

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **024435**(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2016.09.30

(51) Int. Cl. *A01N 43/42* (2006.01)

(21) Номер заявки
201200239

(22) Дата подачи заявки
2010.08.05

(54) БИЦИКЛИЧЕСКИЕ АРИЛЬНЫЕ АНАЛОГИ СФИНГОЗИН 1-ФОСФАТА

(31) 61/231,539

(56) US-A1-20090131400
US-A1-20080027036

(32) 2009.08.05

(33) US

(43) 2012.12.28

(86) PCT/US2010/044607

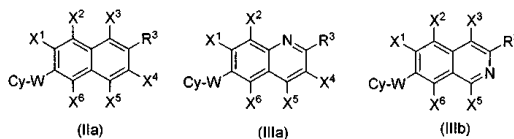
(87) WO 2011/017561 2011.02.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БАЙОДЖЕН АЙДЕК МА ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Томас Джермейн, Лю Сяогоа,
Лин Эдвард Инь-Шуан, Чжэн Го
Чжу, Ма Бинь, Колдвелл Ричард
Д., Гукиан Кевин М., Кумаравел
Гнанасамбандам, Таверас Артур Г.
(US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлены соединения формулы (IIa), (IIIa) или (IIIb)



где значения X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 и X^6 , Cy, W и R^3 указаны в формуле изобретения, которые имеют агонистическую активность при одном или более S1P рецепторах. Соединения являются аналогами сфингозина, которые после фосфорилирования могут вести себя как агонисты на S1P рецепторах.

B1**024435****024435****B1**

Уровень техники

Сфингозин 1-фосфат (S1P) является лизофосфолипидным медиатором, который вызывает множество клеточных ответов путем стимулирования пяти членов семейства рецепторов гена эндотелиальной клеточной дифференциации (EDG). Рецепторы EDG являются G-белок сопряженными рецепторами (GPCRs) и после стимуляции распространяют сигналы вторичного мессенджера посредством активации гетеротримерных субъединиц G-белка альфа ($G\alpha$) и бета-гамма ($G\beta\gamma$) димеров. В конечном счете, такая S1P-индуцированная сигнализация приводит к выживанию клеток, повышенной клеточной миграции и, часто, к мутагенезу. Последние разработки агонистов, направленных на S1P рецепторы, обеспечили понимание роли такой сигнальной системы в физиологическом гомеостазе. Например, иммуномодулятор, FTY720 (2-амино-2-[2-(4-октилфенил)этил]пропан-1,3-диол), следующий за фосфорилированием, является агонистом при 4 из 5 S1P рецепторов, который, как было выявлено, влияет на S1P рецепторную активность, которая влияет на движение лимфоцитов. Дополнительно, антагонисты рецептора S1P типа 1 ($S1P_1$) приводят к протеканию легочного капиллярного эндотелия, что предполагает, что S1P может быть вовлечен в поддержание целостности эндотелиального барьера в некоторых слоях тканей. Рецепторы S1P типа 4 ($S1P_4$) экспрессируются, главным образом, в лейкоцитах, и конкретно $S1P_4$ опосредует иммуносупрессорное влияние S1P путем ингибирования пролиферации и секреции эффекторных цитокинов, при усилении секреции супрессорного цитокина IL-10. См., например, Wang, W. et. al., (2005) FASEB J. 19(12): 1731-3, который полностью включен в данную заявку путем ссылки. Рецепторы S1P типа 5 ($S1P_5$) экспрессируются исключительно в олигодендроцитах и олигодендроцитных клетках-предшественниках (ОКП) и являются жизненно важными для клеточной миграции. Стимулирование $S1P_5$ ингибирует миграцию олигодендроцитных клеток-предшественников, которые обычно мигрируют на значительные расстояния во время развития мозга. См., например, Novgorodov A. et al., (2007) FASEB J, 21: 1503-1514, который полностью включен в данную заявку путем ссылки.

S1P, как было продемонстрировано, вызывает многие клеточные процессы, включая те из них, которые приводят к агрегации тромбоцитов, клеточной пролиферации, клеточной морфологии, опухолевом клеточной инвазии, хемотаксиса эндотелиальных клеток и ангиогенеза. Из-за этого, S1P рецепторы являются хорошими мишенями для терапевтического применения, такого как заживление ран, ингибирование роста опухолей и аутоиммунные заболевания.

Сфингозин-1-фосфат передает сигнал клеткам частично посредством набора G-белок сопряженных рецепторов под названием $S1P_1$, $S1P_2$, $S1P_3$, $S1P_4$, и $S1P_5$ (ранее EDG1, EDG5, EDG3, EDG6 и EDG8). EDG рецепторы являются G-белок сопряженными рецепторами (GPCRs) и после стимуляции распространяют сигналы вторичного мессенджера посредством активации гетеротримерных субъединиц G-белка альфа ($G\alpha$) и бета-гамма ($G\beta\gamma$) димеров. Данные рецепторы имеют 50-55% идентичность аминокислотных последовательностей и кластер с тремя другими рецепторами (LPA_1 , LPA_2 , и LPA_3 (ранее EDG2, EDG4 и EDG7) для структурно родственной лизофосфатидной кислоты (LPA).

Конформационный сдвиг вызывается G-белок сопряженным рецептором (GPCR), если лиганд связывает данный рецептор, приводя к замещению GDP на GTP на α -субъединице связанных G-белков и последующему высвобождению G-белков в цитоплазму. α -Субъединица затем диссоциирует из $\beta\gamma$ -субъединицы и каждая субъединица может затем связываться с эффекторными белками, что активирует вторичные мессенджеры, приводя к клеточному ответу. В конечном счете, GTP на G-белках гидролизует в GDP и субъединицы G-белков повторно ассоциируют друг с другом и затем с рецептором. Амплификация играет главную роль в общем маршруте GPCR. Связывание одного из лигандов с одним рецептором приводит к активации многих G-белков, каждый из которых способен к ассоциации со многими эффекторными белками, что приводит к усиленному клеточному ответу. В общем, соединения могут переключаться от антагонистов к агонистам в зависимости от того, какой из G белков находится ниже рецептора. Если G_q находится ниже, то соединение, направленное на рецептор $S1P_4$, может действовать как антагонист. Возможно, что с другим G-белком (G_j) ниже, соединение-агонист может быть агонистом.

S1P рецепторы представляют собой хорошие лекарственные мишени, поскольку индивидуальные рецепторы являются как ткане-, так и ответ-специфичными. Тканеспецифичность S1P рецепторов является желательной, поскольку развитие агониста или антагониста, селективных для одного рецептора, локализует клеточный ответ в тканях, содержащих данный рецептор, ограничивая нежелательные побочные эффекты. Ответ-специфичность S1P рецепторов также является важной, поскольку позволяет развитие агонистов или антагонистов, которые инициируют или подавляют определенные клеточные ответы, не влияя на другие ответы. Например, ответ-специфичность S1P рецепторов может позволить определенную S1P мимикрию, инициирующую агрегацию тромбоцитов, не оказывая влияния на клеточную морфологию.

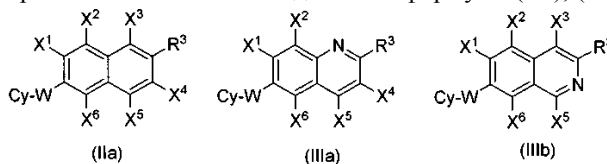
Сфингозин-1-фосфат образуется как метаболит сфингозина в реакции со сфингозин киназой и хранится в избытке в агрегатах тромбоцитов, где присутствуют высокие уровни сфингозин киназы и отсутствует сфингозин лиаза. S1P высвобождается во время агрегации тромбоцитов, накапливается в сыворотке, и также обнаружен в злокачественных асцитах. Обратимый биораспад S1P, наиболее вероятно, происходит посредством гидролиза при помощи эктофосфогидролаз, конкретно сфингозин 1-фосфат

фосфогидролазы. Необратимый распад S1P катализируется S1P лиазой, приводя к получению этаноламин фосфата и гексадеканала.

Краткое описание изобретения

В настоящее время, существует необходимость в новых, мощных и селективных агентах, которые являются агонистами S1P рецептора, которые имеют повышенную эффективность, селективность и пероральную биодоступность. Дополнительно в данной области существует необходимость в идентификации, а также синтезе и применении таких соединений.

В одном аспекте, изобретение относится к соединению формулы (IIa), (IIIa) или (IIIb)

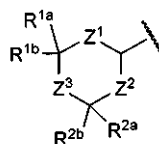


где

каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 и X^6 , независимо, представляет водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_3 - C_6 циклоалкил;

W представляет собой -O-;

Cy имеет формулу



где

Z^1 представляет собой $-CH_2-CH_2-$;

Z^2 представляет собой $-CH_2-$;

Z^3 представляет собой связь;

один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой водород, а другой представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_4 алкокси, C_5 - C_6 циклоалкил;

или R^{1a} и R^{1b} , взятые вместе, представляют собой C_4 - C_5 алкилен и

R^{2a} и R^{2b} представляют собой водород;

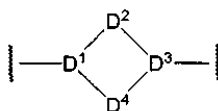
где R^{1a} или R^{1b} замещен 0-5 заместителями, выбранными из галогена и гидроксид;

R^3 представляет собой $-L^1-J-L^2-T^1$;

L^1 представляет собой $-C(R^fR^g)-$ или связь;

J представляет собой $-N(R^f)-[C(R^fR^g)]_n-$, где каждый n, независимо, представляет собой целое число от 0 до 5;

или J представляет собой



где

D^1 представляет собой $-N^f$, D^2 представляет собой $-CR^{f'}$, где $R^{f'}$ представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил,

D^2 представляет собой $-(C(R^fR^g))_k-$ и

D^4 представляет собой $-(C(R^fR^g))_m-$;

где R^f и R^g , каждый независимо, представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

k представляет собой 1 или 2; и m представляет собой 0, 1, 2 или 3;

L^2 представляет собой $-C(R^fR^g)-$ или связь;

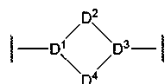
T^1 представляет собой $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, тетразолил, $-S(O)_2OR^f$, $-C(O)NHC(O)-R^f$, $-N(R^f)S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$ или $-P(O)_2(OR^f)$;

каждый R^f , независимо, представляет собой водород, гидроксид, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил; где каждый из циклоалкила и фенила является незамещенным и каждый из алкила необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и -OH;

каждый R^g , независимо, представляет собой водород, гидроксид, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил; где каждый из циклоалкила и фенила является незамещенным, и каждый из алкила необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и -OH;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых условиях, что L^1 представляет собой $-C(R^f R^g)-$ и J представляет собой $-NR^f-$ или



где D^3 представляет собой $-\text{C}(\text{H})_3-$;

D^2 представляет собой $-(\text{CH}_2)_k-$ и

D^4 представляет собой $-(\text{CH}_2)_m-$;

где k представляет собой 1 или 2; и

m представляет собой 0, 1, 2 или 3.

В некоторых условиях T^1 представляет собой $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O_2R^f)$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O_2)(OR^f)$, тетразолил или $-S(O)_2OR^f$.

В некоторых условиях каждый R^{1a} и R^{2a} представляет собой водород, а R^{1b} представляет собой метил, трифторметил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, 1,1-диметилпропил, неопентил, циклопентил, н-гексил, циклогексил, метокси, трифторметокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси.

Предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются соединения, выбранные из группы, состоящей из

1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)пропановой кислоты;

1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты;

3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-N-(фенилсульфонил)пропанамида;

3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2,2-дифторпропановой кислоты;

2,2-дифтор-3-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты;

2-{[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-трифторметилнафталин-2-илметил]амино}этансульфоновой кислоты;

1-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)метил)циклопропанкарбоновой кислоты;

1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновой кислоты;

и

1-((6-(4-пропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты;

или их фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель и соединение настоящего изобретения, как определено выше.

В другом аспекте изобретение касается применения соединения настоящего изобретения, как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики патологического состояния, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунного заболевания, хронического воспалительного расстройства, ишемически-реперфузионного повреждения, солидной опухоли, метастаз опухолей, заболевания, связанного с ангиогенезом, сосудистого заболевания, болевого состояния, острого вирусного заболевания.

В предпочтительном аспекте болевое состояние представляет собой нейропатическую боль.

В еще одном предпочтительном аспекте аутоиммунное заболевание представляет собой увеит, диабет I типа, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника или рассеянный склероз.

В следующем предпочтительном аспекте патологическое состояние представляет собой рассеянный склероз, астму, воспалительную нейропатию, артрит, отторжение при трансплантации, болезнь Крона, язвенный колит, красную волчанку, псориаз, инсулинозависимый или инсулиннезависимый диабет.

В еще одном предпочтительном аспекте аутоиммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз.

В другом аспекте применение соединения настоящего изобретения, как определено выше, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики патологического состояния дополнительно включает использование лекарства, выбранного из группы состоящей из кортикостероида, бронходилататора, противоастматического средства, противовоспалительного средства, противоревматического средства, иммуносупрессора, антиметаболита, иммуномодулятора, противопсориатического средства и противодиабетического средства.

Соединения настоящего изобретения проявляют $S1P_1$ агонистическое действие, или $S1P_1$ агонистическое действие и в существенной степени не имеют $S1P_3$ агонистического и антагонистического действия.

Соединения настоящего изобретения также проявляют $S1P_5$ антагонистическое действие или $S1P_5$

агонистическое действие.

Соединения настоящего изобретения также могут проявлять S1P₄ антагонистическое действие или S1P₄ агонистическое действие.

Подробное описание одного или более вариантов исполнения изобретения изложено в описании, приведенном ниже. Другие признаки, объекты и преимущества будут очевидны из описания и формулы изобретения.

Подробное описание изобретения

В данной заявке используют следующие сокращения: S1P, сфингозин-1-фосфат; S1P₁₋₅, S1P рецептор типов 1-5; GPCR, G-белок сопряженный рецептор; CCA, соотношение структура-активность; ГДЭ, ген дифференциации эндотелиальных клеток; ЭАЭ, экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит; ДНО, диабет, не связанный с ожирением; TNF α , фактор некроза опухолей альфа; ЛПВ, липопротеин высокой плотности; и RT-ПЦР, ревертазная полимеразная цепная реакция.

Значения, перечисленные ниже, для радикалов, заместителей и диапазонов, приведены только для иллюстрации; они не исключают другие определенные значения или другие значения, которые находятся в определенных диапазонах для радикалов и заместителей. Термин "галоген" включает бром, хлор, фтор, и йод. Термин "галоалкил" относится к алкильному радикалу, содержащему как минимум один галогеновый заместитель, неограничивающие примеры включают, не ограничиваясь приведенным, хлорметил, фторэтил, трихлорметил, или трифторметил и т.п.

Термин "C₁-C₂₀ алкил" относится к разветвленной или линейной алкильной группе, имеющей от одного до двадцати атомов углерода. Неограничивающие примеры включают, не ограничиваясь приведенным, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, бутил, изо-бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, гексил, гептил, октил и т.п.

Термин "(C₁-C₁₀)алкокси" относится к алкильной группе, присоединенной через атом кислорода. Примерами (C₁-C₁₀)алкокси могут быть метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изо-бутокси, втор-бутокси, пентокси, 3-пентокси, или гексилокси и т.п.

Термин "(C₃-C₁₂)циклоалкил" относится к циклической алкильной группе, такой, как, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, или циклооктил и т.п.

Термин "фармацевтически приемлемый носитель" включает любой из стандартных фармацевтических носителей, например, фосфатный буферный солевой раствор, гидроксипропил бета-циклодекстрины (НО-пропил бета циклодекстрины), воду, эмульсии, такие, как эмульсии типа масло/вода или вода/масло, и различные типы смачивающих агентов. Термин также охватывает любой из агентов, утвержденных регуляторным органом Федерального правительства США или перечисленных в Фармакопее США для применения у животных, включая людей.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства описанных соединений и которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Во многих случаях, описанные соединения способны образовывать кислотные или основные соли в силу присутствия amino или карбоксильных групп, или групп, аналогичным им.

Термин "пролекарство" относится к соединению, которое превращается в физиологических условиях, например, путем сольволиза или метаболически, в соединение, которое является фармацевтически активным. Пролекарство может быть производным соединения настоящего изобретения, которое содержит эфир карбоновой или фосфорной кислоты или амидный фрагмент, которое может быть расщеплено в физиологических условиях. Пролекарство, содержащее такой фрагмент, может быть получено в соответствии с традиционными процедурами, например, путем обработки соединения в соответствии с данным изобретением, содержащим amino, амидо или гидроксильный фрагмент, приемлемым дериватирующим агентом, например галидом карбоновой или фосфорной кислоты, или ангидридом, или путем превращения карбоксильного фрагмента в сложный эфир или амид.

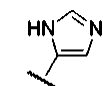
"Эффективное количество" означает количество, достаточное для получения выбранного эффекта. Например, эффективное количество агониста S1P рецептора представляет собой количество, которое снижает клеточную сигнальную активность S1P рецептора.

Описанные соединения могут содержать один или более асимметричных центров в молекуле. В соответствии с данным изобретением любая структура, которая не обозначает стереохимию, должна подразумеваться как охватывающая все различные оптические изомеры (например, диастереомеры и энантиомеры), а также их смеси (такие, как рацемическая смесь). Соединения могут быть изотопно-мечеными соединениями, например соединениями, содержащими различные изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, йода или хлора.

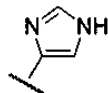
Описанные соединения могут существовать в таутомерных формах и данное изобретение включает как смеси, так и отдельные индивидуальные таутомеры. Например, следующая структура:



подразумевается как представляющая смесь структур



а также



"S1P модулирующий агент" относится к соединению или композиции, способным вызывать детектируемые изменения активности S1P рецептора *in vivo* или *in vitro* (например, как минимум 10% возрастание или уменьшение S1P активности согласно измерениям в данном анализе, таком как биоанализ, описанный в примерах, и известным в данной области. "S1P рецептор" относится ко всем подтипам S1P рецепторов (например, S1P рецепторы S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, или S1P₅), если не указан конкретный подтип.

Специалист в данной области оценит, что описанные соединения, имеющие хиральные центры, могут существовать и быть выделены в необязательно активных и рацемических формах. Должно быть понятно, что описанные соединения охватывают любую рацемическую, необязательно активную или стереоизомерную форму, или их смеси. Из уровня техники известно, каким образом получать такие необязательно активные формы (например, разрешение рацемической формы при помощи методов рекристаллизации, синтез из необязательно-активных исходных материалов, при помощи хирального синтеза, или хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы) и как определять активность в качестве S1P агониста при помощи стандартных тестов, описанных в данной заявке, или при помощи других аналогичных тестов, хорошо известных в данной области. Дополнительно некоторые соединения могут проявлять полиморфизм.

Возможное применение агониста S1P рецептора и селективных агонистов рецепторов типа S1P₁, в частности, включает, не ограничиваясь приведенным, профилактику или лечение патологического состояния или симптома у млекопитающего. Например, состояние может включать астму, воспалительные нейропатии, артрит, красную волчанку, псориаз, ишемически-реперфузионное повреждение, солидные опухоли, метастазы опухолей, заболевания, связанные с ангиогенезом, сосудистые заболевания, болевые состояния, острые вирусные заболевания, или инсулинозависимый или инсулиннезависимый диабет. Состояние может изменять движение лимфоцитов в качестве способа лечения нейропатической боли, боли, вызванной воспалением (например, если задействованы простагландины) или лечения аутоиммунных патологий, таких как увеит, диабет I типа, ревматоидный артрит, хронические воспалительные расстройства, воспалительные заболевания кишечника (например, болезнь Крона и язвенный колит), рассеянный склероз и стенты с лекарственным покрытием. Дополнительное применение может включать лечение дегенеративных заболеваний мозга, заболеваний сердца, раковых заболеваний или гепатита С. См., например, WO 2005/085295, WO 2004/010987, WO 03/097028, и WO 2006/072562, каждая из которых полностью включена путем ссылки. Класс соединений - агонистов S1P - описан в предварительной заявке США № 60/956111, поданной 15 августа 2007 г., и в заявке PCT/US 2008/073378, поданной 15 августа 2008 г., каждая из которых полностью включена путем ссылки.

Возможное применение антагониста S1P рецептора и, в частности, селективных антагонистов рецепторов типа S1P₅, включает, не ограничиваясь приведенным, профилактику или лечение патологического состояния или симптома у млекопитающего. Например, состояние может включать ингибированную клеточную миграцию олигодендроцитных клеток-предшественников (ОКП). В другом примере селективный антагонист рецептора типа S1P₅ может не вызывать лимфопению, таким образом, достигая частичной эффективности без иммуносупрессии.

Возможное применение антагониста S1P рецептора, и в частности селективных антагонистов рецепторов типа S1P₄ включает, не ограничиваясь приведенным, профилактику или лечение патологического состояния или симптома у млекопитающего.

"Лечение" рассеянного склероза включает лечение различных форм заболевания, включая возвратно-ремиттирующую, хронически прогрессирующую, и агонисты/антагонисты S1P рецептора могут быть применены отдельно или в сочетании с другими агентами для облегчения признаков и симптомов заболевания, а также в качестве профилактики.

Дополнительно описанные соединения могут быть применены для изменения движения лимфоцитов в качестве способа пролонгирования аллотрансплантатной выживаемости, например трансплантации, включая трансплантаты твердых органов, лечение заболевания "трансплантат против хозяина", трансплантации костного мозга и т.п.

Дополнительно описанные соединения могут быть применены для ингибирования аутотаксина. Аутотаксин, фосфодиэстераза плазмы, как было продемонстрировано, претерпевает ингибирование конечного продукта. Аутотаксин гидролизует несколько субстратов с получением лизофосфатидиновой кислоты и сфингозин 1-фосфат и был задействован в развитии рака и ангиогенеза. Поэтому пролекарства описанных соединений - агонисты S1P рецептора - могут быть применены для ингибирования аутотаксина.

Данная активность может сочетаться с агонизмом при S1P рецепторах или может быть независимой от такой активности.

Описанные соединения могут быть полезными для ингибирования сфингозин киназы (т.е., сфингозин киназы I, сфингозин киназы II, или обеих). Сфингозин киназа представляет собой внутриклеточный фермент, который катализирует образование S1P из сфингозина и нуклеотидтрифосфата (например, АТФ). Ингибирование сфингозин киназы может уменьшать образование S1P и таким образом уменьшать поставку S1P, доступного для активирования сигнализации при S1P рецепторах. Соответственно, ингибиторы сфингозин киназы могут быть полезными при модулировании функции иммунной системы. Поэтому описанные соединения могут быть применены для ингибирования сфингозин киназы. Такое ингибирование может быть совместным с S1P рецепторной активностью или быть независимым от активности при любом S1P рецепторе.

Дополнительно описанные соединения могут быть полезными для ингибирования S1P лиазы. S1P лиаза является внутриклеточным ферментом, который необратимо разлагает S1P. Ингибирование S1P лиазы разрушает движение лимфоцитов с сопутствующей лимфопенией. Соответственно ингибиторы S1P лиазы могут быть полезными при модулировании функции иммунной системы. Поэтому описанные соединения могут быть применены для ингибирования S1P лиазы. Такое ингибирование может быть совместным с S1P рецепторной активностью или быть независимым от активности при любом S1P рецепторе.

Дополнительно описанные соединения могут быть полезными в качестве антагонистов каннабиноидного CB₁ рецептора. CB₁ антагонизм связан с уменьшением массы тела и улучшением липидных профилей крови. CB₁ антагонизм может быть совместным с S1P рецепторной активностью или быть независимым от активности при любом S1P рецепторе.

