.25H ₂ O	C, 75.08 H, 9.29 N, 4.38	C, 75.15 H, 9.29 N, 4.26

107	±	7	NC(CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₄ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₂ -0.3H ₂ O	C, 73.01 H, 9.08 N, 7.74	C, 72.96 H, 9.08 N, 7.81
108	±	7	CH ₃ O ₂ C(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₉ H ₂₇ NO ₄	C, 73.01 H, 9.08 N, 7.74	C, 72.96 H, 9.08 N, 7.81
109	±	7	Ph(CH ₂) ₄ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₁ NO ₂ -0.25H ₂ O	C, 77.90 H, 8.58 N, 3.79	C, 77.89 H, 8.47 N, 3.70
110	±	7	Ph(CH ₂) ₅ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₅ H ₃₃ NO ₂ -0.25H ₂ O	C, 78.18 H, 8.79 N, 3.64	C, 78.13 H, 8.76 N, 3.60
111	±	7	CD ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₁₉ NO ₂ D ₃	C, 70.59 H, 8.48 N, 5.56	C, 70.20 H, 8.43 N, 5.39
112	±	2	CH ₂ CH ₃	H	H	-CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ NO	C, 77.38 H, 8.81 N, 6.45	C, 76.99 H, 9.04 N, 6.46
113	±	2	CH ₂ CH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₁ NO	C, 77.88 H, 9.15 N, 6.05	C, 77.55 H, 9.39 N, 5.99
114	±	2	CH ₂ CH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₆ H ₂₃ NO	C, 78.32 H, 9.45 N, 5.71	C, 778.40 H, 9.69 N, 5.71
115	±	2	CH ₂ CH ₃	H	H	-CHCH ₂ CH ₂	C ₁₆ H ₂₁ NO	C, 78.32 H, 9.45 N, 5.71	C, 78.57 H, 8.86 N, 5.68
116	±	8	cyclohexyl(CH ₂) ₄ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₇ NO ₂ -0.1H ₂ O	C, 77.21 H, 10.04 N, 3.75	C, 76.96 H, 10.27 N, 3.93
117	±	8	ЦИКЛОГЕКСИЛ cyclohexyl(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₃₅ NO ₂ -0.1H ₂ O	C, 76.88 H, 9.88 N, 3.90	C, 76.81 H, 10.02 N, 4.20
118	±	8	CH ₃ CH ₂ (CH ₃)CH- (CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₀ H ₃₁ NO ₂ -0.25H ₂ O	C, 74.61 H, 9.86 N, 4.35	C, 74.22 H, 9.82 N, 4.62
119	±	8	(CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₃ CH- (CH ₃)(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₉ NO ₂ -0.1H ₂ O	C, 76.79 H, 10.53 N, 3.73	C, 76.70 H, 10.89 N, 3.81
120	±	8	ЦИКЛОПЕНТИЛ cyclopentyl(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₃₃ NO ₂ -0.25H ₂ O	C, 75.93 H, 9.70 N, 4.03	C, 75.68 H, 9.63 N, 4.15
121	±	8	(CH ₃) ₃ CCH ₂ CH- (CH ₃)CH ₂ CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₃₇ NO ₂	C, 76.83 H, 10.37 N, 3.90	C, 76.60 H, 10.52 N, 3.92
122	±	8	HC≡CC(CH ₃)=CH- CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₀ H ₂₅ NO ₂ -0.2(CH ₂ Cl ₂)	C, 74.07 H, 7.55 N, 4.60	C, 74.24 H, 7.74 N, 4.23
123	±	8	3(CF ₃)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₂₆ NO ₂ F ₃	C, 68.13 H, 6.46 N, 3.45	C, 67.89 H, 6.51 N, 3.55
124	±	8	2(CF ₃)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₂₆ NO ₂ F ₃ -0.1H ₂ O	C, 67.83 H, 6.44 N, 3.44	C, 67.58 H, 6.44 N, 3.46
125	±	8	3(F)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₆ NO ₂ F -0.25H ₂ O	C, 73.41 H, 7.42 N, 3.89	C, 73.10 H, 7.44 N, 4.11