Дополнительно описанные соединения могут быть полезными для ингибирования группы IVA цитозольных PLA₂ (сPLA₂). сPLA₂ катализирует высвобождение эйкозановых кислот (например, арахидоновой кислоты). Эйкозановые кислоты превращаются в провоспалительные эйкозаноиды, такие как простагландины и лейкотриены. Таким образом, описанные соединения могут быть полезными в качестве противовоспалительных агентов. Такое ингибирование может быть совместным с S1P рецепторной активностью или быть независимым от активности при любом S1P рецепторе.

Дополнительно описанные соединения могут быть полезными для ингибирования многосубстратной липидной киназы (MuLK). MuLK в высокой степени экспрессируется во многих человеческих опухолевых клетках и поэтому ее ингибирование может замедлять рост или распределение опухолей.

Фармацевтические композиции могут содержать соединения настоящего изобретения, как указано выше. Более конкретно, такие соединения могут быть составлены как фармацевтические композиции при помощи стандартных фармацевтически приемлемых носителей, наполнителей, солибилизирующих агентов и стабилизаторов, известных специалистам в данной области. Например, фармацевтическую композицию, содержащую соединение настоящего изобретения, или его соль, как описано в данной заявке, используют для введения соответствующего соединения субъекту.

Соединения настоящего изобретения являются полезными для лечения заболевания или расстройства, включая введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически приемлемого количества соединения или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы I, и фармацевтически приемлемый носитель.

Описанные соединения направлены на аналоги сфингозин 1-фосфата (S1P), которые имеют активность в качестве агонистов рецепторов или антагонистов рецепторов на одном или более S1P рецепторах, конкретно S1P₁, S1P₄ или S1P₅ типах рецепторов.

В случаях, когда соединения настоящего изобретения являются достаточно основными или кислотными, образуя стабильные нетоксичные кислые или основные соли, получение и введение соединений в виде фармацевтически приемлемых солей может быть приемлемым. Примеры фармацевтически приемлемых солей представляют собой органические соли присоединения кислот, образованные с кислотами, образующими физиологически приемлемый анион, например тозилат, метансульфонат, ацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, аскорбат, α-кетоглутарат или α-глицерофосфат. Могут быть также образованы неорганические соли, включая гидрохлоридные, сульфатные, нитратные, бикарбонатные и карбонатные соли.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены при помощи стандартных процедур, хорошо известных в данной области, например, путем реакции достаточно основного соединения, такого как амин, с приемлемой кислотой, с получением физиологически приемлемого аниона. Также могут быть получены соли карбоновых кислот щелочных металлов (например, натрия, калия или лития) или щелочно-земельных металлов (например, кальция).

Фармацевтически приемлемые основные соли присоединения могут быть получены из неорганических и органических оснований. Соли из неорганических солей, включают, не ограничиваясь приведенным, соли натрия, калия, лития, аммония, кальция или магния. Соли, полученные из органических оснований, включают, не ограничиваясь приведенным, соли первичных, вторичных или третичных аминов, например, алкиламинов, диалкиламинов, триалкиламинов, замещенных алкиламинов, ди(замещенных

алкил)аминов, три(замещенных алкил)аминов, алкениламинов, диалкениламинов, триалкениламинов, замещенных алкениламинов, ди(замещенных алкенил)аминов, три(замещенных алкенил)аминов, циклоалкиламинов, ди(циклоалкил)аминов, три(циклоалкил)аминов, замещенных циклоалкиламинов, дизамещенных циклоалкиламинов, тризамещенных циклоалкиламинов, циклоалкениламинов, ди(циклоалкенил)аминов, три(циклоалкенил)аминов, замещенных циклоалкениламинов, дизамещенных циклоалкениламинов, тризамещенных циклоалкениламинов, ариламинов, диариламинов, триариламинов, гетероариламинов, дигетероариламинов, тригетероариламинов, гетероциклических аминов, дигетероциклических аминов, тригетероциклических аминов, или смешанных ди- и триаминов, где как минимум два из заместителей на амине являются различными и являются алкилом, замещенным алкилом, алкенилом, замещенным алкенилом, циклоалкилом, замещенным циклоалкилом, циклоалкенилом, замещенным циклоалкенилом, арилом, гетероарилом, или гетероциклом и т.п. Также включены амины, в которых два или три заместителя вместе с азотом аминогруппы образуют гетероциклическую или гетероарильную группу. Неограничивающие примеры аминов включают изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, три(изопропил)амин, три(н-пропил)амин, этаноламин, 2-диметиламиноэтанол, трометамин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидроабин, холин, бетаин, этилендиамин, глюкозамин, N-алкилглюкамины, теобромин, пурины, пиперазин, пиперидин, морфолин или N-этилпиперидин и т.п. Также должно быть понятно, что полезными могут быть другие производные карбоновых кислот, например амиды карбоновых кислот, включая карбоксамиды, нижние алкил карбоксамиды, или диалкил карбоксамиды и т.п.

Соединения настоящего изобретения могут быть составлены как фармацевтические композиции и введены хозяину-млекопитающему, такому как пациент-человек, в виде множества форм, адаптированных для выбранного маршрута введения, например, перорально или парентерально, в виде глазных капель, внутривенными, внутримышечными, местными или подкожными маршрутами.

Поэтому данные соединения могут быть введены системно, например перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель или усваиваемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в твердые или мягкие желатиновые капсулы, могут быть спрессованы в таблетки или включены в еду диеты пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение может быть скомбинировано с одним или более эксципиентов и применено в виде проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, лепешек, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов или пластинок и т.п. Такие композиции и препараты должны содержать как минимум приблизительно 0,1% активного соединения. Процентное содержание композиций и препаратов может конечно варьироваться и может традиционно составлять от приблизительно 2 до приблизительно 60 мас.% данной стандартной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически полезных композициях является таким, что будет получен эффективный уровень дозировок.

Таблетки, лепешки, пилюли, капсулы и т.п., могут также содержать следующее: агенты связывания, такие как трагакантовая камедь, гуммиарабик, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как дикальций фосфат; агент распада, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.п.; смазывающее вещество, такое как стеарат магния и подсластитель, например сахарозу, фруктозу, лактозу или аспартам, или может быть добавлен ароматизатор, например перечная мята, масло винтергрена, или вишневый ароматизатор. Если стандартной лекарственной формой является капсула, она может содержать дополнительно к веществам указанного выше типа жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Различные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или для иной модификации физической формы твердой стандартной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и т.п. Сироп или эликсир могут содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подсластителя, метил или пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любое вещество, используемое при получении стандартной лекарственной формы, должно быть фармацевтически приемлемым и существенно нетоксичным в примененных количествах. Дополнительно активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Активное соединение может быть также введено внутривенно или интраперитонеально путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его соли могут быть получены в воде, необязательно смешаны с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии могут быть также получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине, их смесях и в маслах. В обычных условиях хранения и применения такие препараты содержат консервант для предупреждения роста микроорганизмов.

Иллюстративные фармацевтические лекарственные формы для инъекций или инфузий могут содержать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный ингредиент, адаптированный для препаратов немедленного приема стерильных растворов или дисперсий для инъекций или инфузий, необязательно инкапсулированных в липосомах. Во всех случаях итоговая лекарственная форма должна быть стерильной, текучей и стабильной в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или основа могут быть растворителем или жидкой дисперсионной средой, содер-

жащей, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т.п.), растительные масла, или нетоксичные глицериновые эфиры и их смеси. Надлежащая текучесть может быть поддержана, например, путем образования липосом, путем поддержания необходимого размера частиц в случае дисперсий или путем использования поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть произведено при помощи различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты или тимеросала и т.п. Во многих случаях будет преимущественным включить изотонические агенты, например сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированное поглощение композиций для инъекций может быть осуществлено путем применения композиций агентов, замедляющих поглощение, например моностеарата алюминия или желатина.

Стерильные растворы для инъекций получают путем включения активного соединения в необходимом количестве в соответствующий растворитель с различными другими ингредиентами, перечисленными выше, по мере необходимости, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для получения стерильных растворов для инъекций, преимущественными способами получения являются методы сушки в вакууме и лиофильной очистки, в результате которых получают порошок активного ингредиента плюс любой дополнительный желательный ингредиент, присутствующий в предварительно стерильно-отфильтрованных растворах.

Для местного введения данные соединения могут быть нанесены в чистых формах, например, если они являются жидкостями. Однако, в общем будет желательным вводить их в кожу в виде композиций или составов с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

Иллюстративные твердые носители включают тонкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, кремнезем, диоксид алюминия и т.п. Полезные жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых данные соединения могут быть растворены или диспергированы на эффективных уровнях, необязательно при помощи нетоксичных поверхностно-активных веществ. Для оптимизации свойств для данного применения могут быть добавлены адъюванты, такие как отдушки, и дополнительные антимикробные агенты. Полученные в результате жидкие композиции могут быть нанесены из гигроскопических прокладок, использованы для просачивания биндажей и других повязок, или распылены на пораженный участок при помощи помповых или аэрозольных спреев.

Также могут быть использованы загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли или эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные вещества с жидкими носителями с образованием распыляемых паст, гелей, мазей, мыл и т.п., для нанесения непосредственно на кожу пользователя.

Примеры полезных дерматологических композиций, которые могут быть применены для доставки соединений формулы I в кожу известны из уровня техники; например, см. Jacquet et al. (патент США № 4608392), Geria (патент США № 4992478), Smith et al. (патент США № 4559157) и Wortzman (патент США № 4820508), каждый из которых полностью включен путем ссылки.

Полезные дозировки соединений настоящего изобретения могут быть определены путем сравнения их активности *in vitro*, и активности *in vivo* в животных моделях. Способы экстраполяции эффективных дозировок у мышей, и других животных, для людей, известны в данной области; например, см. патент США № 4938949, который полностью включен путем ссылки.

В общем, концентрация соединения(ий) настоящего изобретения в жидкой композиции, например лосьоне, будет составлять от приблизительно 0,1 до приблизительно 25 мас.%, преимущественно от приблизительно 0,5-10 мас.%. Концентрация в полутвердой или твердой композиции, такой как гель или порошок, составит приблизительно 0,1-5 мас.%, преимущественно приблизительно 0,5-2,5 мас.%, исходя из общей массы композиции.

Количество соединения или его активной соли или производного, необходимого для использования при лечении, будет варьироваться не только в зависимости от конкретной выбранной соли, но также в зависимости от маршрута введения, характера состояния, которое лечат и возраста и состояния пациента, и будет, в конечном счете, принято по усмотрению лечащего врача или клинициста. В общем, однако, доза будет находиться в диапазоне от приблизительно 0,1 до приблизительно 10 мг/кг массы тела в день.

Соединение традиционно вводят в стандартной лекарственной форме; например, содержащей 0,01-10 мг или 0,05-1 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму. В некоторых вариантах исполнения приемлемой является доза 5 мг/кг или менее.

Идеально активный ингредиент должен быть введен для достижения пиковых концентраций в плазме активного ингредиента от приблизительно 0,5 до приблизительно 75 мкМ, преимущественно приблизительно 1-50 мкМ, наиболее преимущественно, от приблизительно 2 до приблизительно 30 мкМ. Этого можно достигнуть, например, путем внутривенной инъекции 0,05-5% раствора активного ингредиента, необязательно в солевом растворе, или перорального введения в виде болюса, содержащего приблизительно 1-100 мг активного ингредиента. Желательные уровни в крови могут поддерживаться при помощи непрерывной инфузии с обеспечением приблизительно 0,01-5,0 мг/кг/ч или при помощи периодических инфузий, содержащих приблизительно 0,4-15 мг/кг активного ингредиента(ов).

Желательная доза может быть традиционно представлена в виде одинарной дозы или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие интервалы, например, как две, три, четыре или более субдоз в день. Субдоза сама по себе может быть дополнительно разделена, например, на ряд дискретных свободным образом разделенных введений; в виде множества ингаляций из инсуффлятора или путем нанесения множества капель в глаз.

Описанный способ включает набор, содержащий соединение настоящего изобретения и материал инструкций, описывающий введение соединения или композиции, содержащей соединение, в клетку или субъекту. Это должно быть истолковано как включающее другие варианты исполнения наборов, известных специалистам в данной области, например, набор, содержащий (преимущественно стерильный) растворитель для растворения или супендирования соединения или композиции перед введением соединения или композиции в клетку или субъекту. Преимущественно, субъектом является человек.

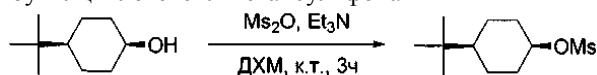
Соединения могут иметь значения EC_{50} от 5 нМ до 3 мкМ при действии в качестве агонистов для $S1P_1$ рецепторов. В то время как EC_{50} определенных соединений, действующих в качестве агонистов $S1P_1$ и $S1P_3$ рецепторов, может превышать 5000 нМ, такие же соединения могут иметь значения EC_{50} 0,2-700 нМ при действии в качестве селективных антагонистов для $S1P_5$ рецепторов и 50 нМ - 3 мкМ при действии в качестве селективных антагонистов для $S1P_4$ рецепторов.

В соответствии с описанными соединениями и способами, как описано выше или как обсуждено в примерах ниже, могут быть применены традиционные химические, клеточные, гистохимические, биохимические, молекулярнобиологические, микробиологические и *in vivo* методы, известные специалисту в данной области. Такие способы полностью объяснены в литературе.

Следующие рабочие примеры обеспечены исключительно в целях иллюстрации, и не должны быть истолкованы как каким-либо образом ограничивающие оставшуюся часть описания. Поэтому примеры должны быть истолкованы как охватывающие любые и все вариации, которые станут очевидными в результате доктрин, представленных в данной заявке.

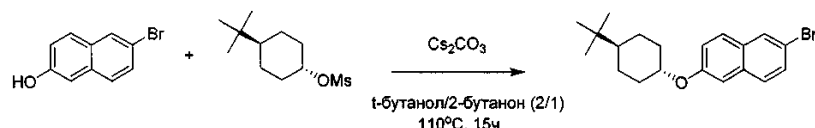
Примеры

Пример 1: цис-4-трет-бутилциклогексил метансульфонат



Цис-4-трет-бутилциклогексано́л (6,0 г, 38,5 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в дихлорметане (10 мл). К смеси медленно добавляли метансульфоновый ангидрид (8,03 г, 46,2 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Затем к смеси добавляли триэтиламин (6,4 мл, 46,2 ммоль, 1,5 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь экстрагировали дихлорметаном и органический слой концентрировали с получением продукта в виде белого порошка (8,0 г, выход: 90%). Продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4,99-4,98 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,14-2,12 (m, 2H), 1,65-1,28 (m, 7H), 0,84 (s, 9H).

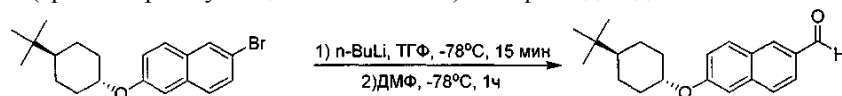
Пример 2: 2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин



6-бромнафталин-2-ол (CAS №15231-91-1) (3,0 г, 14,8 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси трет-бутанола/2-бутанона (4 мл/2 мл). Затем к смеси добавляли карбонат цезия (12 г, 37,2 ммоль, 2,5 экв.) и смесь перемешивали при 110°C в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли транс-4-трет-бутилциклогексил метансульфонат (3,48 г, 16,2 ммоль, 1,1 экв.). Суспензию перемешивали при 110°C в атмосфере азота в течение 15 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем с использованием петролейного эфира в качестве элюента с получением 2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталина в виде светлого желтого твердого вещества (1,7 г, выход: 32%). ESI-MS: 361,0 (M+H)⁺.

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,89 (s, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,26-4,24 (m, 1H), 2,27-2,25 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,45-1,09 (m, 5H), 0,89 (s, 9H).

Пример 3: 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегид

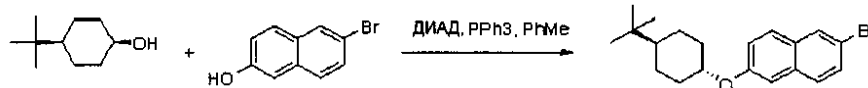


2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин (2,249 г, 6,25 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ТГФ (10 мл) в атмосфере азота. Затем смесь охлаждали до -78°C и раствор *n*-BuLi в ТГФ (2,5 М, 7,5 мл, 18,8 ммоль, 3,0 экв.) добавляли к смеси по каплям. Смесь перемешивали при -78°C в течение 15 мин. Затем к смеси добавляли ДМФ (2,4 мл, 31,2 ммоль, 5,0 экв.) и перемешивали при -78°C в течение 1 ч. После завершения реакции добавляли 1 М HCl для регулирования pH до 6. Смесь экстрагировали EtOAc

и органический слой концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием петролейного эфира/этилацетата (10/1) в качестве элюента с получением 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегида в виде белого твердого вещества (1,16 г, 60%). EDI-МС: 311,1 (M+H)⁺.

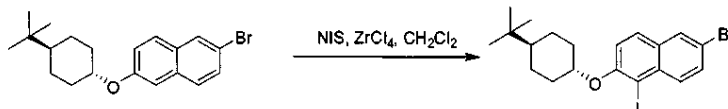
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,08 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,22-7,19 (m, 2H), 4,42-4,30 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,48-1,11 (m, 5H), 0,82 (s, 9H).

Пример 4: 2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин (альтернативный синтез)



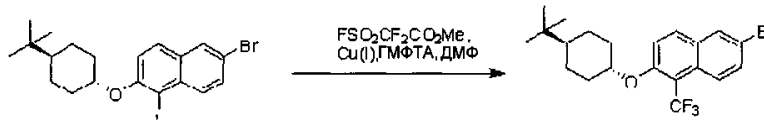
К раствору 6-бромнафталин-2-ола (100,0 г, 450,1 ммоль), трифенилфосфина (230 г, 877,8 ммоль, 2,0 экв.) и цис-4-трет-бутилциклогексанола (105,4 г, 675,7 ммоль; 1,5 экв.) в толуоле (1,5 л), по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (170 г, 850,0 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Добавление заняло ~2 ч и полученную в результате смесь нагревали до 26-30°C. Через 24 ч тонкослойная хроматография показала практически полное израсходование 6-бромнафталин-2-ола. Смесь затем охлаждали до 5°C и перемешивали при данной температуре в течение 2 ч, после чего твердые вещества осаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали практически до сухого остатка с получением масла, которое растворяли в 200 мл метиленхлорида и очищали при помощи хроматографии на силикагеле со 100% петролейным эфиром. После концентрирования 127 г продукта получали в виде белого твердого вещества (выход: 79,1%). EDI-МС: 361,1 (M+H)⁺.

Пример 5: 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-йоднафталин



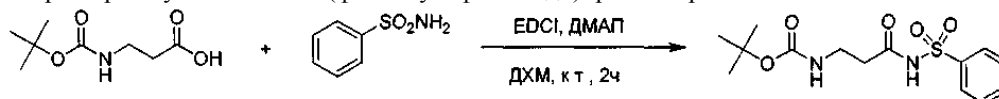
Раствор 2-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталина (160,0 г, 444,4 ммоль) в метиленхлориде (2,5 л) продували в атмосфере аргона. N-йодсукцинимид (202,1 г, 888,8 ммоль) и тетрачлорид циркония (20,4 г, 88,9 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере аргона. Реакцию контролировали при помощи ¹H ЯМР, который показывал полное превращение в продукт через 30 мин. Смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением ~250 г неочищенного продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с гексаном с получением 200 г целевого продукта в виде коричневого твердого вещества (выход: 92,6%). EDI-МС: 487,1 (M+H)⁺.

Пример 6: 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталин



Раствор 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-йоднафталина (210,0 г, 433 ммоль), гексаметиленфосфорамид (386,4 г, 2,16 моль, 5 экв.) в N,N-диметилформамиде (2,0 л) дегазировали путем перемешивания в вакууме и замещения вакуума аргоном (4 раза). К данной смеси добавляли йодид меди(I) (140,0 г, 735 ммоль; 1,7 экв.) и метил фторсульфонилдифторацетат (415 г, 2,16 моль, 5 экв.). Реакционную смесь нагревали до 80°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 6 часов, тонкослойная хроматография показала полное превращение в продукт. Насыщенный раствор NaHCO₃ добавляли для регулирования конечного значения pH до 9~10 с последующим добавлением EtOAc (3,5 л). Смесь экстрагировали EtOAc (2,5 л × 3) и промывали солевым раствором (1,0 л × 4), затем высушивали над Na₂SO₄ (500 г). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 195 г неочищенного продукта в виде клейкого практически белого твердого вещества с чистотой >90%, которое очищали при помощи хроматографии на силикагеле 0-30% EtOAc в гексане с получением целевого продукта (156 г, 84,3%). EDI-МС: 430,0 (M+H)⁺.

Пример 7: трет-бутил 3-оксо-3-(фенилсульфонамидо)пропилкарбамат

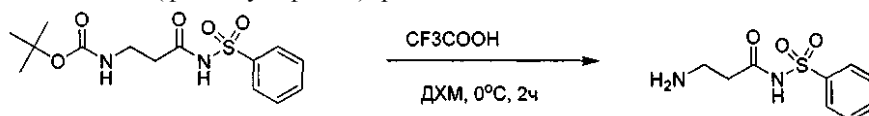


3-(Трет-бутоксикарбониламино)пропановую кислоту (4 г, 21,2 ммоль, 1,0 эквив.) растворяли в ДХМ (100 мл). Затем к смеси добавляли фенилсульфонамид (15,1 ммоль, 0,7 эквив.), EDCI (3,45 г, 18,2 ммоль, 0,85 экв.) и диметиламинопиридин (0,37 г, 3 ммоль, 0,15 экв.) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли ледяную воду (100 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин, разделяли и водный слой экстрагировали дважды дихлорметаном. Соединенный органический слой промывали 5% HCl, солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, кон-

центрировали с получением трет-бутил 3-оксо-3-(фенилсульфонамидо)пропилкарбамата, 5,3 г, серое масло, 100%. EDI-МС: 329,0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 9,52-9,43 (brs, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,50-7,45 (m, 2H), 5,02-4,93 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,48-2,41 (m, 2H), 1,34 (s, 9H).

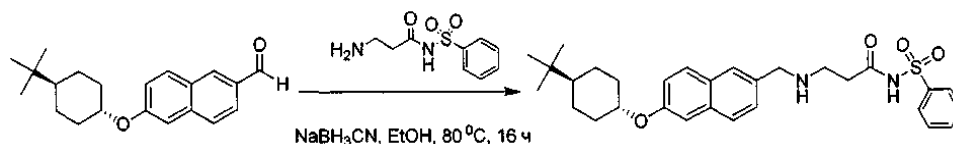
Пример 8: 3-амино-N-(фенилсульфонил)пропанамид



Трет-бутил 3-оксо-3-(фенилсульфонамидо)пропилкарбамат (3,6 г, 15,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (60 мл). Затем к смеси добавляли CF₃COOH (1,1 мл, 0,3 ммоль, 20 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи флеш-хроматографии с получением 3-амино-N-(фенилсульфонил)пропанамида в виде белого твердого вещества (1,4 г, 40%). EDI-МС: 229,0 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,79-7,71 (m, 2H), 7,70-7,43 (brs, 3H), 7,42-7,34 (m, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,24 (t, 2H).