126	±	8	2,6(CH(CH ₃) ₂)Ph-(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₈ H ₃₉ NO ₂ -0.3H ₂ O	C, 75.91 H, 9.01 N, 3.16	C, 75.62 H, 8.77 N, 3.33
127	±	8	4(CH ₃ O)Ph(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₁ NO ₃ -0.25H ₂ O	C, 74.67 H, 8.23 N, 3.63	C, 74.50 H, 8.06 N, 3.78
128	±	8	2(F)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₆ NO ₂ F -0.55H ₂ O	C, 72.31 H, 7.47 N, 3.83	C, 71.91 H, 7.07 N, 4.18
129	±	8	3,4-(CH ₃ O)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₄ H ₃₁ NO ₄ -0.2H ₂ O	C, 71.86 H, 7.89 N, 3.49	C, 71.86 H, 7.82 N, 3.49
130	±	8	2(CH ₃ O)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₃ H ₂₉ NO ₃ -0.2H ₂ O	C, 74.44 H, 7.98 N, 3.78	C, 74.22 H, 7.70 N, 3.44
131	±	8	a	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₇ H ₃₅ NO ₃ -0.4H ₂ O	C, 75.62 H, 8.42 N, 3.27	C, 75.27 H, 8.53 N, 3.65
132	±	8	b	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₅ H ₃₁ NO ₃ -0.6H ₂ O	C, 74.26 H, 8.03 N, 3.49	C, 73.90 H, 7.73 N, 3.89
133	±	8	4(F)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₂₂ H ₂₆ NO ₂ F -0.30H ₂ O	C, 73.22 H, 7.43 N, 3.88	C, 72.94 H, 7.44 N, 4.26

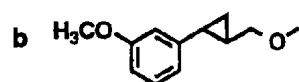
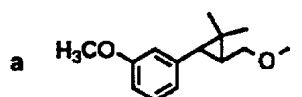
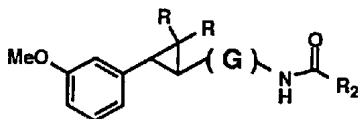


Таблица 3.



№ при- Оптический Способ
мера изомер получения

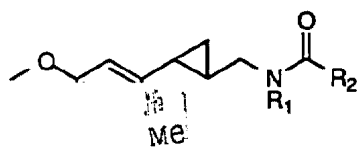
Формула Элементный анализ
соединения Вычислено Обнаружено

изомер А

изомер В

Ex. No.	Opt. Ism.	Prep. Process	G	R	R ₂	Compound Formula	Elemental analysis	
							Calc'd	Found
12	±	12	CH ₂	F	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₁₉ F ₂ NO ₂	C, 63.59 H, 6.76 N, 4.94	C, 63.59 H, 6.83 N, 4.85
14	-	14	CHCH ₃ isomer A	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂	C, 73.53 H, 8.87 N, 5.36	C, 73.48 H, 8.86 N, 5.25
16	-	16	CH ₂ CH ₂	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂ -0.20 H ₂ O	C, 72.53 H, 8.90 N, 5.29	C, 72.67 H, 8.53 N, 5.29
17	±	17	CH ₂	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₇ H ₂₅ NO ₂	C, 74.14 H, 9.15 N, 5.09	C, 73.95 H, 9.21 N, 5.11
134	±	12	CH ₂	F	-CH(CH ₃) ₂	C ₁₅ H ₁₉ F ₂ NO ₂	C, 63.59 H, 6.76 N, 4.94	C, 63.73 H, 6.88 N, 4.90
135	-	16	CH ₂ CH ₂	H	-CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	C, 72.84 H, 8.56 N, 5.66	C, 72.59 H, 8.53 N, 5.35
136	-	14	CHCH ₃ isomer B	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	C ₁₆ H ₂₃ NO ₂	C, 73.53 H, 8.87 N, 5.36	C, 73.24 H, 8.93 N, 5.30
137	-	14	CHCH ₃ isomer A	H	-CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	C, 72.84 H, 8.56 N, 5.66	C, 72.56 H, 8.37 N, 5.51
138	-	14	CHCH ₃ isomer B	H	-CH ₂ CH ₃	C ₁₅ H ₂₁ NO ₂	C, 72.84 H, 8.56 N, 5.66	C, 72.58 H, 8.49 N, 5.55
139	-	14	CHCH ₃ isomer B	H	-CH ₃	C ₁₄ H ₁₉ NO ₂	C, 72.07 H, 8.21 N, 6.00	C, 71.87 H, 8.00 N, 5.93

Таблица 4.



СВЯЗЫВАНИЕ

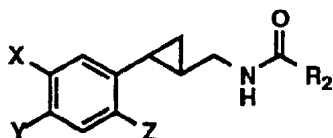
Ex. No.*	Opt. lsm.	Y	Z	R ₁	R ₂	Binding **
1	±	H	F	H	-CH(CH ₃) ₂	++
2	±	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
3a	+	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
3b	-	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
4	±	H	I	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
5	-	Br	Br	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
6	±	H	H	Bn	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
9a	+	H	Ph-CC-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
9b	-	H	PhCH ₂ CH ₂ -	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
10	-	H	CN	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
11	-	H	Ph-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
13	-	H	NHCO(CH ₂) ₂ CH ₃	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+
18	±	H	H	H	-CH ₂ CH ₃	++++
19	±	H	H	H	-CH ₃	+++
20	±	H	H	H	-CH ₂ OCH ₃	+++
21	±	H	H	H	-CH(CH ₃) ₂	+++
22	-	H	H	H	-CH(CH ₃) ₂	+++

25	±	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
27	±	Cl	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
32	-	H	I	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
33	-	I	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
34	-	H	4(CF ₃)Ph-	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
35	-	H	H	H	-(CH ₂) ₂ CH ₂ Cl	+++
36	-	H	H	H	-CHCH ₂ CH ₂	++++
37	-	H	H	H	CHCH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₂	+
39	-	H	H	H	-NHCH ₃	++++
41	-	H	H	H	-CH ₃	++++
42	-	H	H	H	-CH ₂ CF ₃	++++

жж Сродство связывания (нм) у рецепторов мелатонина человека, измеренное путем выделения эталонного соединения (2-[I ¹²⁵]-иодмелатонина) из рецептора. Полученные величины сродства (1C₅₀) находятся в следующих диапазонах:
 + 250-600 нм, ++ 40-250 нм, +++ 5-40 нм и ++++ < 5 нм.

Таблица 5.

№ при- Оптический
мера изомер



СВЯЗЫВАНИЕ

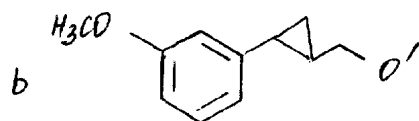
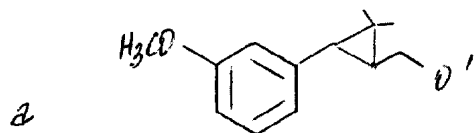
Ex. No.	Opt. Ism.	X	Y	Z	R ₂	Binding **
7a	±	HO-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+
7b	±	CH ₂ =CHCH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
8	±	(CH ₃) ₂ CHO-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
15	±	HOCH ₂ CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
44	±	F-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
45	±	Ph-(CH ₂) ₆ -O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
46	±	Ph-(CH ₂) ₇ -O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
47	±	Ph-C≡C(CH ₂) ₃ -O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+
48	±	CH ₃ CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
53	±	CH ₃ (CH ₂) ₆ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
54	±	CH ₃ (CH ₂) ₇ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
55	±	CH ₃ (CH ₂) ₈ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
56	±	CH ₃ (CH ₂) ₉ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
57	±	CH ₃ (CH ₂) ₁₀ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
58	±	CH ₃ (CH ₂) ₁₁ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++