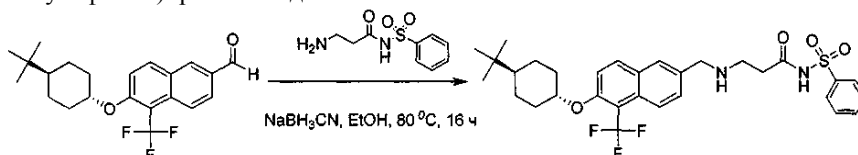
Пример 9: 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-N-(фенилсульфонил)пропанамид



6-(Транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегид (300 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.) и 3-амино-N-(фенилсульфонил)пропанамид (1,19 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в безводном этаноле. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Затем NaBH₃CN (110 мг, 1,74 ммоль, 2 экв.) добавляли к смеси и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Органический слой концентрировали и очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии (подвижной фазой был метанол:дихлорметан 1:10) с получением 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-N-(фенилсульфонил)пропанамида в виде белого твердого вещества, 284 мг, белое твердое вещество, 62%. ESI-МС: 523,0 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 99,42%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,91 (s, 1H), 7,85-7,82 (m, 2H), 7,74-7,72 (m, 2H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,41-7,35 (m, 4H), 7,20-7,15 (m, 1H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,33 (t, 2H), 2,28-2,16 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,41-1,31 (m, 2H), 1,27-1,17 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

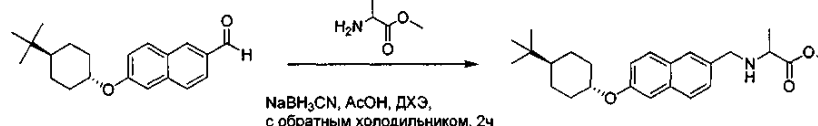
Пример 10: 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)-N-(фенилсульфонил)пропанамид



6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегид (300 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.) и 3-амино-N-(фенилсульфонил)пропанамид (1,19 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в безводном этаноле. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Затем NaBH₃CN (110 мг, 1,74 ммоль, 2 экв.) добавляли к смеси и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Органический слой концентрировали и очищали при помощи препаративной тонкослойной хроматографии (подвижной фазой был метанол:дихлорметан 1:10) с получением 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)-N-(фенилсульфонил)пропанамида в виде белого твердого вещества. 120 мг, белое твердое вещество, 53%. ESI-МС: 591,0 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 98,05%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,22-8,13 (m, 1H), 8,11-8,04 (m, 2H), 7,79-7,63 (m, 4H), 7,45-7,30 (m, 3H), 4,63-4,49 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 2,99 (t, 2H), 2,32 (t, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,45-1,30 (m, 2H), 1,25-1,12 (m, 2H), 1,10-0,97 (m, 1H), 0,86 (s, 9H).

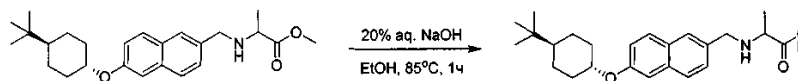
Пример 11: метил 2-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаноат



Смесь 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегида (155 мг, 0,5 ммоль), метил 2-аминопропаноата (103 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) и AcOH (59 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) в безводном дихлорэтане (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин, охлаждали до 23°C, добавляли NaBH₃CN (60 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.), полученную в результате смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол 20:1) с получением метил 2-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаноата в виде белого твердого вещества (277 мг, выход: 70%). ESI-МС: 398,1 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 96,09%.

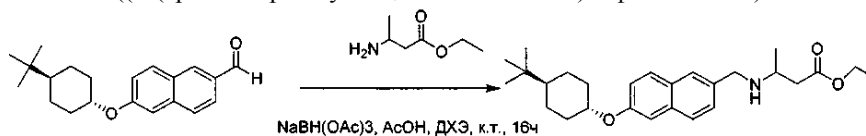
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,83 (s, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,28-4,33 (m, 3H), 4,13 (q, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,21 (d, 2H), 1,85 (d, 2H), 1,56 (d, 3H), 1,31-1,37 (m, 2H), 1,17-1,24 (m, 2H), 1,05-1,11 (m, 1H), 0,85 (s, 9H).

Пример 12: 2-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановая кислота



К раствору метил 2-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаноат (100 мг, 0,25 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли водный NaOH (3 мл, 20%, 5,0 экв.) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, pH раствора доводили до 6 при помощи 1 М HCl, концентрировали и остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой, высушивали и концентрировали с получением 2-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты в виде белого твердого вещества (70 мг, выход: 75%). ESI-МС: 384,1 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 97,18%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,29-4,38 (m, 3H), 4,04 (q, 1H), 2,25 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,60 (d, 3H), 1,36-1,44 (m, 2H), 1,21-1,31 (m, 2H), 1,09-1,15 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

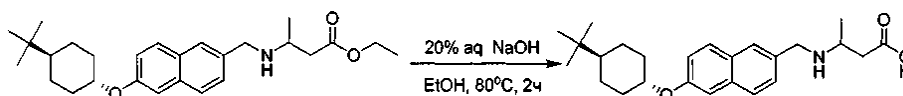
Пример 13: этил 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)бутаноат



6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегид (30 мг, 0,097 ммоль), этил 3-аминобутаноат (CAS № 5303-65-1) (19 мг, 0,145 ммоль) и уксусную кислоту (17 мг, 0,291 ммоль) растворяли в дихлорэтане (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин в атмосфере азота. Затем NaBH(OAc)₃ (41 мг, 0,194 ммоль) добавляли к смеси и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем насыщенный раствор NaHCO₃ добавляли к смеси для регулирования значения pH до 8. Смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем с использованием дихлорметан:метанол 10:1 с получением продукта этил 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)бутаноата (40 мг, 88%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-МС: 426,1 (M+H)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70-7,65 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,98-3,88 (m, 2H), 3,22-3,18 (m, 1H), 2,53-2,42 (m, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,26-1,09 (m, 9H), 0,90 (s, 9H).

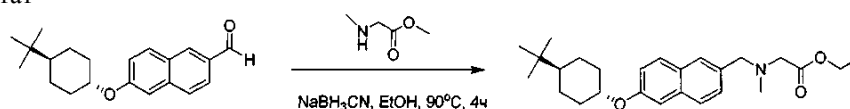
Пример 14: 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)бутановая кислота



Синтез осуществляли так, как описано для 2-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты. 9 мг, светло-желтое масло, выход: 27%. ESI-МС: 398,1 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 91,26%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70-7,61 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,07 (t, 2H), 4,20-4,17 (m, 2H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,18-3,16 (m, 1H), 2,43-2,42 (m, 2H), 2,24-2,18 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,34-1,17 (m, 8H), 0,91 (s, 9H).

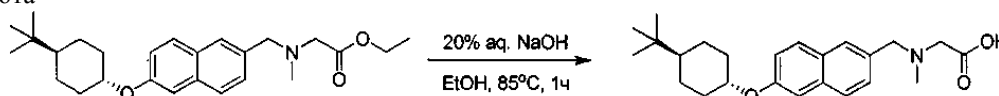
Пример 15: этил 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)ацетат



Смесь 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегида (155 мг, 0,5 ммоль) и этил 2-(метиламино)ацетата (117 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.) в безводном этаноле (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и испаряли в вакууме до сухого остатка. Добавляли безводный EtOH и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч и затем смесь охлаждали до 23°C. Добавляли NaBH_3CN (60 мг, 1,0 ммоль, 2,0 экв.). Полученную в результате смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол 20:1) с получением продукта этил 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)ацетата в виде белого твердого вещества (82 мг, выход: 40%). ESI-МС: 411,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ВЭЖХ: 98,93%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,71-7,67 (m, 3H), 7,00 (d, 1H), 7,14-7,13 (m, 2H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,29-2,27 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,29-1,22 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

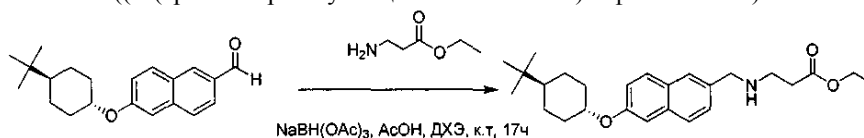
Пример 16: 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино) уксусная кислота



Синтез осуществляли так, как описано для 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты. 14 мг, серое твердое вещество, выход: 75%. ESI-МС: 383,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ВЭЖХ: 95,11%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,91-7,85 (m, 2H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,42-4,40 (m, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,32-2,29 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,47-1,41 (m, 2H), 1,35-1,25 (m, 3H), 0,95 (s, 9H).

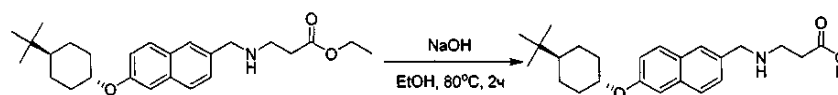
Пример 17: этил 3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаноат



Титульное соединение синтезировали так, как описано для этил 3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)бутаноата. 730 мг, белое твердое вещество, 40,9%. ESI-МС: 412,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,75 (s, 1H), 7,72-7,67 (m, 2H), 7,50 (dd, 1H), 7,12-7,10 (m, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,11 (q, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,05 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 2,22-2,20 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 1,17-1,07 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

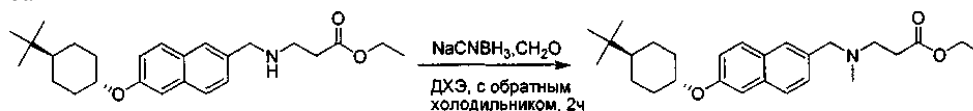
Пример 18: 3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановая кислота



Синтез осуществляли так, как описано для 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты. 593 мг, бежевое твердое вещество, выход: 87,2%. ESI-МС: 384,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ВЭЖХ: 100%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,84 (s, 1H), 7,81-7,75 (m, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,14 (dd, 1H), 4,34-4,32 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,17 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,25-1,22 (m, 2H), 1,13-1,10 (m, 1H), 0,90 (s, 9H).

Пример 19: этил 3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)пропаноат

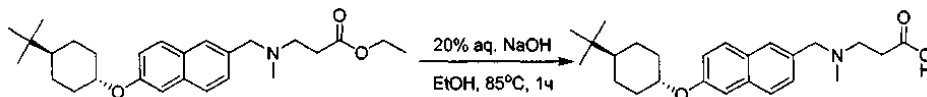


Титульное соединение синтезировали так, как описано для метил 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаноата. 100 мг, белое твердое вещество, выход:

70%. ESI-МС: 426,3 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 90,71%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,73-7,76 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 4,31-4,37 (m, 1H), 4,12-4,17 (m, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,28 (d, 2H), 1,91 (d, 2H), 1,39-1,46 (m, 2H), 1,22-1,31 (m, 5H), 1,10-1,17 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

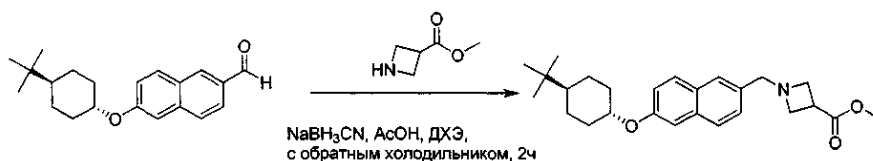
Пример 20: 3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)пропановая кислота



Синтез осуществляли так, как описано для 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты. 70 мг, белое твердое вещество, выход: 75%. ESI-МС: 398,3 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 94,61%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,97 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,39-4,44 (m, 3H), 3,27 (br, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,21 (d, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,32-1,38 (m, 2H), 1,18-1,27 (m, 2H), 1,03-1,08 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

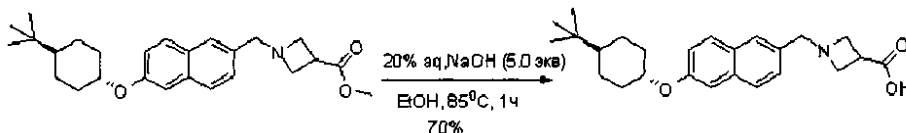
Пример 20: метил 1-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Титульное соединение синтезировали так, как описано для метил 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаноата. 150 мг, белое твердое вещество, выход: 61%. ESI-МС: 410,3 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 92,03%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,88 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,32-4,39 (m, 5H), 3,72-3,77 (m, 4H), 2,26 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,36-1,47 (m, 2H), 1,24-1,31 (m, 2H), 1,11-1,17 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

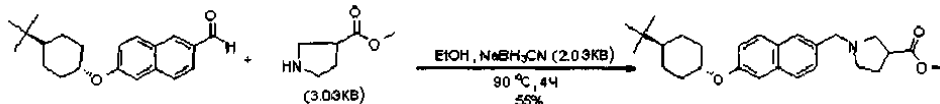
Пример 21: 1-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Синтез осуществляли так, как описано для 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты. 70 мг, белое твердое вещество, выход: 70%. ESI-МС: 396,3 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 90,04%.

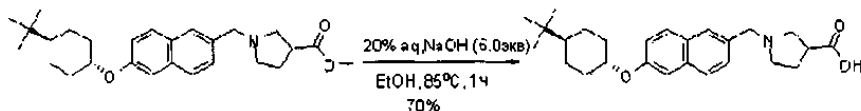
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,30-4,51 (m, 5H), 3,66-3,70 (m, 1H), 2,29 (d, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,39-1,48 (m, 2H), 1,24-1,33 (m, 2H), 1,14-1,17 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

Пример 22: метил 1-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пирролидин-3-карбоксилат



Титульное соединение синтезировали так, как описано для этил 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)ацетата. 150 мг, белое твердое вещество, выход: 55%. ESI-МС: 423,3 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 98,59%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,69-7,67 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,12 (t, 2H), 4,27-4,25 (m, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,12-3,06 (m, 2H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 2,18-2,16 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 2H), 1,25-1,12 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

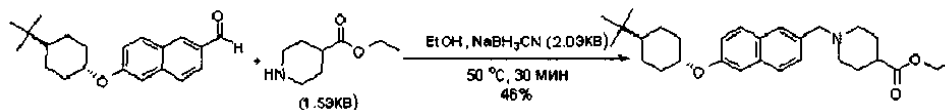
Пример 23: 1-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пирролидин-3-карбоновая кислота



Синтез осуществляли так, как описано для 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты.

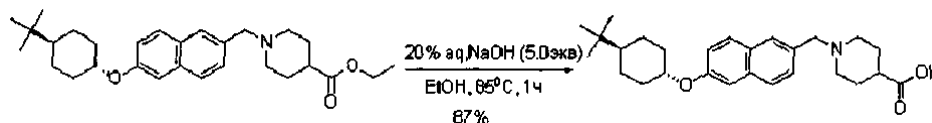
80 мг, белое твердое вещество, выход: 55%. ESI-МС: 409,3 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 93,50%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,95 (s, 1H), 7,83 (dd, 2H), 7,55 (d, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,55-4,47 (m, 2H), 4,41-4,34 (m, 1H), 3,63-3,37 (m, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,28-3,20 (m, 1H), 2,42-2,27 (m, 4H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Пример 24: этил 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоксилат



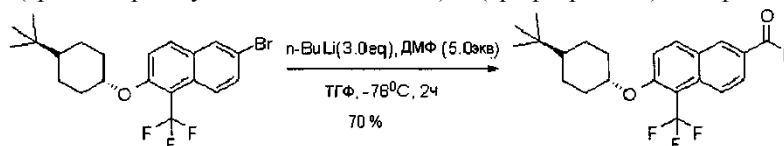
Титульное соединение синтезировали так, как описано для этил 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)ацетата. 100 мг, белое твердое вещество, выход: 46%. ESI-МС: 451,3 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 92,64%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,75-7,72 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,17 (d, 2H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,16 (q, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,09-3,08 (m, 2H), 2,53-2,51 (m, 3H), 2,29-2,26 (m, 2H), 2,10-2,03 (m, 4H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,43-1,43 (m, 2H), 1,18-1,13 (m, 6H), 0,88 (s, 9H).

Пример 25: 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновая кислота



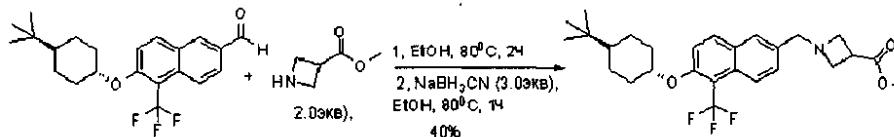
Синтез осуществляли так, как описано для 2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)пропановой кислоты. 70 мг, белое твердое вещество, выход: 87%. ESI-МС: 423,3 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 94,25%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,90 (s, 1H), 7,86 (dd, 2H), 7,56 (d, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,42-4,39 (m, 1H), 3,61-3,59 (m, 2H), 3,19-3,15 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 1H), 2,31-2,27 (m, 4H), 1,95-1,92 (m, 4H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

Пример 26: 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегид



К раствору 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталина (1 г, 2,3 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли n-BuLi (2,8 мл, 2,5М в ТГФ, 3,0 экв.) по каплям при -78 °С в течение 30 мин, затем медленно добавляли ДМФ (840 мг, 11,5 ммоль, 5,0 экв.) при -78 °С. Реакционную смесь перемешивали при -78 °С в течение 1,5 ч. Затем насыщенный раствор NH₄Cl добавляли к смеси для того, чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали EtOAc и очищали при помощи хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат 10:1) с получением продукта 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегида в виде желтого твердого вещества (608 мг, 70%) ESI-МС: 379,2 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 10,13 (s, 1H), 8,28 (d, 2H), 8,08 (d, 1H), 7,98-8,01 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,39 (m, 1H), 2,21 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,49-1,58 (q, 2H), 1,10-1,17 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

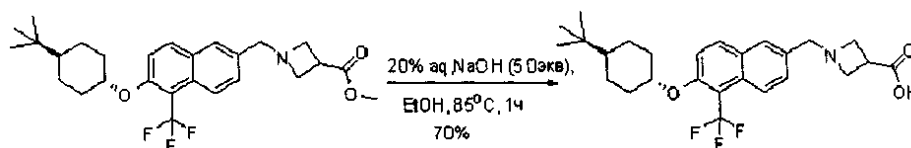
Пример 27: метил 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Смесь 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегида (300 мг, 0,8 ммоль) и метил азетидин-3-карбоксилата (184 мг, 1,6 ммоль, 2,0 экв.) в безводном этаноле (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем растворитель удаляли в вакууме, добавляли свежий этанол и NaBH₃CN (150 мг, 2,4 ммоль, 3,0 экв.), полученную в результате смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол 20:1) с получением продукта метил 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества (150 мг, выход: 40%). ESI-МС: 477,3 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 85,67%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,09 (dd, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46-7,51 (m, 2H), 4,42 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,35-3,39 (m, 1H), 2,18 (d, 2H), 1,88 (d, 2H), 1,43-1,52 (q, 2H), 1,09-1,22 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

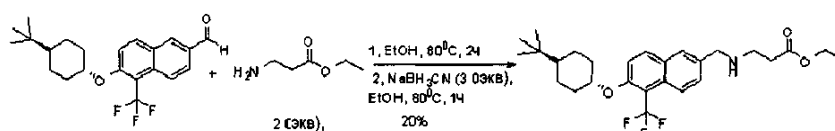
Пример 28: 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



К раствору метил 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (100 мг, 0,25 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли водный NaOH (3 мл, 20%) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, pH раствора доводили до 6 при помощи 1 М HCl и концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане, промывали водой, высушивали и концентрировали с получением 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (70 мг, выход: 70%). ESI-МС: 464,2 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 98,64%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,19 (d, 2H), 8,08 (d, 2H), 7,72 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 4,60-4,58 (m, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,21 (d, 4H), 3,55-3,67 (m, 1H), 2,13 (d, 2H), 1,80 (d, 2H), 1,35-1,43 (q, 2H), 1,03-1,22 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

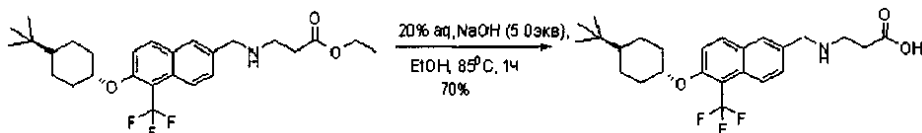
Пример 29: этил 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)пропаноат



Синтез осуществляли так, как описано для метил 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата. 50 мг, белое твердое вещество (выход: 20%). ESI-МС: 480,3 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 89,20%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,22 (d, 1H), 8,97 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 4,30-4,28 (m, 1H), 4,14-4,20 (m, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,16 (d, 2H), 1,86 (d, 2H), 1,47-1,55 (q, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,09-1,13 (m, 3H), 0,87 (s, 9H).

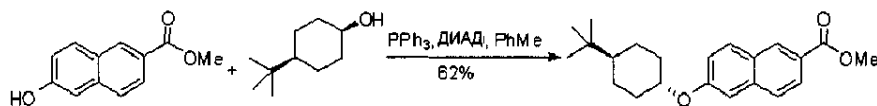
Пример 30: 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)пропановая кислота



Синтез осуществляли так, как описано для 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 30 мг, белое твердое вещество (выход: 70%). ESI-МС: 452,2 (M+H)⁺. ВЭЖХ: 94,35%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,12 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,62 (d, 2H), 4,54-4,52 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,79 (t, 2H), 2,36 (t, 2H), 2,12 (d, 2H), 1,79 (d, 2H), 1,35-1,41 (q, 2H), 1,03-1,22 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

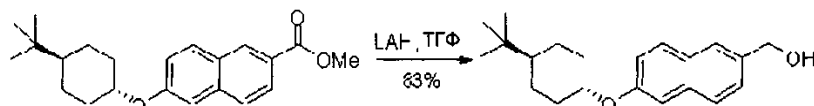
Пример 31: метил 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтоат



Смесь цис-4-трет-бутилциклогексанола (927 мг, 0,00593 моль), метилового эфира 6-гидрокси-нафталин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 0,00494 моль) и трифенилфосфита (1560 мг, 0,00593 моль) в толуоле (10 мл, 0,1 моль) нагревали до возврата флегмы и по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (1,17 мл, 0,00593 моль) и перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Смесь растворяли в дихлорметане и очищали посредством колоночной хроматографии этилацетатом-гексаном (0:100 к 40:60) с получением метил 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтоата в виде белого твердого вещества (0,95 г, 56%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,52 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,34 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 2,30 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,52-1,14 (m, 5H), 0,91 (s, 9H).

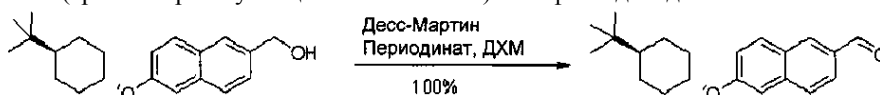
Пример 32: (6-транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метанол



Метил 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтоат (950 мг, 0,0028 моль) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл, 0,2 моль) и затем добавляли 1,0 М тетрагидроалюминат лития в тетрагидрофуране (8,4 мл, 0,0084 моль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли этилацетат и сегнетову соль и смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После экстракции этилацетатом с последующим концентрированием при пониженном давлении получали продукт (6-транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метанол в виде белого твердого вещества (770 мг, 88%).

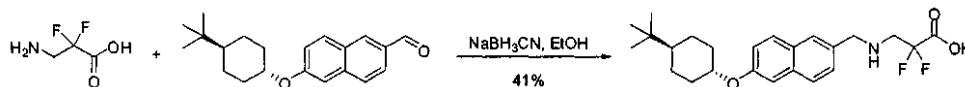
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71 (m, 2H), 7,45 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 7,15 (m, 3H), 4,82 (AB, J = 16,1, 16,1 Гц, 2H), 4,28 (m, 1H), 2,27-2,31 (m, 2H), 1,89-1,92 (m, 2H), 1,11-1,50 (m, 5H), 0,91 (s, 9H).

Пример 33: 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегид



К (6-транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метанолу (150 мг, 0,480 ммоль) в метиле-хлориде (5 мл, 80 ммоль) добавляли периодинан Десс-Мартина (0,285 г, 0,672 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь затем пропускали через слой силикагеля и фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении с получением продукта в виде белого твердого вещества (0,150 г, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,10 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,23-7,19 (m, 2H), 4,38-4,30 (m, 1H), 2,31-2,29 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,54-1,11 (m, 5H), 0,92 (s, 9H).

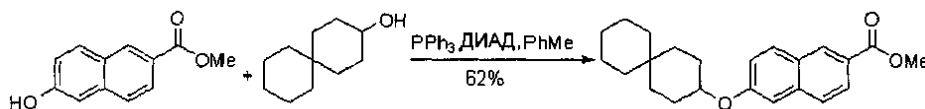
Пример 34: 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2,2-дифторпропановая кислота



Раствор 6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)нафталин-2-карбальдегида (150 мг, 0,483 ммоль) и 3-амино-2,2-дифторпропионовой кислоты (60,4 мг, 0,483 ммоль) в этаноле (0,7 мл, 10 ммоль) нагревали до возврата флегмы в течение 2 ч. Желтый раствор затем охлаждали до комнатной температуры и к перемешиваемому раствору добавляли натрий цианоборогидрид (36,4 мг, 0,580 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до возврата флегмы в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли лимонную кислоту и растворитель удаляли в вакууме. Полученное в результате твердое вещество суспендировали в воде и собирали посредством фильтрования. Фильтрат тщательно промывали водой (4×), простым эфиром (3×) и гексаном (3×). Полученное в результате твердое вещество высушивали на фильтре с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (128,8 мг, 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,92 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,19 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 3,61 (t, J = 13,8 Гц, 2H), 2,28-2,31 (m, 2H), 1,92-1,95 (m, 2H), 1,49-1,14 (m, 5H), 0,94 (s, 9H).

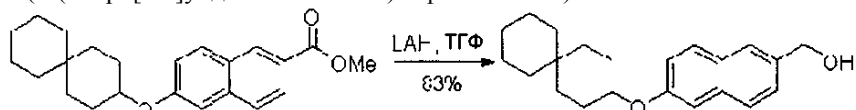
Пример 35: метил 6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)-2-нафтоат



Смесь спиро[5.5]ундекан-3-ола (0,999 г, 0,00593 моль), метилового эфира 6-гидрокси-нафталин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 0,00494 моль) и трифенилфосфина (1,56 г, 0,00593 моль) в толуоле (10 мл, 0,1 моль) нагревали до возврата флегмы. Диизопропил азодикарбоксилат (1,17 мл, 0,00593 моль) затем добавляли по каплям и полученную в результате смесь кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Смесь затем разбавляли дихлорметаном и подвергали хроматографической очистке этилацетатом:гексаном (0:100 к 40:60) с получением метил 6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)-2-нафтоата в виде белого твердого вещества. (1,09 г, 62%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,52 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,17 (m, 2H), 4,45 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 1,93-1,28 (m, 18H).

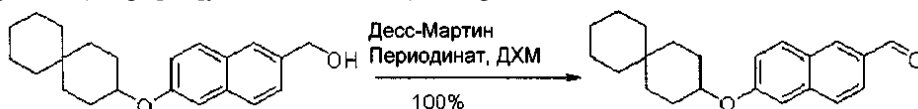
Пример 36: (6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метанол



К раствору метилового эфира 6-(спиро[5.5]ундек-3-илокси)нафталин-2-карбоновой кислоты (0,374 г, 0,00106 моль) в тетрагидрофуране (10 мл, 0,1 моль) добавляли 1,0 М литий тетрагидроалюминат в тетрагидрофуране (3,18 мл, 0,00318 моль) при 0°C. Реакционной смеси затем позволяли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 2 ч, затем добавляли сегнетову соль и перемешивали полученную в результате смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. После экстракции этилацетатом и удаления растворителя в вакууме (6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метанол получали в виде белого твердого вещества (0,28 г, 83%). ESI-МС: 307,5 (M+H)⁺, 100%.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,74-7,70 (m, 3H), 7,44 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,16 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,40 (m, 1H), 1,94-1,26 (m, 18H).

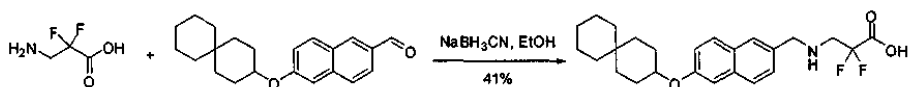
Пример 37: 6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)-2-нафтаल्дегид



К [6-(спиро[5.5]ундек-3-илокси)нафталин-2-ил]метанолу (150 мг, 0,46 ммоль) в метиленхлориде (5 мл, 80 ммоль) добавляли периодинан Десса-Мартина (0,274 г, 0,647 ммоль) и полученный в результате раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Неочищенную реакционную смесь затем пропускали через слой силикагеля, фильтрат удаляли в вакууме с получением 6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)-2-нафтаल्дегида в виде бесцветного твердого вещества. (0,150 г, 100%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,09 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,92-7,89 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,24-7,19 (m, 2H), 4,48 (m, 1H), 1,96-1,29 (m, 18H).

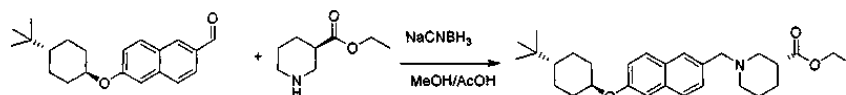
Пример 38: 2,2-дифтор-3-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановая кислота



Раствор 6-(спиро[5.5]ундек-3-илокси)-нафталин-2-карбальдегида (150 мг, 0,46 ммоль) и 3-амино-2,2-дифторпропионовой кислоты (58,2 мг, 0,465 ммоль) в этаноле (0,7 мл, 10 ммоль) нагревали до возврата флегмы в течение 2 ч. Желтый раствор затем охлаждали до комнатной температуры и порциями добавляли натрий цианоборгидрид (35,1 мг, 0,558 ммоль). Полученную в результате смесь нагревали до возврата флегмы в течение 1 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли лимонную кислоту. Раствор перемешивали в течение нескольких минут и растворитель удаляли в вакууме. Полученное в результате твердое вещество суспендировали в воде и фильтровали, и собранное твердое вещество тщательно промывали водой (4×), простым эфиром (5×) и гексаном (5×) с получением (82,1 мг, 41%) 2,2-дифтор-3-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты.

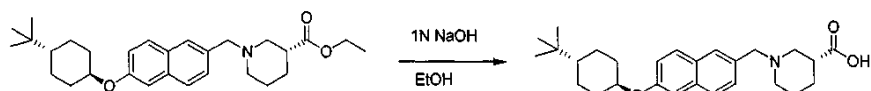
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,93 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 8,4, 1,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 7,22 (dd, J = 9,0, 2,4 Гц, 1H), 4,52 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,60 (t, J = 15,9 Гц, 2H), 1,76-1,35 (m, 18H).

Пример 39: (R)-этил 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоксилат



6-(4-Трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегид (500 мг, 2 ммоль) соединяли с этиловым эфиром (R)-пиперидин-3-карбоновой кислоты (0,51 г, 3,2 ммоль) в метаноле (10 мл, 200 ммоль) и уксусной кислоте (9,2 мкл, 0,16 ммоль). Затем добавляли натрий цианоборгидрид (0,25 г, 4,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакцию затем гасили водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические слои соединяли и высушивали над MgSO₄. Твердые вещества удаляли посредством фильтрования и добавляли 10 г силикагеля. Затем удаляли весь растворитель и полученный в результате силикагель загружали в колонку на 24 грамма и продукт элюировали с использованием градиента 0-60% этилацетат/гексан и затем высушивали в вакууме с получением титруемого соединения в виде бесцветного масла. EDI-МС: 438,1 (M+H)⁺.

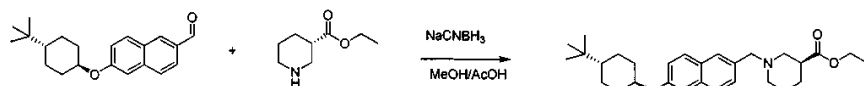
Пример 40: (R)-1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоновая кислота



Этиловый эфир (R)-1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пиперидин-3-карбоновой кислоты (363,4 мг, 0,8046 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл, 80 ммоль), затем обрабатывали 1 М водным гидроксидом натрия (5 мл, 5 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 18 ч. Значение pH доводили до 3-4 при помощи 3N HCl и реакционную смесь затем трижды экстрагировали этилацетатом. Органические слои соединяли и затем высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. Затем добавляли этиловый эфир и белый осадок, образованный на нем, удаляли посредством фильтрования с получением белого твердого вещества, имеющего чистоту 86% по данным ВЭЖХ. Процесс повторяли еще два раза с получением титльного соединения в виде белого твердого вещества (156 мг, 44 %). EDI-MC: 424,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ = 7,82 (s, 1H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,42 (d, J = 2,3, 1H), 7,19 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 2,5, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 2,71 (br. s., 1H), 2,16 (d, J = 2,0 Гц, 2H), 1,88-1,67 (m, 4H), 1,40-1,25 (m, 3H), 1,24 - 1,11 (m, 4H), 1,10-0,95 (m, 5H), 0,79 (s, 9H)

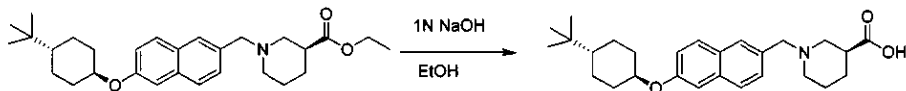
Пример 41: (S)-метил 1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоксилат



6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегид (503,27 мг, 1,6212 ммоль) соединяли в метаноле (10 мл, 200 ммоль) с уксусной кислотой (9,2 мкл, 0,16 ммоль). Затем добавляли натрий цианоборогидрид (252,76 мг, 4,0221 ммоль) и реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Затем реакцию гасили водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Органические слои соединяли и высушивали над MgSO_4 . Твердые вещества удаляли посредством фильтрования и добавляли 7 грамм силикагеля. Весь растворитель затем удаляли и полученный в результате кремнезем загружали в колонку на 24 г и продукт элюировали с использованием градиента 0-60% этилацетат/гексан и затем высушивали в вакууме с получением титльного соединения в виде бесцветного масла (366 мг, 45%).

EDI-MC: 438,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

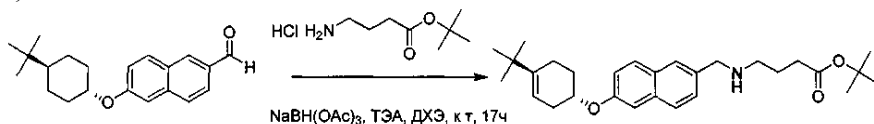
Пример 42: (S)-1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-3-карбоновая кислота



Этиловый эфир (S)-1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пиперидин-3-карбоновой кислоты (151,23 мг, 0,33484 ммоль) растворяли в этаноле (5 мл, 80 ммоль) и затем обрабатывали 1 М гидроксидом натрия в воде (5 мл, 5 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 18 ч. pH доводили до 3-4 при помощи 3 N HCl и реакционную смесь затем трижды экстрагировали этилацетатом. Органические слои соединяли и затем высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. Затем добавляли диэтиловый эфир и белый осадок, образованный на нем, удаляли посредством фильтрования с получением титльного соединения в виде белого твердого вещества (21 мг, 13%). EDI-MC: 424,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ = 7,82 (s, 1H), 7,74-7,62 (m, 2H), 7,44 (d, J= 2,3, 1H), 7,19 (d, J= 2,3 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 2,5, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,33-4,22 (m, 2H), 2,71 (br. s., 1H), 2,16 (d, J= 2,0 Гц, 2H), 1,88-1,67 (m, 4H), 1,40-1,25 (m, 3H), 1,24-1,11 (m, 4H), 1,11-0,94 (m, 5H), 0,80 (s, 9H).

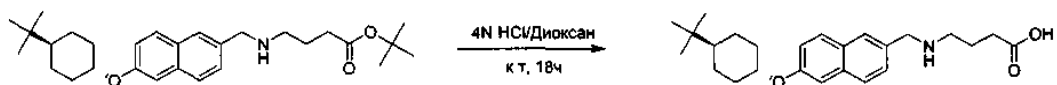
Пример 43: трет-бутиловый эфир 4-{[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]амино}масляной кислоты



Раствор 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегида (45 мг, 0,15 ммоль), HCl соли трет-бутилового эфира 4-аминомасляной кислоты (115 мг, 0,59 ммоль) и триэтиламина (81 мкл, 0,58 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (1,5 мл) обрабатывали натрий триацетоксиборгидридом (65 мг, 0,29 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водным бикарбонатом натрия. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом в гексане от 0 до 100% с получением бесцветного масла (33 мг, выход: 50%). ESI-MC: 454,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺;

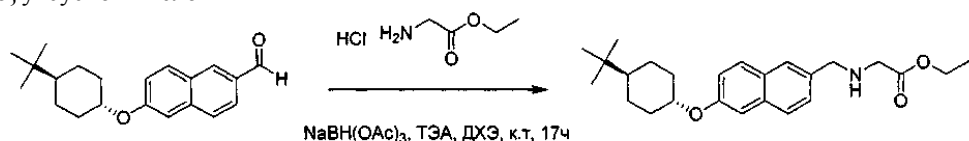
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,65-7,70 (m, 3H), 7,38-7,40 (dd, 1H), 7,10-7,14 (m, 2H), 4,22-4,28 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,28 (t, 4H), 1,89 (d, 2H), 1,81 (t, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,30 (m, 4H), 0,9 (s, 9H).

Пример 44: 4-{{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил}амино}масляная кислота



Раствор трет-бутилового эфира 4-{{6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил}амино}масляной кислоты (33 мг, 0,073 ммоль) в 4 М HCl в диоксане (1,50 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь с образованием белого осадка. Осадок фильтровали и промывали простым эфиром с получением продукта в виде HCl соли (20 мг, выход: 63%). ESI-MC: 398,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$; (400 МГц, CD_3OD) δ = 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), (m, 2H), 4,37 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,15 (t, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,28 (t, 2H), 2,0 (m, 2H), 1,92 (d, 2H), 1,43 (q, 2H), 1,27 (q, 2H), 1,13 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

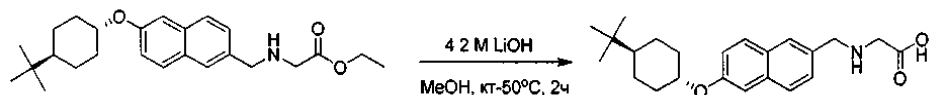
Пример 45: этиловый эфир {{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил}амино}уксусной кислоты



Раствор 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегида (90 мг, 0,29 ммоль), гидрохлорида глицинового этилового эфира (162 мг, 1,16 ммоль), и триэтиламина (0,16 мл, 1,16 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2 мл) обрабатывали натрий триацетоксиборгидридом (129 мг, 0,58 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Раствор разбавляли дихлорметаном и промывали водным бикарбонатом натрия. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом в гексане от 0 до 100% с получением продукта (64 мг, выход: 55%). ESI-MC: 420,30 ($\text{M}+23$) $^+$;

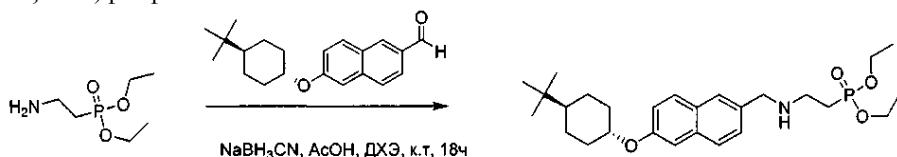
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ = 7,66-7,70 (m, 3H), 7,41 (dd, 1H), 7,11-7,14 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 4,19 (q, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,28 (d, 4H), 1,89 (d, 2H), 1,44 (q, 2H), 1,27 (t, 3H), 1,09-1,20 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Пример 46: {{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил}амино}уксусная кислота



К раствору этилового эфира {{6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил}амино}уксусной кислоты (60 мг, 0,15 ммоль) в метаноле (1 мл) добавляли водный гидроксид лития (4,2 М, 0,5 мл, 2 ммоль) с образованием белого осадка. Смесь в виде суспензии перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем при 50°C в течение 2 ч. Суспензию нейтрализовали 1 N HCl до pH 6 и белый осадок фильтровали и высушивали в вакууме с получением белого осадка (48 мг, выход: 86%). ESI-MC: 392,3 ($\text{M}+23$) $^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ = 7,77-7,82 (m, 3H), 7,48 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,38 (m, 1H), 4,07 (s, 2H), 3,16 (s, 2H), 2,20 (d, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,35 (m, 2H), 1,10-1,25 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

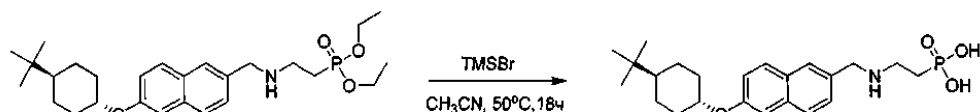
Пример 47: диэтиловый эфир (2-{{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил}амино}этил)фосфиновой кислоты



К раствору оксалатной соли диэтилового эфира (2-аминоэтил)фосфиновой кислоты (200 мг, 0,74 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (3 мл) добавляли 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегид (343 мг, 1,1 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли натрий триацетоксиборгидрид (329 мг, 1,5 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре всю ночь реакцию гасили водой, перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем разбавляли этилацетатом и промывали водным NaHCO_3 . Органический слой высушивали над MgSO_4 и очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом (100%), с последующим элюированием метанолом в дихлорметане от 0 до 15% с получением вязкого масла (130 мг, выход: 25%). ESI-MC: 476,3

(M+H)⁺.

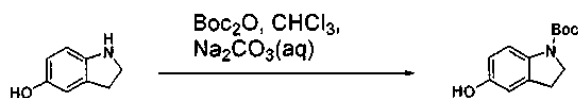
Пример 48: (2-{{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил}амино}этил)фосфиновая кислота



К раствору диэтилового эфира (2-{{6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил}амино}этил)фосфиновой кислоты (65,00 мг, 0,14 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли бромтриметилсилан (1 мл, 7,58 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C всю ночь. После того, как растворитель концентрировали, остаток очищали при помощи ВЭЖХ (ацетонитрил-вода, 15-85%) с получением белого осадка (33 мг, выход: 58). ESI-МС: 420,2 (M+H)⁺;

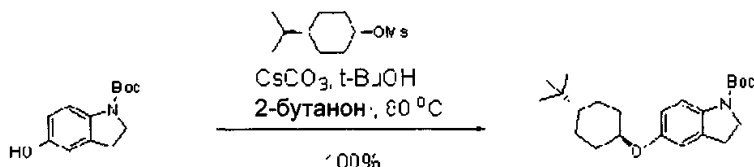
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ = 7,81-7,91 (m, 3H), 7,51 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,40 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,21 (d, 2H), 1,97 (m, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,36 (q, 2H), 1,22 (q, 2H), 1,08 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Пример 49: трет-бутиловый эфир 5-гидрокси-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты



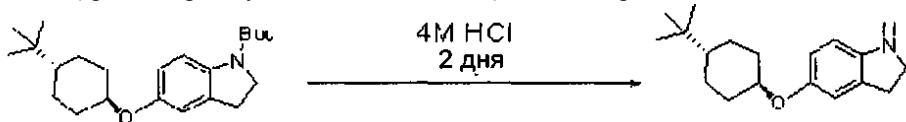
Смесь 2,3-дигидро-1H-индол-5-ола (1,0 г, 7,8 ммоль), ди-трет-бутилдикarbonата (4,0 г, 18 ммоль), хлороформа (20 мл) и насыщенного водного раствора бикарбоната натрия (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органическую фазу отделяли и дважды промывали водой, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество обрабатывали простым эфиром и фильтровали с получением продукта (1,1 г, выход: 60%). ESI-МС: 258,10 (M+23)⁺, ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,00 (s, 1H), 7,48 (ws, 1H), 6,61 (d, 1H), 6,51 (dd, 1H), 3,84 (t, 2H), 2,96 (t, 2H), 1,48 (s, 9H).

Пример 50: трет-бутиловый эфир 5-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты



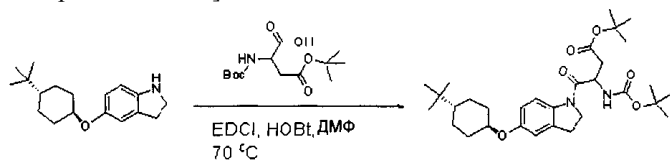
К смеси трет-бутилового эфира 5-гидрокси-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (0,6 г, 2,6 ммоль) в трет-бутиловом спирте (8 мл) и 2-бутаноне (4 мл) добавляли карбонат цезия (2,5 г, 7,7 ммоль) с последующим добавлением 4-трет-бутилциклогексилового эфира метансульфоновой кислоты (1,9 г, 7,7 ммоль). Смесь нагревали в герметично закрытой виае при 100°C в течение ночи с образованием осадка. Смесь обрабатывали дихлорметаном и осадок отфильтровывали и растворитель концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом в гексане от 0 до 30% с получением осадка (0,96 г, выход: 100%). ESI-МС: 373,30 (M)⁺.

Пример 51: 5-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидро-1H-индол



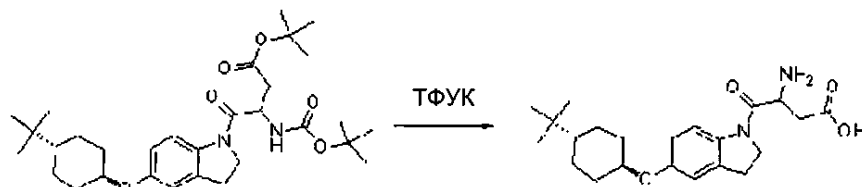
К раствору трет-бутилового эфира 5-(4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (0,92 г, 2,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (6 мл, 25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч с образованием белого осадка. Данную смесь разделяли на фракции между дихлорметаном и водным раствором бикарбоната натрия, и органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с элюированием метанолом в дихлорметане от 0 до 8% с получением осадка (0,67 г, выход: 99%). ESI-МС: 274,2 (M+H)⁺.