RU 2 162 076 C 2

RU 2 162 076 C 2

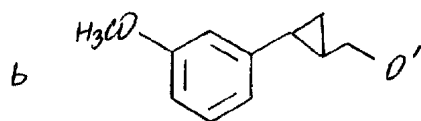
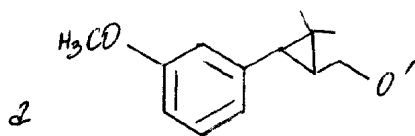
59	±	CH ₃ (CH ₂) ₁₅ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+
60	±	Ph-CH ₂ CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
61	±	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+
62	±	3(CH ₃ O)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
63	±	пиридил 4-Pyridyl(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
64	-	CF ₃ O	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
65	-	F	H	H	-CH(CH ₃) ₂	+
66	+	F	H	Br	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
69	-	CF ₃ O	I	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
70	+	F	H	I	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
71	-	F	I	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
72	+	CF ₃ O	H	Br	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
73	±	Br	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
75	±	CH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
78	±	CH ₃	H	H	-CH ₃	++
79	-	HO	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
80	±	Cl	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
84	-	3(CH ₃ O)Ph(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
87	±	F	H	F	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
89	-	CF ₂ CF ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
90	-	H	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
93	-	3(CH ₃ O)Ph(CH ₂) ₃ O-	H	I	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
94	±	F(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++

95	±	Ph(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
96	±	PhO(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
98	±	ПИРРИЛ 1-Pyrryl(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
99	±	(CH ₃) ₂ C=CH(CH ₂) ₂ - C(CH ₃)=CHCH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
100	±	(CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₄ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
103	±	(CH ₃) ₂ C=CH- (CH ₂) ₂ C(CH ₃)= CH(CH ₂) ₂ C(CH ₃)=CH CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
105	±	CH ₂ =CH(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
106	±	(CH ₃) ₂ C=CH(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
107	±	NC(CH ₃) ₂ C(CH ₂) ₄ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
108	±	CH ₃ O ₂ C(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
110	±	Ph(CH ₂) ₅ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
111	±	CD ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
114	±	CH ₂ CH ₃	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
116	±	ЦИКЛОГЕКСИЛ cyclohexyl(CH ₂) ₄ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
120	±	ЦИКЛОПЕНТИЛ cyclopentyl(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
121	±	(CH ₃) ₃ CCCH ₂ CH- (CH ₃)CH ₂ CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
122	±	HC≡CC(CH ₃)=CH- CH ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
123	±	3(CF ₃)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
125	±	3(F)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
127	±	4(CH ₃ O)Ph(CH ₂) ₃ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
128	±	2(F)Ph(CH ₂) ₂ O-	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
131	±	a	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++
132	±	b	H	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++



жж Сродство связывания (нм) у рецептора мелатонина человека, измеренное путем выделения эталонного соединения (2-[125 I]-иодмелатонина) из рецептора. Полученные величины сродства ($1C_{50}$) находятся в следующих диапазонах:

+ 250-600 нм, ++ 40-250 нм, +++ 5-40 нм и ++++ < 5 нм.



RU 2 1 6 2 0 7 6 C 2

RU 2 1 6 2 0 7 6 C 2

Таблица 6.

№ при- мера	Оптический изомер	Ex. No.	Opt. Ism.	G	R	R ₂	СВЯЗЫВАНИЕ Binding **
		12	+/-	CH ₂	F	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++++
изомер А		14	-	CHMe isomer A	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	++
		16	-	CH ₂ CH ₂	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+
		17	+/-	CH ₂	CH ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+
		134	+/-	CH ₂	F	-CH(CH ₃) ₂	++
изомер В		136	-	CHMe isomer B	H	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	+++

жж Сродство связывания (нм) у рецептора мелатонина человека, измеренное путем выделения эталонного соединения (2-[¹²⁵I]-иодмелатонина) из рецептора. Полученные величины сродства (1C₅₀) находятся в следующих диапазонах:
 + 250-600 нм, ++ 40-250 нм, +++ 5-40 нм и ++++ < 5 нм.