Пример 52: трет-бутиловый эфир 3-трет-бутоксикарбониламино-4-[5-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]-4-оксомасляная кислота



К раствору 5-(4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидро-1H-индола (110 мг, 0,4 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляли НОВТ моногидрат (10 мг, 0,1 ммоль), 4-трет-бутиловый эфир 2-трет-бутоксикарбониламино-янтарной кислоты (230 мг, 0,8 ммоль) и наконец N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорид (92 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C всю ночь. Раствор разбавляли простым эфиром и дважды промывали водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта (220 мг, выход: 100%). Неочищенный продукт непосредственно использовали в примере 53, ESI-МС: 545,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

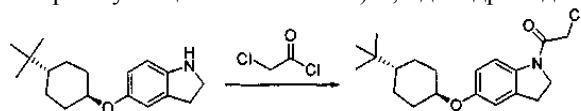
Пример 53: 3-амино-4-[5-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]-4-оксо-масляной кислоты



К раствору трет-бутилового эфира 3-трет-бутоксикарбониламино-4-[5-(4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]-4-оксо-масляной кислоты (220 мг, 0,4 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксую кислоту (ТФУК) (0,8 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

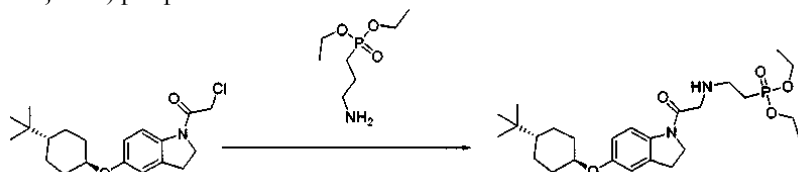
Растворитель концентрировали и осадок очищали при помощи ВЭЖХ с получением белого осадка продукта - соли трифторуксусной кислоты (22 мг, выход: 13%). ESI-МС: 389,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 7,96 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 4,45 (m, 1H), 4,11-4,25 (m, 3H), 3,15 (t, 2H), 3,04 (dd, 1H), 2,70 (dd, 1H), 2,09 (d, 2H), 1,77 (d, 2H), 1,45 (s, 1H), 1,27 (q, 2H), 1,13 (q, 2H), 1,04 (m, 1H), 0,85 (s, 9H).

Пример 54: 1-[5-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]-2-хлорэтанон



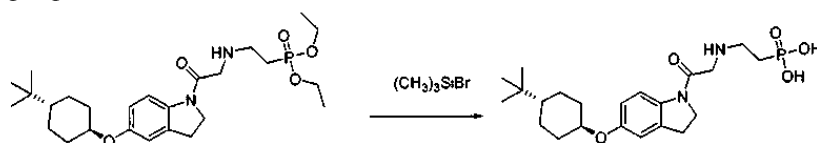
К раствору 5-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-2,3-дигидро-1H-индола (0,55 г, 2 ммоль), триэтиламина (0,56 мл, 4 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли хлорацетил хлорид (0,2 мл, 2,6 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали от 0°C до комнатной температуры в течение 4 ч. Раствор разбавляли дихлорметаном и промывали 5% водным раствором лимонной кислоты, водным раствором бикарбоната натрия, и водой, высушивали над MgSO_4 , и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с элюированием этилацетатом в гексане с получением продукта (0,37 г, выход: 52%). ESI-МС: 350,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 55: диэтиловый эфир (2-{2-[5-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]-2-оксоэтиламино}этил)фосфиновой кислоты



К раствору 1-[5-(4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]-2-хлорэтанона (60 мг, 0,2 ммоль) и диэтилового эфира (2-аминоэтил)фосфиновой кислоты, соли щавелевой кислоты (93 мг, 0,34 ммоль) в диметилформамиде (1,5 мл) добавляли бромид лития (18 мг, 0,2 ммоль) и карбонат калия (76 мг, 0,55 ммоль). После перемешивания при 70°C всю ночь смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали 5% водным раствором лимонной кислоты, водным раствором бикарбоната натрия, и водой, высушивали над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением продукта (20 мг, выход: 25%). ESI-МС: 495,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

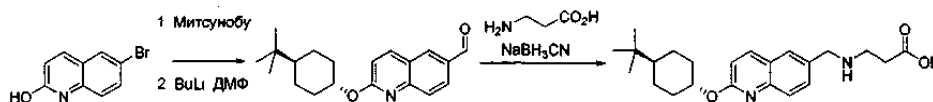
Пример 56: (2-{2-[5-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]-2-оксо-этиламино}этил)фосфиновая кислота



К перемешиваемому раствору диэтилового эфира (2-{2-[5-(4-трет-бутилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]-2-оксоэтиламино}этил)фосфиновой кислоты (16 мг, 0,03 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли при перемешивании бромтриметилсилан (0,5 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь переме-

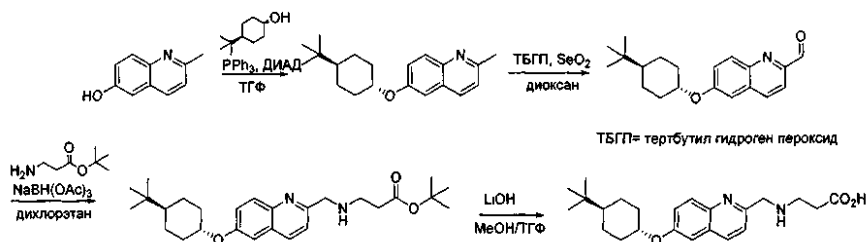
шивали при 50°C всю ночь. После того, как растворитель концентрировали, остаток очищали при помощи ВЭЖХ (ацетонитрил-вода) с получением белого осадка продукта (7,5 мг, выход: 53%). ESI-МС: 439,2 (M+H)⁺

Пример 57: 3-((2-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-ил)метиламино)пропановая кислота



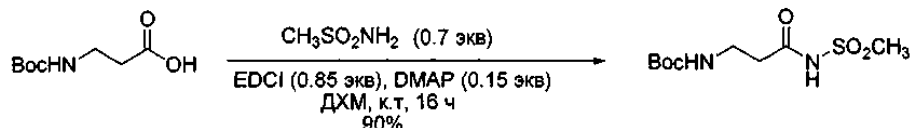
6-Бром-2-гидроксихинолин обрабатывали цис-4-трет-бутилциклогексанолюм в условиях реакции Мицунобу, с получением 6-бром-2-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолина. 6-Бром-2-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин затем подвергали воздействию н-бутиллития и ДМФ, с получением 6-формил-2-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолина. Данный альдегид затем обрабатывали 3-аминопропионовой кислотой и натрий цианоборогидридом с получением титульного соединения, 3-((2-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-ил)метиламино)пропановой кислоты.

Пример 58: 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метиламино)пропановая кислота



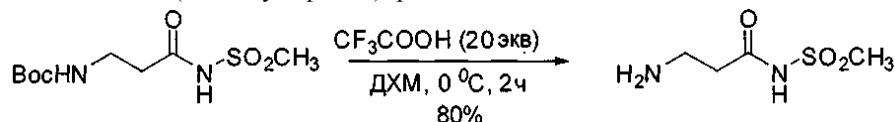
6-Гидрокси-2-метилхинолин обрабатывали цис-4-трет-бутилциклогексанолюм в условиях Мицунобу, с получением 6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-метилхинолина, который в свою очередь окисляли трет-бутилпероксидом водорода и диоксидом селена в диоксане, с получением 6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-формилхинолина. Данный альдегид затем обрабатывали трет-бутил 3-аминопропионатом и натрий цианоборогидридом в дихлорэтано с получением трет-бутил 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метил)амино)пропионата. Обработка гидроксидом лития в метанол/ТГФ приводила к получению титульного соединения, 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты.

Пример 59: трет-бутил 3-(метилсульфонамидо)-3-оксипропилкарбамат



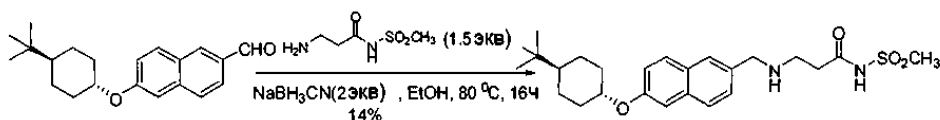
3-(трет-бутоксикарбониламино)пропановую кислоту (4 г, 21,2 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (100 мл). Затем к смеси добавляли метансульфонамид (1,43 г, 15,1 ммоль, 0,7 экв.), диметиламинопропилкарбодиимид (3,45 г, 18,2 ммоль, 0,85 экв.) и диметиламинопиридин (0,37 г, 3 ммоль, 0,15 экв.) и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, добавляли ледяную воду (100 мл). Смесь перемешивали в течение 15 мин, разделяли и водный слой дважды экстрагировали ДХМ. Соединенный органический слой промывали 5% HCl, соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали с получением трет-бутил 3-(метилсульфонамидо)-3-оксипропилкарбамата в виде серого масла (3,6 г, 90%). ESI-МС (M+H)⁺: 267,1, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 6,91-6,83 (brs, 1H), 3,36 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 2H), 2,41 (t, 2H), 1,37 (s, 9H).

Пример 60: 3-амино-N-(метилсульфонил)пропанамид



Трет-бутил 3-(метилсульфонамидо)-3-оксипропилкарбамат (3,6 г, 15,1 ммоль) растворяли в ДХМ (60 мл). Затем к смеси добавляли CF₃COOH (1,1 мл, 0,3 ммоль, 20 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали при помощи флеш-хроматографии с получением 3-амино-N-(метилсульфонил)пропанамид в качестве прозрачного твердого вещества (1,8 г, 80%). (подвижная фаза: CH₃OH/H₂O = 0-5%). ESI-МС (M+1)⁺: 167,0, ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 3,21-3,11 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,60-2,54 (m, 2H).

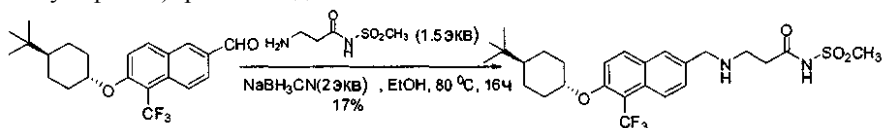
Пример 61: 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-N-(метилсульфонил)пропанамид



6-((Транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегид (300 мг, 0,96 ммоль, 1 экв.) и 3-амино-N-(метилсульфонил)пропанамид (239 мг, 1,19 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в безводном EtOH. Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли NaBH₃CN (110 мг, 1,74 ммоль, 2 экв.) и перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Органический слой концентрировали и очищали при помощи препаративной ТСХ с получением 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-N-(метилсульфонил)пропанамид в виде белого твердого вещества (62 мг, 14%). (подвижная фаза: CH₃OH/ДХМ = 1:10). ESI-МС (M+1)⁺: 461,2, ВЭЖХ: 96,38%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,93 (s, 1H), 7,85-7,77 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 4,45-4,33 (m, 1H), 4,20 (s, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,77 (s, 3H), 2,35 (t, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,41-1,30 (m, 2H), 1,27-1,14 (m, 2H), 1,13-1,02 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

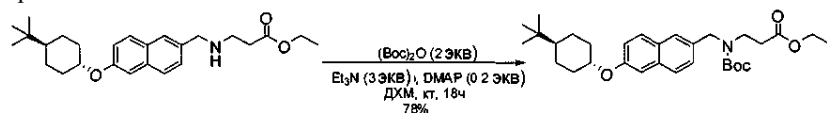
Пример 62: 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)-N-(метилсульфонил)пропанамид



Соединение получали так, как описано в примере 61, используя 6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегид вместо 6-((1г,4г)-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафталальдегид. 71 мг, белое твердое вещество, выход: 17% (подвижная фаза: CH₃OH/ДХМ = 1:10). ESI-МС (M+1)⁺: 529,2, ВЭЖХ: 98,69%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,25-8,20 (m, 1H), 8,13-8,08 (m, 1H), 8,04-8,01 (m, 1H), 7,68-7,63 (m, 1H), 7,60-7,55 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,36 (t, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,82 (t, 2H), 2,24-2,16 (m, 2H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,29-1,16 (m, 2H), 1,15-1,07 (m, 1H), 0,90 (s, 9H).

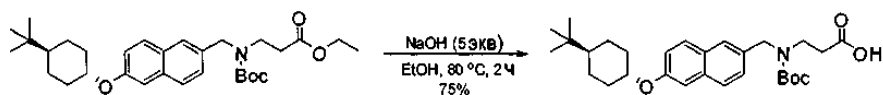
Пример 63: этил 3-(трет-бутоксикарбонил((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаноат



Этил 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаноат, (491 мг, 1,2 ммоль, 1 экв.) растворяли в ДХМ (20 мл). Затем Et₃N (360 мг, 3,56 ммоль, 3 экв.), диметиламинопиридин (15 мг, 0,13 ммоль, 0,1 эквив.) и (Boc)₂O (520 мг, 2,38 ммоль, 2 экв.) добавляли к смеси и перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали 5% HCl, соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄, концентрировали и очищали при помощи препаративной ТСХ с получением этил 3-(трет-бутоксикарбонил((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаноата в виде желтого масла (478 мг, 78%). (подвижная фаза: EA/PE=1:8). ESI-МС (M+1)⁺: 512,3,

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,71-7,63 (m, 2H), 7,61-7,53 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 4,07 (q, 2H), 3,57-3,37 (m, 2H), 2,60-2,45 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,58-1,36 (m, 1H), 1,26-1,04 (m, 6H), 0,89 (s, 9H).

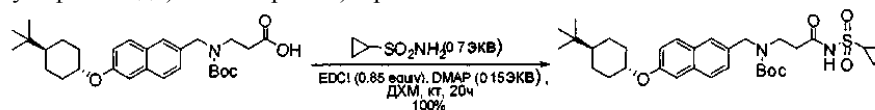
Пример 64: 3-(трет-бутоксикарбонил((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановая кислота



К раствору этил 3-(трет-бутоксикарбонил((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаноата (485 мг, 0,94 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 мл, 20%, 5,0 экв.) и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, pH раствора доводили до 6 при помощи 1M HCl, концентрировали и остаток растворяли в ДХМ, промывали водой, высушивали и концентрировали с получением 3-(трет-бутоксикарбонил((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты в виде серого масла (392 мг, 75%). ESI-МС (M+H)⁺: 484,3, ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,79-7,72 (m, 2H), 7,62-7,57 (m, 1H), 7,35-7,26 (m, 2H), 7,14-7,08 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 2H), 2,33-2,26 (t, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,95-1,84 (m, 2H), 1,47-1,28 (m, 11H), 1,27-1,15

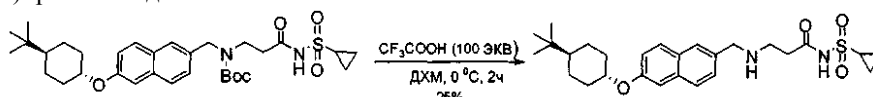
(m, 2H), 1,11-1,02 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).

Пример 65: трет-бутил (6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил(3-(циклопропансульфонамидо)-3-оксопропил)карбамат



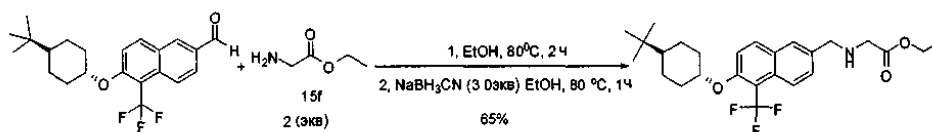
Использовали процедуру получения трет-бутил 3-(метилсульфонамидо)-3-оксопропилкарбамата с получением трет-бутил (6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил(3-(циклопропансульфонамидо)-3-оксопропил)карбамата. 435 мг, серое масло, 100%. ESI-МС ($M+1$): 587,3, ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,80-7,73 (m, 2H), 7,64-7,59 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 7,15-7,10 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,45-3,45 (m, 2H), 2,94-2,86 (m, 1H), 2,56-2,52 (m, 2H), 2,24-2,15 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,51-1,27 (m, 1H), 1,25-0,99 (m, 7H), 0,87 (s, 9H).

Пример 66: 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-N-(циклопропилсульфонил)пропанамид



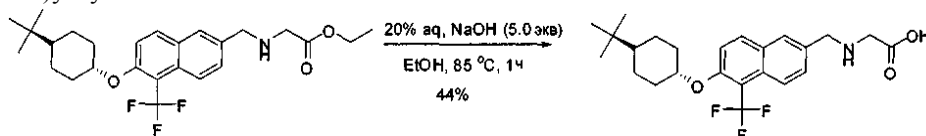
Использовали процедуру получения 3-амино-N-(метилсульфонил)пропанамид для получения 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-N-(циклопропилсульфонил)пропанамид. 92 мг, белое твердое вещество, 25%. ESI-МС ($M+1$): 487,3, ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,94-7,90 (m, 1H), 7,86-7,79 (m, 2H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,41-7,38 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,02 (t, 2H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,37 (t, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,41-1,28 (m, 2H), 1,27-1,15 (m, 2H), 1,11-1,03 (m, 1H), 0,88 (s, 9H), 0,83-0,78 (m, 2H), 0,73-0,66 (m, 2H).

Пример 67: этил 2-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)ацетат



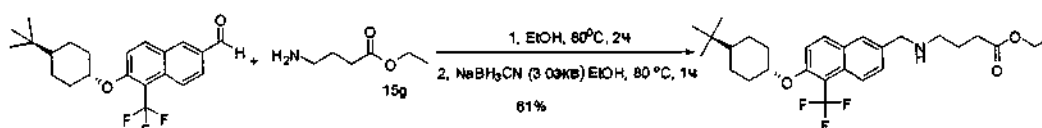
Процедуру осуществляли так, как описано в примере 27, с получением этил 2-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)ацетата. ESI-МС ($M+H^+$): 466,3, ВЭЖХ: 92,65%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,09 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,90 (s, 2H), 3,40 (s, 2H), 2,17 (d, 2H), 1,86 (d, 2H), 1,48 (q, 2H), 1,26-1,13 (m, 5H), 1,10-1,03 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Пример 68: 2-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)уксусная кислота



Процедуру осуществляли так, как описано в примере 28, с получением 2-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)уксусной кислоты. 50 мг, очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0,05% ТФУК/вода: MeOH = 0-95%), белое твердое вещество (выход: 44%). ESI-МС ($M+H^+$): 438,2 ВЭЖХ: 96,18%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,20 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,61 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,20 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,47 (q, 2H), 1,25 (q, 2H), 1,15-1,08 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

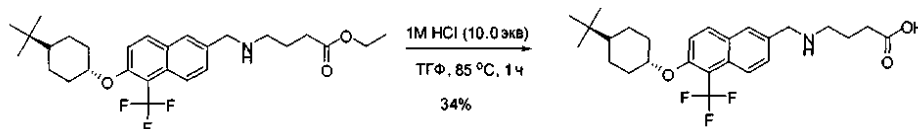
Пример 69: этил 4-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)бутаноат



Процедуру осуществляли так, как описано в примере 27, с получением этил 4-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)бутаноата, 160 мг, очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0,05% ТФУК/вода: MeOH = 0-95%), белое твердое вещество (выход: 61%). ESI-МС ($M+H^+$): 494,3, ВЭЖХ: 95,66%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 8,22 (d, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,03

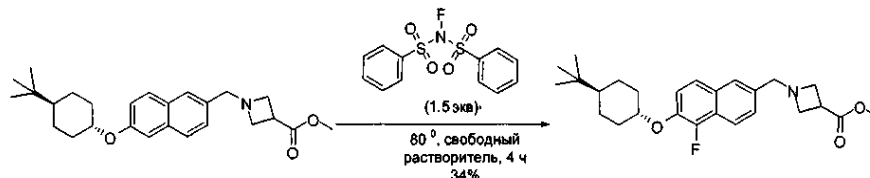
(s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,13 (q, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,49 (t, 2H), 2,21 (d, 2H), 2,04 (t, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,49 (q, 2H), 1,34-1,30 (m, 5H), 1,14-1,09 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

Пример 70: 4-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)бутановая кислота



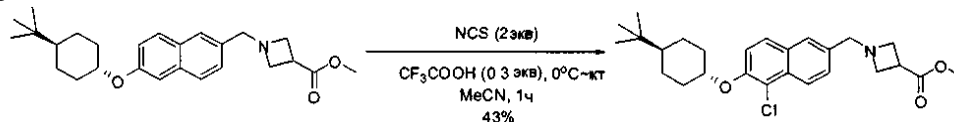
К раствору этил 4-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)бутаноата (150 мг, 0,30 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 1М НСl (3 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали с получением 4-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метиламино)бутановой кислоты в виде белого твердого вещества, очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (0,05% ТФУК/вода: MeOH = 0-95%), 50 мг, белое твердое вещество (выход: 34%). ESI-МС (M+H)⁺: 466,3 ВЭЖХ: 96,13%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,20 (d, 1H), 8,10 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,65 (dd, 1H), 7,57 (d, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,16 (t, 2H), 2,46 (d, 2H), 2,21 (d, 2H), 1,98 (t, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,49 (q, 2H), 1,25 (q, 2H), 1,14-1,08 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

Пример 71: метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-фторнафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



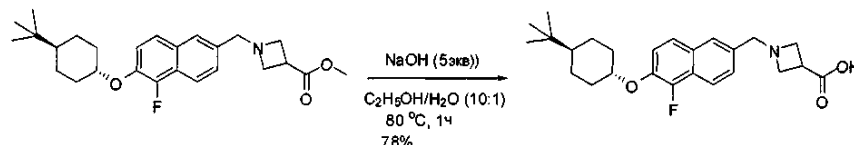
Смесь соединения метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (150 мг, 0,37 ммоль) и N-фторбензолсульфонамида (175 мг, 0,56 ммоль, 1,5 экв.) нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч в атмосфере N₂. Затем смесь очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием PE/EA (6/1) в качестве элюента с получением продукта метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата в виде светло-желтого масла (40 мг, 34%). EDI-МС (M+1)⁺: 428,1, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,97 (d, 1H), 7,65-7,62 (m, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,22-4,17 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,37-3,36 (m, 3H), 2,22-2,19 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 2H), 1,54-1,45 (m, 2H), 1,19-1,08 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Пример 72: этил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-хлорнафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Соединение метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (140 мг, 0,34 ммоль) и NCS (90 мг, 0,68 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в MeCN (5 мл). Затем к смеси добавляли CF₃COOH (12 мг, 0,1 ммоль, 0,3 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Затем pH раствора доводили до 7 при помощи насыщенного раствора Na₂CO₃, концентрировали и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием PE/EA (6/1) с получением продукта метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-хлорнафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (65 мг, 43%) в виде светло-желтого масла. EDI-МС (M+1)⁺: 444,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,16 (d, 1H), 7,69-7,66 (m, 2H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 4,25-4,19 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,59-3,58 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 3H), 2,23-2,20 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,12-1,07 (m, 3H), 0,87 (s, 9H).

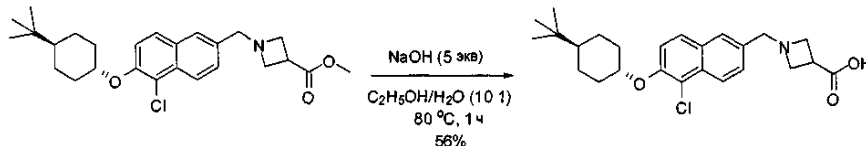
Пример 73: 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-фторнафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



К раствору метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-фторнафталин-2-ил)метил)азе-

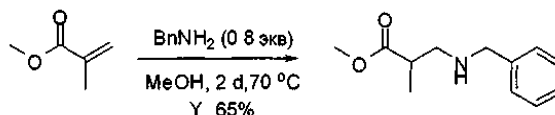
тидин-3-карбоксилата 40 мг, 0,09 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 мл, 1%, 5,0 экв.) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакцию охлаждали до 0°C, pH раствора доводили до 6 при помощи 1M HCl, концентрировали и остаток промывали при помощи ДХМ и воды, высушивали в вакууме с получением продукта 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-фторнафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты (30 мг, 78%) в виде белого твердого вещества. EDI-МС (M+1)⁺: 414,0. ВЭЖХ: 91,27%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,09-8,01 (m, 2H), 7,74-7,71 (m, 1H), 7,59-7,58 (m, 1H), 7,48 (t, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,38-4,32 (m, 5H), 3,76-3,70 (m, 1H), 2,21-2,19 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,53-1,44 (m, 2H), 1,24-1,10 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Пример 74: 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-хлорнафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



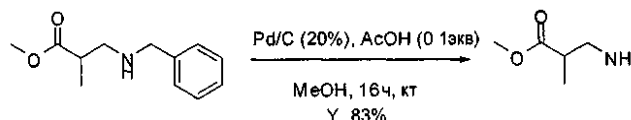
Процедуру осуществляли так, как для 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-фторнафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты с получением титльного соединения в виде твердого вещества (35 мг, 56%). EDI-МС (M+1)⁺: 430,0. ВЭЖХ: 91,27%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,29-8,26 (m, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,64-7,53 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,22-4,19 (m, 4H), 3,49-3,42 (m, 1H), 2,28-2,24 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,30-1,16 (m, 3H), 0,94 (s, 9H).

Пример 75: метил 3-(бензиламино)-2-метилпропаноат



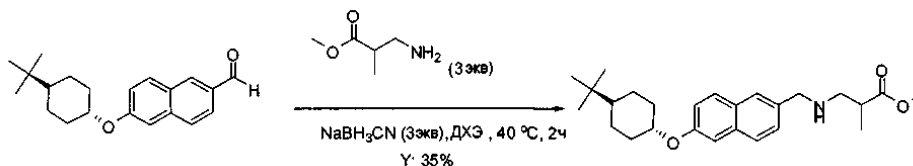
Смесь метил метакрилата (7 мл, 0,067 моль, 1,0 экв.), бензиламина (6 мл, 0,055 моль, 0,8 экв.) в метаноле (5 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 дней. После испарения летучих веществ неочищенный продукт очищали при помощи флеш-хроматографии (ДХМ: MeOH = 20:1) с получением соединения метил 3-(бензиламино)-2-метилпропаноат 9 г, выход: 65%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,32-7,24 (m, 5H), 3,79 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 2H), 1,16 (d, 3H).

Пример 76: метил 3-амино-2-метилпропаноат



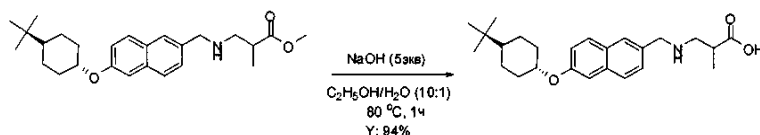
К раствору метил 3-(бензиламино)-2-метилпропаноата (3 г, 14 ммоль, 1,0 экв.) и уксусной кислоты (87 мг, 1,4 ммоль, 0,1 экв.) в метаноле (30 мл) добавляли Pd/C (10%, 0,3 г). Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода при 25°C в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением метил 3-амино-2-метилпропаноата (1,4 г, выход: 83%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3,72 (s, 3H), 3,06-3,01 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 1,95 (s, 2H), 1,22 (d, 3H).

Пример 77: метил 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-метилпропаноат



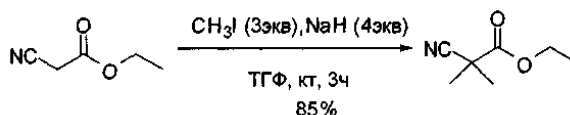
Получение метил 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-метилпропаноата осуществляли так, как описано для примера 27. 110 мг, бледно-желтого твердого вещества, выход: 35%. ESI-МС (M+H)⁺: 412,1. ВЭЖХ: 93,41%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,70-7,65 (m, 3H), 7,34 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 7,01 (d, 1H), 4,16-4,09 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,143-3,138 (m, 1H), 2,92 (d, 2H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,84-1,81 (m, 2H), 1,39-1,26 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 6H), 0,88 (s, 9H).

Пример 78: 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-метилпропановая кислота



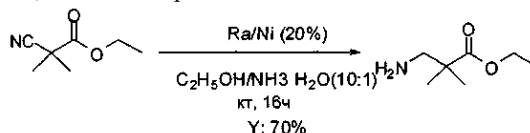
Получение 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-метилпропановой кислоты осуществляли так, как описано для примера 77, 100 мг, желтое твердое вещество, выход: 94%. ESI-МС (M+H)⁺: 398,1. ВЭЖХ: 97,60%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,84 (s, 1H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 4,33-4,24 (m, 3H), 3,11-2,82 (m, 3H), 2,25-2,21 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,48-1,11 (m, 9H), 0,89 (s, 9H).

Пример 79: этил 2-циано-2-метилпропаноат



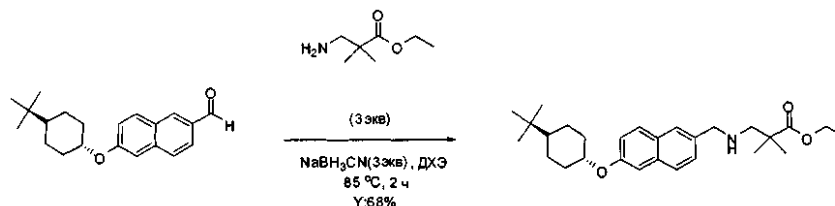
Раствор этил 2-цианоацетата (3 г, 0,026 моль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (80 мл) охлаждали на водно-ледяной бане, с последующим добавлением гидрида натрия (2,6 г, 0,104 моль, 4,0 экв.) несколькими порциями. Суспензию перемешивали при комнатной температуре. Затем добавляли йодметан (11 г, 0,078 ммоль, 3,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч перед тем, как гасили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом и промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта этил 2-циано-2-метилпропаноата (3,2 г, выход: 85%) в виде темно-зеленого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,27 (q, 2H), 1,62 (s, 6H), 1,34 (t, 3H).

Пример 80: этил 3-амино-2,2-диметилпропаноат



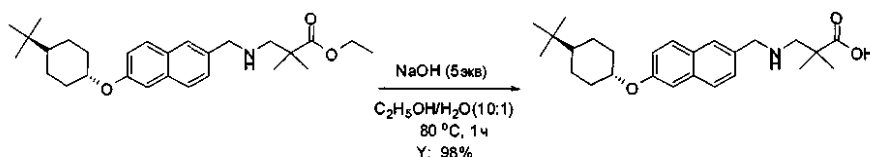
К раствору этил 2-циано-2-метилпропаноат (0,6 г, 4,2 ммоль, 1,0 экв.) в 6 мл этанол/гидроксид аммония (10:1) добавляли Ra/Ni (20%, 0,12 г). Полученную в результате смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали с получением этил 3-амино-2,2-диметилпропаноата (0,43 г, выход: 70%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,15 (q, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,18 (s, 6H).

Пример 81: этил 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2,2-диметилпропаноат



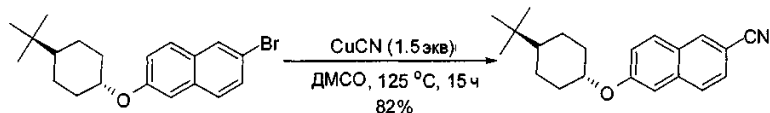
Получение этил 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2,2-диметилпропаноата осуществляли так, как описано в примере 27. 230 мг, бесцветное масло, выход: 68%. ESI-МС (M+H)⁺: 440,1. ВЭЖХ: 89,40%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,70-7,65 (m, 3H), 7,42 (d, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,70 (s, 2H), 2,29-2,26 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 12H), 0,90 (s, 9H).

Пример 82: 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2,2-диметилпропановая кислота



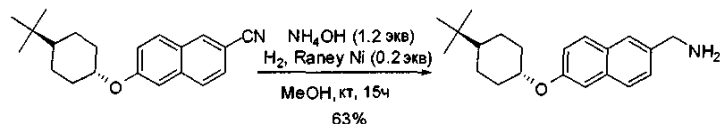
Получение 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2,2-диметилпропановой кислоты осуществляли так, как описано в примере 28. 210 мг, бледно-желтое твердое вещество, выход: 98%. ESI-МС (M+H)⁺: 412,1. ВЭЖХ: 96,40%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,75 (s, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,58 (d, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 4,26-4,21 (m, 3H), 2,78 (s, 2H), 2,24-2,22 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,45-1,37 (m, 2H), 1,28-1,08 (m, 9H), 0,89 (s, 9H).

Пример 83: 6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтонитрил



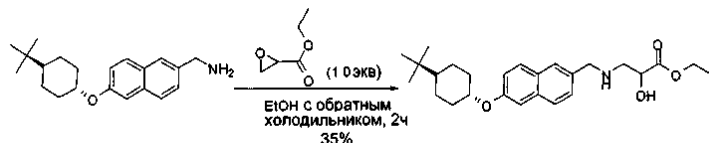
Соединение 2-бром-6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин (2,0 г, 5,55 ммоль, 1,0 экв.) и CuCN (742 мг, 8,34 ммоль, 1,5 экв.) растворяли в ДМСО (5 мл). Затем смесь перемешивали при 125°C в течение 15 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем с использованием РЕ/EA (10/1) с получением продукта в виде светло-желтого твердого вещества (1,423 г, 82%). EDI-МС (M+1)⁺: 308,0 ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,48-1,26 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

Пример 84: (6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метанамин



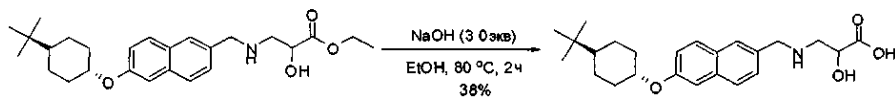
Соединение 6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтонитрил (1,7 г, 5,53 ммоль, 1,0 экв.) и NH₄OH (0,3 мл, 6,65 ммоль, 1,2 экв.) растворяли в MeOH (5 мл). Затем к смеси добавляли Ni Рэнея (64 мг, 1,11 ммоль, 0,2 экв.) и раствор суспензии перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 15 ч. Смесь фильтровали и очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем с использованием ДХМ/MeOH (10/1) в качестве элюента с получением продукта в виде бледного твердого вещества (1,76 г, 63%). ESI-МС (M-NH₂)⁺ 295,1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,71-7,65 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 4,28-4,24 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 2,30-2,26 (m, 2H), 1,91-1,87 (m, 2H), 1,76 (s, 2H), 1,46-1,40 (m, 2H), 1,21-1,12 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Пример 85: этил 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-гидроксипропаноат



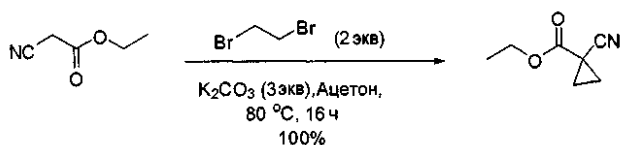
(6-((Транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метанамин (311 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и этилоксиран-2-карбоксилат (116 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в EtOH (5 мл). Затем смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем с использованием ДХМ/MeOH (10/1) в качестве элюента с получением продукта в виде светло-желтого масла (311 мг, 35%). EDI-МС (M+1)⁺: 428,1. ВЭЖХ: 92,02%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,70-7,64 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,13-7,11 (m, 2H), 4,31-4,21 (m, 4H), 3,93 (q, 2H), 3,06-2,88 (AB, 2H), 2,60 (b, 2H), 2,28-2,26 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,26 (t, 3H), 1,20-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Пример 86: 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-гидроксипропановая кислота



Получение 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-гидроксипропановой кислоты осуществляли так, как описано для примера 28. 50 мг, белое твердое вещество, выход: 38%. ESI-МС (M+H)⁺: 400,2. ВЭЖХ: 99,87%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,46-7,36 (m, 3H), 7,24 (s, 1H), 6,93-6,87 (m, 2H), 4,23-4,20 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,94-2,92 (m, 2H), 2,10-2,07 (m, 2H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,31-1,24 (m, 2H), 1,07-1,01 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

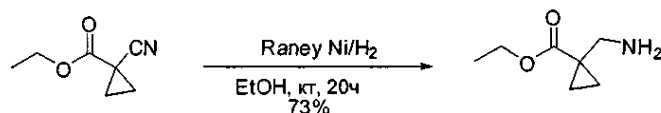
Пример 87: этил 1-цианоциклопропанкарбоксилат



Этил 2-цианоацетат (0,85 г, 7,5 ммоль, 1 экв.), 1,2-дибромэтан (1,3 мл, 15 ммоль, 2 экв.) и K₂CO₃ (3,18 г, 22,5 ммоль, 3 экв.) растворяли в ацетоне (6 мл) и смеси перемешивали в течение 16 ч при 80°C. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали с получением неочищенного продукта в виде желто-

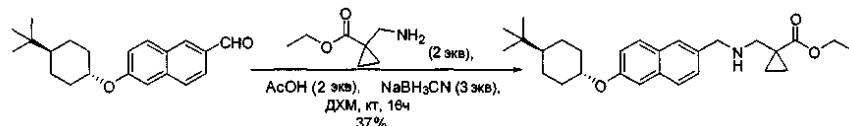
го масла (1,84 г, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 4,18 (t, 2H), 1,75 (t, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,20 (t, 3H).

Пример 88: этил 1-(аминометил)циклопропанкарбоксилат



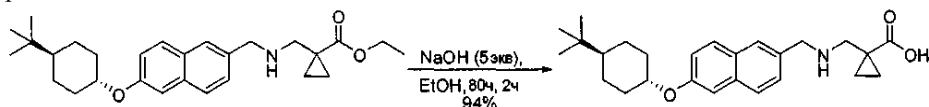
Получение этил 1-(аминометил)циклопропанкарбоксилата в виде желтого масла (783 мг, 73%) осуществляли так, как описано для синтеза этил 3-амино-2,2-диметилпропаноата (пример 80). ESI-МС ($M+1$) $^+$: 144,1, ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 4,03 (t, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,17 (t, 3H), 0,99 (t, 2H), 0,84 (t, 2H).

Пример 89: этил 1-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)метил)циклопропанкарбоксилат



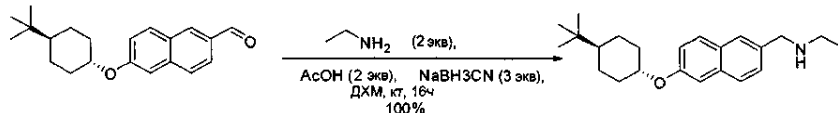
Получение этил 1-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)метил)циклопропанкарбоксилата осуществляли так, как описано в примере 27, в виде светло-желтого масла (211 мг, 37%). ESI-МС ($M+1$) $^+$: 438,3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,73-7,64 (m, 3H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,19-7,09 (m, 2H), 4,31-4,20 (m, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,73-2,71 (m, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,50-1,36 (m, 2H), 1,29-1,04 (m, 8H), 0,89 (s, 9H), 0,82-0,76 (m, 2H).

Пример 90: 1-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)метил)циклопропанкарбоновая кислота



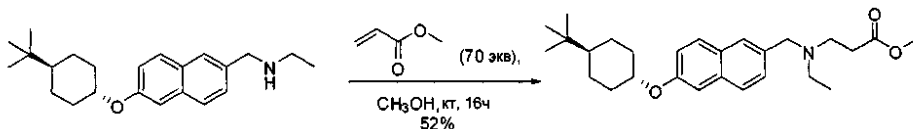
Получение 1-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)метил)циклопропанкарбоновой кислоты осуществляли так, как описано для примера 28, в виде белого твердого вещества (162 мг, 94%). ESI-МС ($M+1$) $^+$: 410,3. ВЭЖХ: 97,07%. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 7,93-7,73 (m, 3H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,20-4,09 (brs, 2H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,40-1,29 (m, 2H), 1,27-1,14 (m, 3H), 1,13-1,00 (m, 2H), 0,96-0,76 (m, 11H).

Пример 91: N-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)этанамин



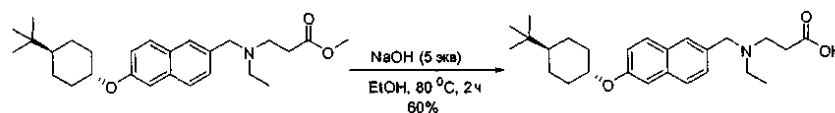
6-((Транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтаальдегид (200 мг, 0,64 ммоль, 1 экв.), этанамин (58 мг, 1,05 ммоль, 2 экв.) и AcOH (62 мг, 1,05 ммоль, 2 экв.) растворяли в ДХМ (15 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем NaBH_3CN (101 мг, 1,9 ммоль, 3 экв.) добавляли к смеси и перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали соевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали с получением титульного соединения в виде серого масла (250 мг, 100%). ESI-МС ($M+1$) $^+$: 340,3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,73-7,63 (m, 3H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,73 (q, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,93-1,83 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H), 1,27-1,18 (m, 2H), 1,15 (t, 3H), 1,12-1,05 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Пример 92: метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(этил)амино)пропаноат



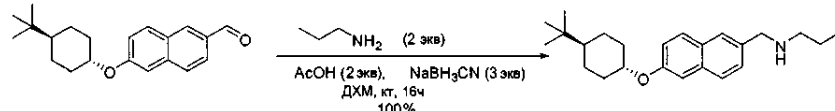
N-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)этанамин (250 мг, 0,64 ммоль, 1 экв.) растворяли в CH_3OH (1 мл). Затем метил акрилат (4 мл, 44 ммоль, 70 экв) добавляли к смеси и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию концентрировали и очищали при помощи препаративной ТСХ с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (217 мг, 52%). (подвижная фаза: EA/PE=1:8). ESI-МС ($M+1$) $^+$: 426,3. ВЭЖХ: 97,34%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,71-7,60 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,85 (t, 2H), 2,65-2,46 (m, 4H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,30-1,10 (m, 3H), 1,05 (t, 3H), 0,89 (s, 9H).

Пример 93: 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(этил)амино)пропановая кислота



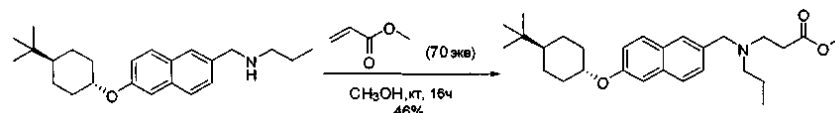
Получение 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(этил)амино)пропановой кислоты осуществляли так, как описано для примера 28, с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (126 мг, 60%). ESI-МС ($M+1$)⁺: 412,3. ВЭЖХ: 96,12%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,91 (m, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,61-7,55 (m, 1H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,18-7,12 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,03 (t, 2H), 2,90-2,78 (m, 2H), 2,66 (t, 2H), 2,25-2,17 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,41-1,29 (m, 2H), 1,25-1,12 (m, 5H), 1,10-1,02 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Пример 94: N-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пропан-1-амин



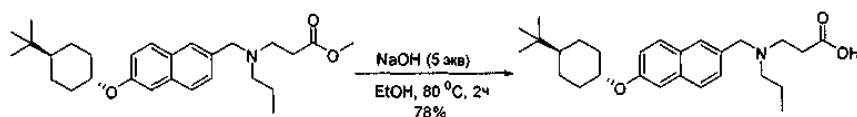
Получение N-(((6-((транс)-4-трет-бутил циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пропан-1-амин было произведено так, как описано для N-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)этанамин (пример 91) с получением титульного соединения в виде серого масла (429 мг, 100%). ESI-МС ($M+1$)⁺: 354,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,76-7,66 (m, 3H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,12-7,06 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,46 (t, 2H), 2,23-2,15 (m, 2H), 1,85-1,76 (m, 2H), 1,44 (q, 2H), 1,39-1,27 (m, 2H), 1,26-1,15 (m, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,86 (t, 3H).

Пример 95: метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(пропил)амино)пропаноат



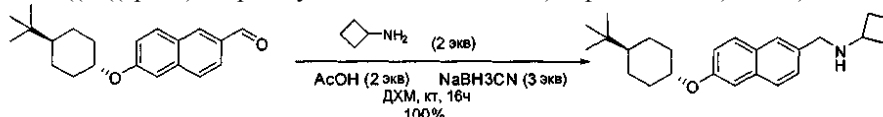
Получение метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(пропил)амино)пропаноата производили так, как описано для метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(этил)амино)пропаноата (пример 93) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (195 мг, 46%). (подвижная фаза: EA/PE=1:8). ESI-МС ($M+1$)⁺: 440,3 ВЭЖХ: 95,63%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,71-7,60 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,16-7,09 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,83 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,55-1,37 (m, 4H), 1,25-1,05 (m, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,84 (t, 3H).

Пример 96: 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(пропил)амино)пропановая кислота



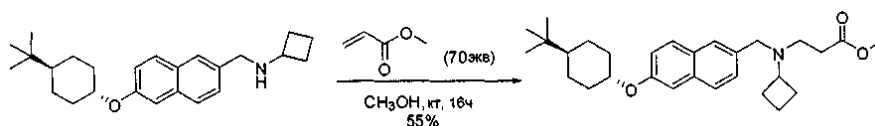
Получение 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(пропил)амино)пропановой кислоты осуществляли так же, как описано для примера 28 в виде белого твердого вещества (147 мг, 78%) ESI-МС ($M+1$)⁺: 426,3 ВЭЖХ: 99,49%. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,86-7,76 (m, 3H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 7,17-7,10 (m, 1H), 4,43-4,33 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,96 (t, 2H), 2,70-2,55 (m, 4H), 2,24-1,16 (m, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,63-1,53 (m, 2H), 1,40-1,28 (m, 2H), 1,26-1,14 (m, 2H), 1,07-1,02 (m, 1H), 0,89 (s, 9H), 0,82 (t, 3H).

Пример 97: N-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)циклобутанамин



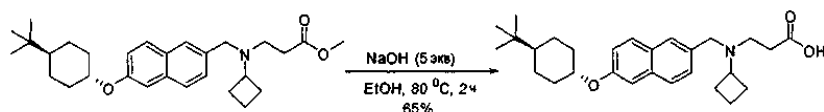
Получение N-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)циклобутанамина осуществляли так же, как описано для примера 27, с получением титульного соединения в виде серого масла (282 мг, 100%). ESI-МС ($M+1$)⁺: 366,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,76-7,62 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,17-7,08 (m, 2H), 4,31-4,19 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,37-3,29 (m, 1H), 2,37-2,18 (m, 4H), 1,98-1,84 (m, 4H), 1,76-1,67 (m, 2H), 1,49-1,36 (m, 2H), 1,26-1,04 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Пример 98: метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклобутил)амино)пропаноат



Синтез метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклобутил)амино)пропаноата осуществляли так же, как описано для метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(этил)амино)пропаноата (пример 95) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (240 мг, 55%). (подвижная фаза: ЕА/РЕ=1:8). ESI-МС ($M+1$)⁺: 452,3 ВЭЖХ: 97,45%. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,72-7,58 (m, 3H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,20-3,11 (m, 1H), 2,75 (t, 2H), 2,41 (t, 2H), 2,31-2,23 (m, 2H), 1,95-1,83 (m, 4H), 1,71-1,52 (m, 2H), 1,50-1,31 (m, 2H), 1,26-1,05 (m, 5H), 0,89 (s, 9H).

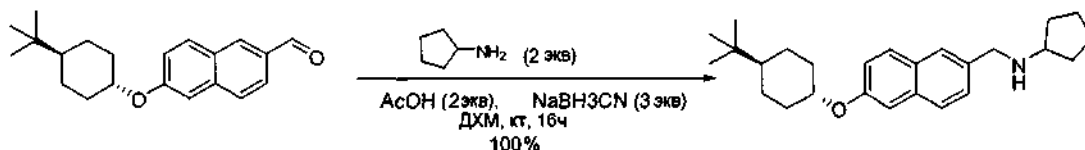
Пример 99: 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклобутил)амино)пропановая кислота



Получение 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклобутил)амино)пропановой кислоты осуществляли так же, как описано для примера 28, с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (152 мг, 65%) ESI-МС ($M+1$)⁺: 438,3 ВЭЖХ: 98,55%.

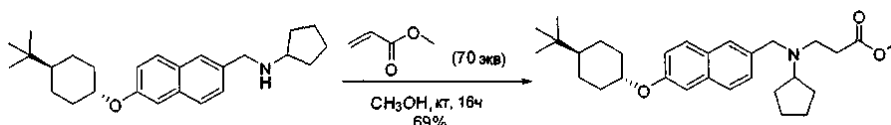
¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,78-7,66 (m, 3H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,34-7,30 (m, 1H), 7,14-7,06 (m, 1H), 4,41-4,31 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,35 (t, 2H), 2,25-2,14 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,90-1,76 (m, 4H), 1,64-1,49 (m, 2H), 1,40-1,27 (m, 2H), 1,26-1,14 (m, 2H), 1,10-1,01 (m, 1H), 0,87 (s, 9H).

Пример 100: N-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)циклопентанамин



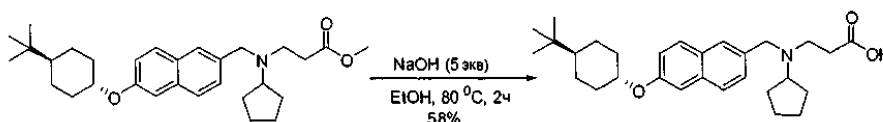
Получение N-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)циклопентанамина осуществляли так же, как описано в примере 27, с получением титульного соединения в виде серого масла (356 мг, 100%). ESI-МС ($M+H$)⁺: 380,3. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,73-7,63 (m, 3H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 4,30-4,20 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,18-3,10 (m, 1H), 2,31-2,22 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 1,78-1,06 (m, 13H), 0,89 (s, 9H).

Пример 101: метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклопентил)амино)пропаноат



Синтез метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклопентил)амино)пропаноата осуществляли так же, как описано для метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклобутил)амино)пропаноата (пример 98) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (258 мг, 69%). (подвижная фаза: ЕА/РЕ=1:8) ESI-МС ($M+1$)⁺: 466,3. ВЭЖХ: 95,23%. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,72-7,61 (m, 3H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 3,15-3,06 (m, 1H), 2,87 (t, 2H), 2,45 (t, 2H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,69-1,61 (m, 2H), 1,54-1,36 (m, 6H), 1,26-1,03 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

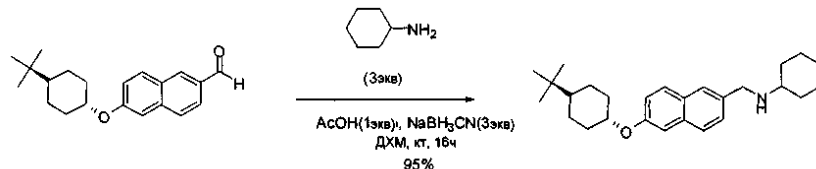
Пример 102: 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклопентил)амино)пропановая кислота



Получение 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклопентил)амино)пропановой кислоты осуществляли так же, как описано для примера 28, с получением титульного

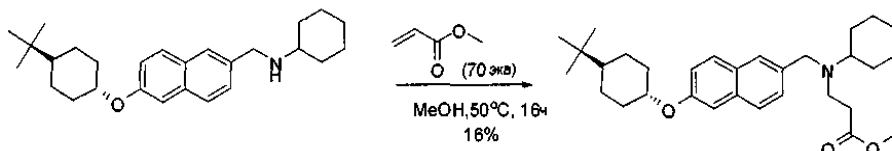
соединения в виде белого твердого вещества (171 мг, 58%) ESI-МС ($M+1$)⁺: 452,3 ВЭЖХ: 95,83%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,01-7,93 (m, 1H), 7,86-7,77 (m, 2H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,43-7,37 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 3,58-3,45 (m, 1H), 3,11-3,01 (m, 2H), 2,75-2,62 (m, 2H), 2,26-2,14 (m, 2H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,90-1,77 (m, 4H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,59-1,47 (m, 2H), 1,40-1,30 (m, 2H), 1,27-1,16 (m, 2H), 1,12-1,02 (m, 1H), 0,88 (s, 9H).

Пример 103: N-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)циклогексанами



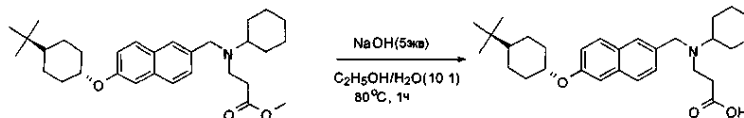
Получение N-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)циклогексанамина осуществляли так же, как описано для примера 27, с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (420 мг, 95%). ESI-МС ($M+H$)⁺: 394,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,82-7,70 (m, 3H), 7,47-7,45 (m, 1H), 7,15-7,07 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,22-2,18 (m, 2H), 1,89-1,85 (m, 2H), 1,73-1,59 (m, 4H), 1,43-1,08 (m, 11H), 0,90 (s, 9H).

Пример 104: метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклогексил)амино)пропаноат



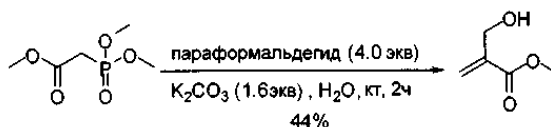
Синтез метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклогексил)амино)пропаноата осуществляли так же, как описано для метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклобутил)амино)пропаноата (пример 98) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (80 мг, 16%) (подвижная фаза: EA/PE=1:8). ESI-МС ($M+H$)⁺: 480,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,74-7,62 (m, 3H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 2H), 4,29-4,23 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,60 (s, 3H), 2,86 (t, 2H), 2,49-2,39 (m, 3H), 2,29-2,26 (m, 2H), 1,91-1,78 (m, 5H), 1,56-1,10 (m, 12H), 0,90 (s, 9H).

Пример 105: 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклогексил)амино)пропановая кислота



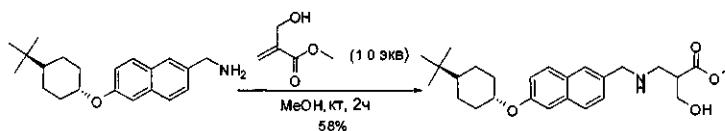
Получение 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(циклогексил)амино)пропановой кислоты осуществляли так же, как описано для примера 28, с получением титульного соединения, 65 мг, бледно-желтое твердое вещество, выход: 84%. ESI-МС ($M+H$)⁺: 466,1. ВЭЖХ: 96,99%. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,86-7,77 (m, 3H), 7,54 (d, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 4,41-4,35 (m, 1H), 4,10 (br, 2H), 3,04 (t, 2H), 2,86-2,84 (m, 1H), 2,22-2,19 (m, 2H), 1,97-1,94 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 4H), 1,57-1,07 (m, 13H), 0,88 (s, 9H).

Пример 106: метил 2-(гидроксиметил)акрилат



Насыщенный водный раствор (10 мл) K₂CO₃ (3,5 г, 117 ммоль, 1,6 экв.) медленно добавляли при быстром перемешивании к раствору триметилфосфоноацетата (5,46 г, 30 ммоль, 1,0 экв.) и параформальдегида (6,63 г, 48 ммоль, 4,0 экв.) при комнатной температуре. После добавления смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой концентрировали с получением соединения (1,5 г, 44%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 6,29 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,72 (s, 2H).

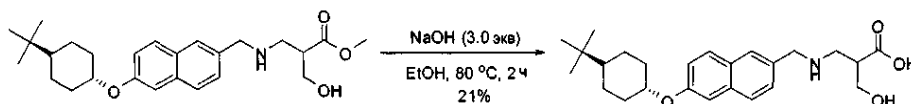
Пример 107: метил 3-(((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-(гидроксиметил)пропаноат



Соединения 6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метанамин (311 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и метил 2-(гидроксиметил)акрилат (116 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали и очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем с использованием ДХМ/CH₃OH (10/1) с получением продукта (250 мг, 58%) в виде светло-желтого масла. ESI-МС (M+H)⁺: 428,3. ВЭЖХ: 90,18%.

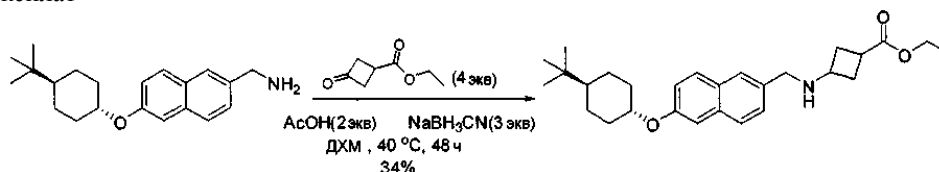
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,68 (t, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,37 (dd, 1H), 7,14-7,11 (m, 2H), 4,27-4,25 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,18-2,93 (AB, 2H), 2,73-2,71 (m, 1H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Пример 108: 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-(гидроксиметил)пропановая кислота



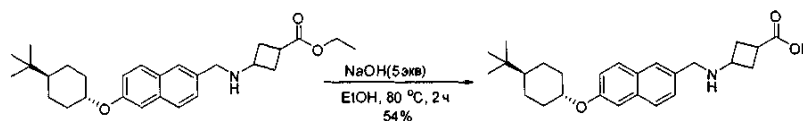
Получение 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2-(гидроксиметил)пропановой кислоты осуществляли так же, как описано для примера 28, с получением титульного соединения 50 мг, белое твердое вещество, выход: 21%. ESI-МС (M+H)⁺: 414,3. ВЭЖХ: 94,23%. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,59 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 4,07-4,05 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,73-3,61 (m, 2H), 3,04-2,83 (AB, 2H), 2,74-2,72 (m, 1H), 2,12-2,09 (m, 2H), 1,79-1,76 (m, 2H), 1,32-1,25 (m, 2H), 1,09-1,01 (m, 3H), 0,85 (s, 9H).

Пример 109: Этил 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)циклобутанкарбоксилат



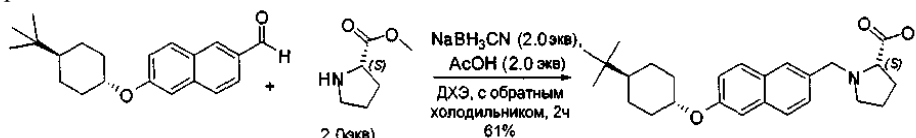
Получение этил 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)циклобутанкарбоксилата осуществляли так же, как описано для примера 27, с получением титульного соединения ESI-МС (M+1)⁺: 438,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,73-7,63 (m, 3H), 7,42-7,37 (m, 1H), 7,15-7,08 (m, 2H), 4,29-4,21 (m, 1H), 4,11 (q, 2H), 3,85 (d, 2H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,75-2,69 (m, 1H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 2H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,92-1,85 (m, 2H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,27-1,15 (m, 5H), 1,14-1,05 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

Пример 110: 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)циклобутанкарбоновая кислота



Получение 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)циклобутанкарбоновой кислоты осуществляли так же, как описано для примера 28, с получением титульного соединения ESI-МС (M+1)⁺: 410,3. ВЭЖХ: 96,18%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,85-7,73 (m, 3H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 4,37-4,28 (m, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,65-3,54 (m, 1H), 2,84-2,77 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 4H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,46-1,33 (m, 2H), 1,30-1,18 (m, 2H), 1,13-1,08 (m, 1H), 0,89 (s, 9H).

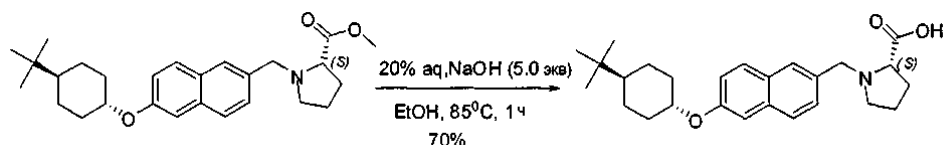
Пример 111: (S)-метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пирролидин-2-карбоксилат



Получение (S)-метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пирролидин-2-карбоксилата осуществляли так же, как описано для примера 27 с получением титульного соединения. ESI-МС (M+1)⁺: 424,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,70-7,64 (m, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,13-7,09

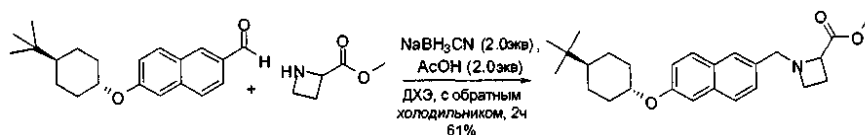
(m, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,06-4,00 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,33-3,31 (m, 1H), 3,11-3,07 (m, 1H), 2,45-2,41 (m, 1H), 2,27 (d, 2H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,01-1,96 (m, 1H), 1,89 (d, 2H), 1,73-1,69 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,23-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Пример 112: (S)-1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пирролидин-2-карбоновая кислота



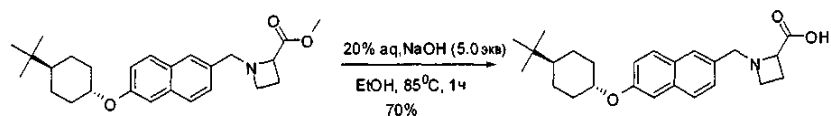
Получение (S)-1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пирролидин-2-карбоновой кислоты осуществляли так же, как описано для примера 28, с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (50 мг, 70%). ESI-МС (M+1)⁺: 410,3. ВЭЖХ: 98,10%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,95 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,69 (d, 1H), 4,46-4,37 (m, 3H), 3,62-3,54 (m, 1H), 3,44-3,40 (m, 1H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,28 (d, 2H), 2,25-2,16 (m, 2H), 2,02-1,98 (m, 1H), 1,93 (d, 2H), 1,46-1,41 (m, 2H), 1,30-1,25 (m, 2H), 1,17-1,13 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

Пример 113: метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-2-карбоксилат



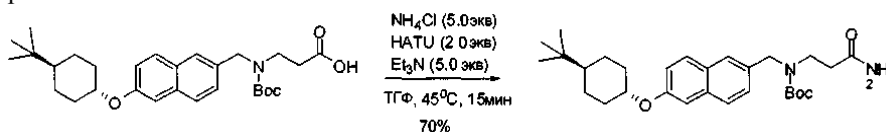
Получение метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-2-карбоксилат осуществляли так же, как описано для примера 27, с получением титульного соединения. ESI-МС (M+1)⁺: 410,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,73-7,66 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,37-4,31 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 1H), 3,73 (d, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,29-3,21 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 4H), 1,92 (d, 2H), 1,45-1,40 (m, 2H), 1,30-1,09 (m, 3H), 0,93 (s, 9H).

Пример 114: 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-2-карбоновая кислота



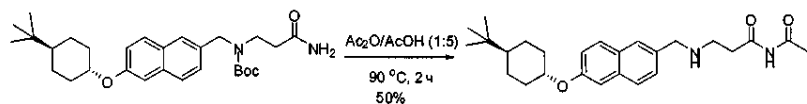
Получение 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-2-карбоновой кислоты осуществляли так же, как описано для примера 28, с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (50 мг, 70%). ESI-МС (M+1)⁺: 396,3. ВЭЖХ: 96,99%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,82 (s, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,14 (d, 2H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,49-4,41 (m, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,06-4,01 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 2,64-2,59 (m, 2H), 2,23 (d, 2H), 1,87 (d, 2H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,22-1,07 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Пример 115: трет-бутил 3-амино-3-оксипропил((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)карбамат



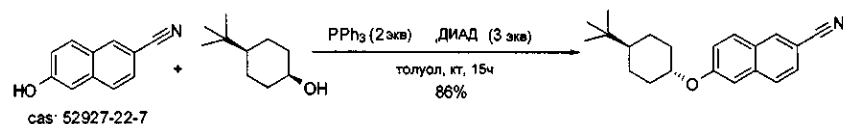
Смесь 3-(трет-бутоксикарбонил((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)пропановой кислоты (483 мг, 1,0 ммоль), NH₄Cl (215 мг, 5,0 ммоль, 5,0 экв.), Et₃N (510 мг, 5,0 ммоль, 5,0 экв.) и 2-(7-аза-1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфата (760 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) в безводном ТГФ (20 мл) перемешивали при 45°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH=20/1) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (337 мг, выход: 70%). ESI-МС (M+H)⁺: 483,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,76 (d, 2H), 7,60 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,30 (t, 2H), 2,30 (t, 2H), 2,19 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,45-1,33 (m, 11H), 1,23-1,16 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

Пример 116: N-ацетил-3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропанамид



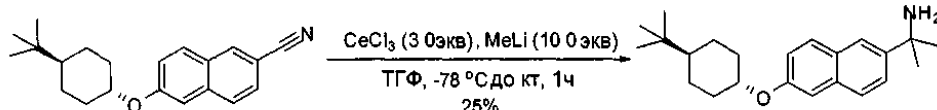
Смесь трет-бутил 3-амино-3-оксипропил((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)карбамата (241 мг, 0,5 ммоль) в As_2O_3 и AcOH (6 мл, 1:5) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($\text{ДХМ}/\text{MeOH} = 15/1$) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (100 мг, выход: 50%). ESI-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 425,3. ВЭЖХ: 94,82%. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,70 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 6,50 (br, 1H), 5,49 (br, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,24-4,30 (m, 1H), 3,71 (t, 2H), 2,57 (t, 2H), 2,27 (d, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,89 (d, 2H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,09-1,20 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

Пример 116: 6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтонитрил



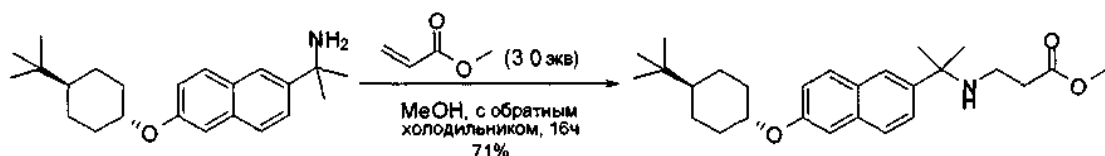
В виалу, в которую загружали 6-гидрокси-2-нафтонитрил (3,38 г, 0,02 моль, 1,0 экв.), цис-4-трет-бутилциклогексанол (6,24 г, 0,04 моль, 2,0 экв.), PPh_3 (10,5 г, 0,04 моль, 2,0 экв.) и толуол (20 мл), добавляли диизопропил азодикарбоксилат (12 мл, 0,06 моль, 3,0 экв.) в атмосфере азота при комнатной температуре и перемешивали в течение 15 ч. Добавляли воду и экстрагировали EtOAc . Органический слой очищали при помощи хроматографии на силикагеле (PE: EA = 10:1) с получением титульного соединения (9,0 г, 86%) в виде светло-желтого твердого вещества. ESI-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 308,0. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 8,12 (s, 1H), 7,78-7,73 (m, 2H), 7,54 (dd, 1H), 7,22 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,33-4,30 (m, 1H), 2,29-2,25 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,48-1,26 (m, 2H), 1,25-1,10 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

Пример 117: 2-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)пропан-2-амин



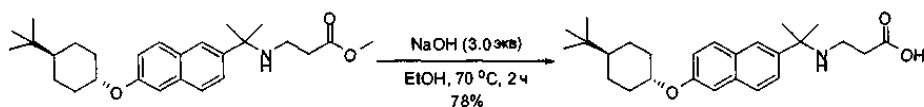
В виалу, в которую загружали 6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтонитрил (500 мг, 1,63 ммоль, 1,0 экв.), SeCl_3 (1,2 г, 4,89 ммоль, 3,0 экв.) и ТГФ (10 мл), добавляли MeLi (1,5 М раствор в диэтоксиметане, 10 мл, 16,3 ммоль, 10,0 экв.) в атмосфере азота при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония и экстрагировали EtOAc . Органический слой очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($\text{ДХМ}/\text{MeOH} = 10:1$) с получением титульного соединения (140 мг, 25%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,84 (s, 1H), 7,72-7,66 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 7,13-7,09 (m, 2H), 4,28-4,23 (m, 1H), 2,29 (b, 2H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,61 (s, 6H), 1,48-1,39 (m, 2H), 1,25-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Пример 118: метил 3-(2-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)пропан-2-иламино)пропановая кислота



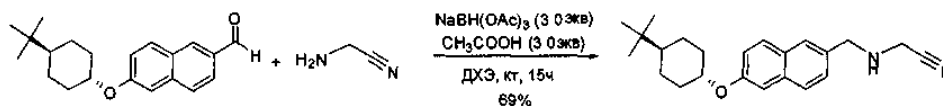
2-(6-((Транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)пропан-2-амин (113 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) и метил акрилат (86 мг, 0,99 ммоль, 3,0 экв.) растворяли в MeOH (2 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 16 ч. Смесь концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле ($\text{ДХМ}/\text{MeOH} = 20:1$) с получением титульного соединения (100 мг, 71%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,73-7,68 (m, 3H), 7,60 (dd, 1H), 7,13-7,16 (m, 2H), 4,26-4,23 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 2,62 (t, 2H), 2,50 (t, 2H), 2,28-2,26 (m, 2H), 1,90-1,87 (m, 2H), 1,58 (s, 6H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,19-1,09 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Пример 119: 3-(2-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)пропан-2-иламино)пропановая кислота



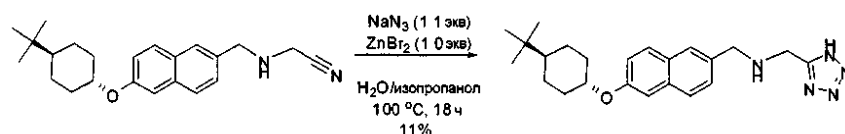
Получение 3-(2-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)пропан-2-иламино)пропановой кислоты осуществляли так, как описано в примере 28, с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (75 мг, 78%). ВЭЖХ: 96,91%. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,97 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,39-4,36 (m, 1H), 2,94 (t, 2H), 2,58 (t, 2H), 2,29-2,27 (m, 2H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,90 (s, 6H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,32-1,13 (m, 3H), 0,92 (s, 9H).

Пример 120: 2-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)ацетонитрил



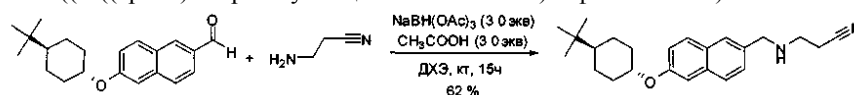
6-((Транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-нафтаальдегид (310 мг, 1 ммоль), 2-аминоацетонитрил (112 мг, 2 ммоль, 2,0 экв.) и уксусную кислоту (180 мг, 3 ммоль, 3,0 экв.) в ДХЭ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем к смеси добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (636 мг, 3 ммоль, 3,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем к смеси добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 до достижения $\text{pH}=8$. Смесь экстрагировали ДХМ (20 мл \times 3). Органический слой концентрировали, и остаток очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем с элюированием ДХМ/ CH_3OH (20/1) с получением продукта - титульного соединения в виде бесцветного масла (240 мг, выход: 69%). ESI-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 351,2. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,70 (dd, 2H), 7,68 (s, 1H), 7,41 (dd, 1H), 7,13 (d, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 4,05 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,26 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,48-1,42 (m, 2H), 1,20-1,09 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Пример 121: N-((1H-тетразол-5-ил)метил)-1-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метанамин



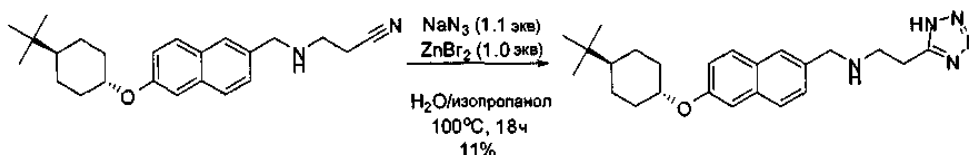
К раствору 2-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)ацетонитрила (240 мг, 0,69 ммоль) в воде и изопропанол (10 мл, 1:5) добавляли NaN_3 (50 мг, 0,76 ммоль, 1,1 экв.) и ZnBr_2 (153 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.), затем кипятили с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 . Смесь экстрагировали ДХМ (20 мл \times 3) и водный слой разрушали при помощи раствора NaClO . Органический слой концентрировали, и остаток представлял собой титульное соединение в виде белого твердого вещества (27 мг, выход: 11%). ESI-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 394,3. ВЭЖХ: 91,15%, ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,82 (s, 1H), 7,79-7,72 (m, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,16 (d, 2H), 4,47-4,31 (m, 5H), 2,26 (d, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,45-1,41 (m, 2H), 1,24-1,09 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

Пример 122: 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаннитрил



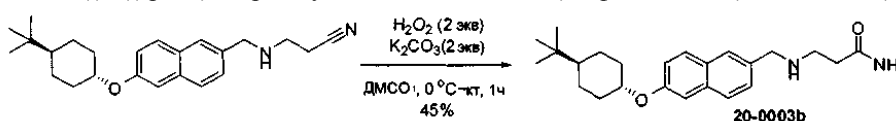
Процедуру осуществляли так же, как описано для 2-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)ацетонитрила (Пример 120) с получением титульного соединения 240 мг, белое твердое вещество (выход: 62%). ESI-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 365,3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,69 (dd, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 7,13 (d, 2H), 4,30-4,23 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,97 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,29 (d, 2H), 1,90 (d, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 1,20-1,12 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

Пример 123: N-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-2-(1H-тетразол-5-ил)этанамин



Процедуру осуществляли так же, как описано для N-((1H-тетразол-5-ил)метил)-1-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метанамина (пример 121) с получением титульного соединения 20 мг, белое твердое вещество (выход: 11%). ESI-МС ($\text{M}+\text{H}^+$): 408,3 ВЭЖХ: 98,66% ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,93 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,61 (t, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,29 (d, 2H), 1,93 (d, 2H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,33-1,11 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

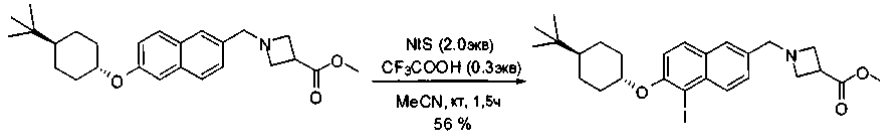
Пример 124: 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропанамид



К раствору 3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропаннитрила (233 мг, 0,64 ммоль) в ДМСО (2 мл) добавляли K_2CO_3 (265 мг, 2 ммоль, 3,0 экв.), смесь затем охлаждали до 0°C , и затем добавляли водный 30% раствор H_2O_2 (0,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 ч и гасили водой (10 мл). Растворитель удаляли при помощи лиофильной сушилки. Неочищенный продукт очищали при помощи флеш-хроматографии с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (111 мг, 45%) (подвижная фаза: MeOH/H₂O: 0-80%). ESI-МС (M+1)⁺: 383,3. ВЭЖХ: 97,84%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,86-7,79 (m, 3H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,21-7,16 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 3H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,71 (t, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,51-1,39 (m, 2H), 1,33-1,20 (m, 2H), 1,17-1,09 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

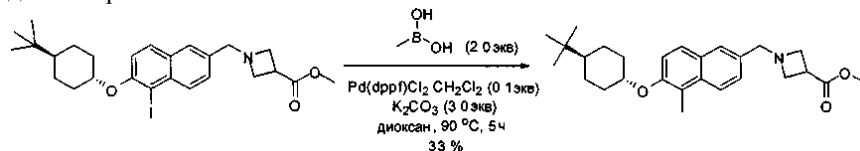
Пример 125: метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-йоднафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат (410 мг, 1 ммоль) и NIS (247 мг, 1,1 ммоль, 2,0 экв.) растворяли в CH₃CN (5 мл). Затем к смеси добавляли по каплям CF₃COOH (35 мг, 0,3 ммоль, 0,3 экв.) при 0°C. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение еще 1,5 ч. Затем смесь экстрагировали EtOAc и органический слой концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием PE/EA (1/1) в качестве элюента с получением продукта - титульного соединения в виде светло-красного твердого вещества (300 мг, 56%). ESI-МС (M+H)⁺: 536,2.

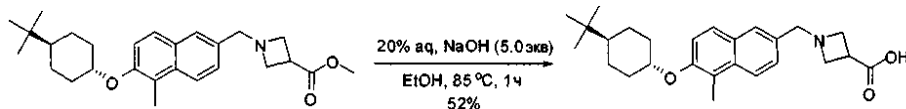
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,19 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 4,34-4,28 (m, 4H), 3,91-3,67 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 2H), 1,90-1,88 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 2H), 1,15-1,12 (m, 3H), 0,89 (s, 9H).

Пример 126: метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-метилнафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



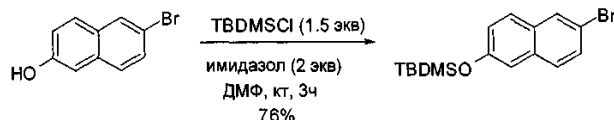
В колбу, в которую загружали соединение метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-йоднафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат (300 мг, 0,56 ммоль), метилбороновую кислоту (66 мг, 1,1 ммоль, 2,0 экв.), 2 М водный раствор K₂CO₃ (5 мл, 3,0 экв.) и комплекс [1,1-бис (дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1) (45 мг, 0,05 ммоль, 0,1 эквив.) пропускали азот. Добавляли 1,4-диоксан (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (PE/EA=1:1) с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (80 мг, 33%). ESI-МС (M+H)⁺: 424,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,88 (d, 1H), 7,64-7,61 (m, 2H), 7,40 (dd, 1H), 7,23 (d, 1H), 4,10-4,08 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,20-2,17 (m, 2H), 1,86-1,83 (m, 2H), 1,48-1,43 (m, 2H), 1,10-1,26 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Пример 127: 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-метилнафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



К раствору метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-метилнафталин-2-ил)азетидин-3-карбоксилата (80 мг, 0,18 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли водный раствор NaOH (2 мл, 20%, 5,0 экв.) при 85°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, pH раствора доводили до 6 при помощи 1М HCl, концентрировали и остаток растворяли в ДХМ, промывали водой, высушивали и концентрировали с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества (40 мг, выход: 52%). ESI-МС (M+H)⁺: 410,3. ВЭЖХ: 97,77% ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 8,04 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,50 (dd, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,34-4,26 (m, 5H), 3,74-3,70 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,21-2,18 (m, 2H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,49-1,44 (m, 2H), 1,23-1,11 (m, 3H), 0,90 (s, 9H).

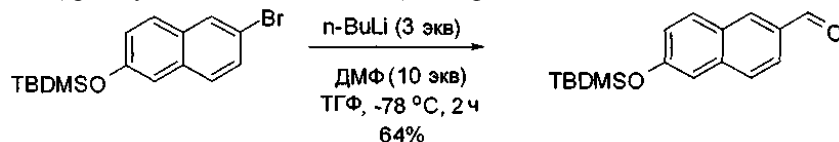
Пример 128: (6-бромнафталин-2-илокси)(трет-бутил)диметилсилан



К раствору соединения 6-бромнафталин-2-ол (10 г, 0,044 моль, 1,0 экв.) и имидазола (6 г, 0,088

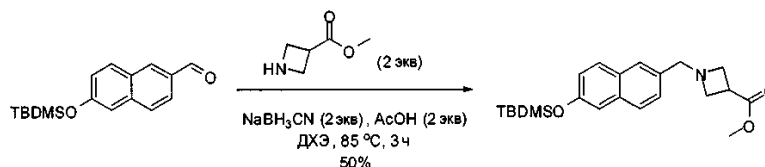
моль, 2,0 экв.) в сухом ДМФ (100 мл) добавляли трет-бутилдиметилсилилхлорид (10г, 0,066 моль, 1,5 экв.) при 0°C. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Затем ДМФ удаляли при пониженном давлении. Смесь экстрагировали этилацетатом и промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (PE:EA = 30:1) с получением титульного соединения в виде желтого твердого вещества (23 г, 76%). ESI-МС (M+H)⁺: 336,9, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,91-7,92 (m, 1H), 7,64-7,46 (m, 3H), 7,15-7,08 (m, 2H), 1,01 (s, 9H), 0,24 (s, 6H).

Пример 129: 6-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-нафталальдегид



К раствору (6-бромнафталин-2-илокси)(трет-бутил)диметилсилана (4 г, 0,01 моль, 1,0 экв.) в сухом ТГФ (30 мл) при -78°C в атмосфере N₂ добавляли n-BuLi (2,5 M, 12 мл, 3,0 экв.) по каплям и перемешивали в течение 30 мин. Затем добавляли ДМФ (7,3 г, 0,1 моль, 10 экв.) и перемешивали в течение еще 1 ч, затем гасили водой, экстрагировали этилацетатом и промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (PE:EA = 20:1) с получением титульного соединения (2,2 г, 64%) в виде желтой жидкости. ESI-МС (M+1)⁺: 287,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 10,10 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,91-7,88 (m, 2H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 1,03 (s, 9H), 0,28 (s, 6H).

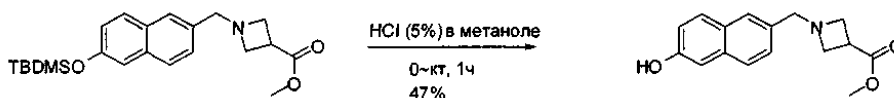
Пример 130: метил 1-((6-(трет-бутилдиметилсилилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



6-(трет-бутилдиметилсилилокси)-2-нафталальдегид (4,0 г, 14 ммоль), AcOH (1,8 г, 28 ммоль) и метил азетидин-3-карбоксилат (3,2 г, 28 ммоль, 2,0 эквив.) в дихлорэтилене (30 мл) перемешивали при 85°C в течение 1 ч. Затем к смеси добавляли NaBH₃CN (1,8 г, 28 ммоль, 2,0 экв.) при 50°C и перемешивали в течение 2 ч при 85°C. Реакционную смесь гасили водой, экстрагировали ДХМ и промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 40:1) с получением титульного соединения (2,7 г, 50%) в виде желтого масла. ESI-МС (M+1)⁺: 386,2.

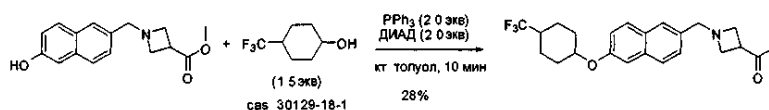
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,72-7,68 (m, 3H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,81-3,76 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,50-3,44 (m, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,25 (s, 6H).

Пример 131: метил 1-((6-гидроксинафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



К раствору метил 1-((6-(трет-бутилдиметилсилилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (4,5 г, 11,7 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0°C добавляли концентрированную HCl (5 мл) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь затем нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃ и испаряли большую часть растворителя, экстрагировали ДХМ и промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 40:1), экстрагировали ДХМ и промывали соевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле (ДХМ: MeOH = 40:1) с получением титульного соединения (1,5 г, 47%) в виде серого твердого вещества. ESI-МС (M+1)⁺: 272,0. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 8,14 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,09-7,04 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,63-3,59 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H).

Пример 132: метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат

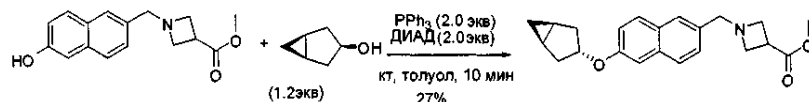


В виалу добавляли метил 1-((6-гидроксинафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат (271 мг, 1,0

ммоль), 4-(трифторметил) циклогексанол (252 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.), PPh_3 (524 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) и толуол (0,8 мл) в атмосфере N_2 азота. При перемешивании добавляли диизопропил азodicарбоксилат (404 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) в реакционную смесь быстро при комнатной температуре и перемешивали в течение 10 мин. Реакционную смесь затем очищали при помощи хроматографии на силикагеле (PE: EA = 5:1) с получением титульного соединения (114 мг, 28%) в виде светло-желтого масла. ESI-MC ($M+1$)⁺: 408,2.

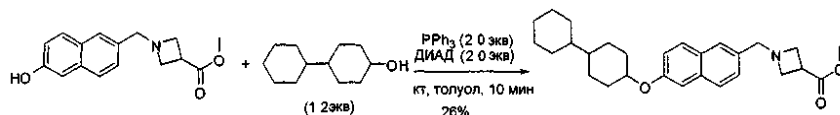
¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,76 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,86-4,76 (m, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 3H), 2,33-2,22 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 1,82-1,67 (m, 6H).

Пример 133: метил 1-((6-((1R,3S,5S)-бицикло[3,1,0]гексан-3-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (пример 132). 100 мг, светло-желтое масло, выход: 27% ESI-MC ($M+1$)⁺: 351,2, ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,72 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,16 (d, 1H), 7,08 (dd, 1H), 4,67-4,61 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,55 (t, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 2,45 (q, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,44-1,40 (m, 2H), 0,51-0,48 (m, 1H), 0,20 (q, 1H).

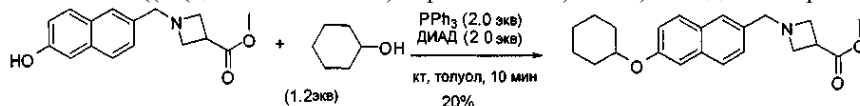
Пример 134: метил 1-((6-(би(циклогексан)-4-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (пример 132). 100 мг, светло-желтое масло, выход: 26% ESI-MC ($M+1$)⁺: 435,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,76-7,70 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,10 (dd, 1H), 4,33-4,39 (m, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,57 (t, 2H), 3,46 (t, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 2,26 (d, 2H), 1,89-1,40 (m, 9H), 1,30-1,09 (m, 9H).

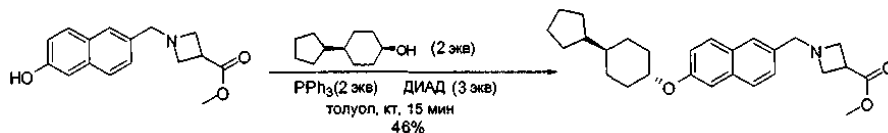
Пример 135: метил 1-((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (пример 132). 100 мг, светло-желтое масло, выход: 20%. ESI-MC ($M+1$)⁺: 354,2.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,71-7,63 (m, 3H), 7,37 (dd, 1H), 7,13 (dd, 2H), 5,01-4,95 (m, 2H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,78-3,76 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,63-3,61 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 2H), 2,07 (d, 2H), 1,82 (d, 2H), 1,60-1,54 (m, 3H), 1,43-1,37 (m, 3H).

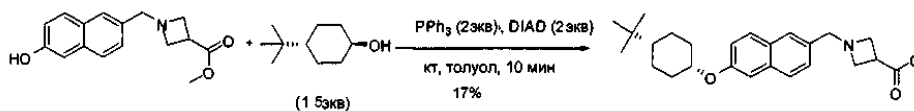
Пример 136: метил 1-((6-((транс)-4-циклопентилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (пример 132). 217 мг, светло-желтое масло, выход: 46%. ESI-MC ($M+1$)⁺: 422,3.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 7,73-7,59 (m, 3H), 7,38-7,31 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 4,32-4,22 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,57-3,56 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 3H), 2,26-2,17 (m, 2H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,83-1,71 (m, 2H), 1,68-1,39 (m, 12H).

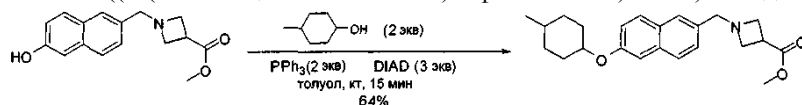
Пример 137: метил 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (пример 132). 67 мг, светло-желтое масло, выход: 17%. ESI-МС (M+1)⁺: 410,3.

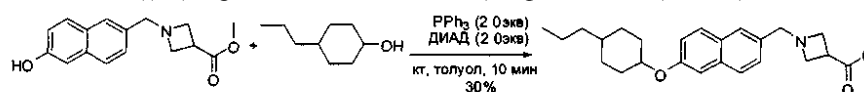
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,72-7,65 (m, 3H), 7,38 (d, 1H), 7,16 (dd, 2H), 4,68-6,66 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,66-3,64 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 3H), 2,18 (d, 2H), 1,59-1,49 (m, 7H), 0,89 (s, 9H)

Пример 138: метил 1-((6-(4-метилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (пример 132). 216 мг, светло-желтое масло, выход: 64%. ESI-МС (M+1)⁺: 368,2. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,74-7,61 (m, 3H), 7,38-7,32 (m, 1H), 7,18-7,08 (m, 2H), 4,66-4,24 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,62-3,52 (m, 2H), 3,43-3,31 (m, 3H), 2,23-2,01 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,54-1,38 (m, 5H), 0,99-0,90 (m, 3H).

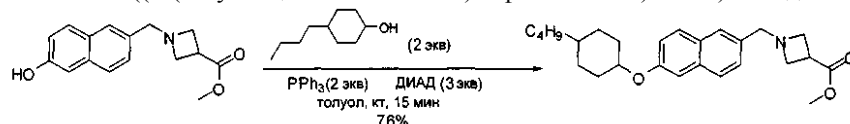
Пример 139: метил 1-((6-(4-пропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (пример 132). ESI-МС (M+1)⁺: 396,3.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,72-7,66 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,16-7,12 (m, 2H), 4,76-4,66 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 5H), 3,59-3,52 (m, 2H), 3,40-3,33 (m, 3H), 2,25-1,85 (m, 2H), 1,60-1,55 (m, 1H), 0,90 (t, 3H).

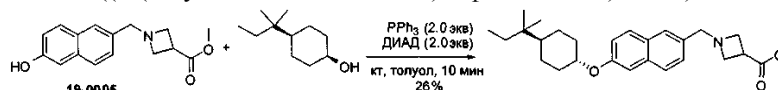
Пример 140: метил 1-((6-(4-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (пример 132). 292 мг, светло-желтое масло, выход: 76%. ESI-МС (M+1)⁺: 410,3.

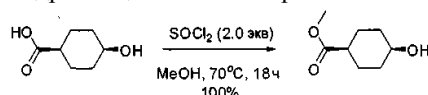
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 7,73-7,60 (m, 3H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,18-7,09 (m, 2H), 4,67-4,20 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,42-3,33 (m, 3H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,61-1,37 (m, 6H), 1,17-0,98 (m, 5H), 0,93-0,80 (m, 3H).

Пример 141: метил 1-((6-(4-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (пример 132). ESI-МС (M+1)⁺: 424,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,73-7,64 (m, 3H), 7,34 (dd, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 3,76-3,66 (m, 5H), 3,55-3,32 (m, 5H), 2,28-2,25 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 7H), 0,91-0,81 (m, 9H).

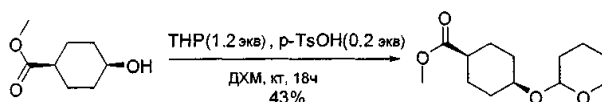
Пример 142: (транс)-метил 4-гидроксициклогексанкарбоксилат



К раствору (транс)-4-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (4,32 г, 30 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли SOCl₂ (7,08 г, 60 ммоль, 2,0 экв.) по каплям при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч и растворитель удаляли в вакууме с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (4,74 г, выход: 100%).

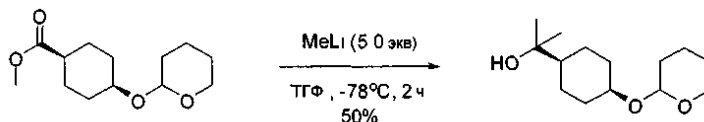
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 4,33 (br, 1H), 3,68-3,60 (m, 1H), 3,57 (s, 3H), 2,37-2,31 (m, 1H), 1,82-1,74 (m, 2H), 1,53-1,45 (m, 6H).

Пример 143: (транс)-метил 4-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклогексанкарбоксилат



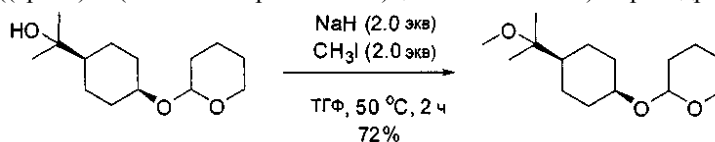
К раствору (транс)-метил 4-гидроxicиклогексанкарбоксилат (4,74 г, 30 ммоль) и THP (3,06 г, 3,6 ммоль, 1,2 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли *p*-TsOH (1,18 г, 6 ммоль, 0,2 экв.) медленно при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали на силикагеле (EA/PE = 1:20) с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (3,12 г, выход: 43%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,68 (t, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,51-3,46 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 4H), 1,76-1,51 (m, 10H).

Пример 144: 2-((транс)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклогексил)пропан-2-ол



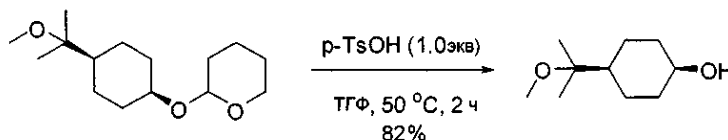
К раствору (транс)-метил 4-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклогексанкарбоксилата (3,12 г, 13 ммоль) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли MeLi (65 мл, 1 М, 5,0 экв.) при -78°C , затем смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EA (30 мл \times 3), высушивали и концентрировали. Остаток очищали на силикагеле (EA/PE = 1:10) с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (1,56 г, выход: 50%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,65 (t, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 1H), 2,05-1,84 (m, 3H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,59-1,53 (m, 7H), 1,35-1,31 (m, 4H), 1,17 (d, 6H).

Пример 145: 2-((транс)-4-(2-метоксипропан-2-ил)циклогексилокси)тетрагидро-2H-пиран



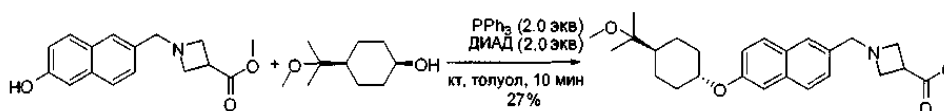
К раствору 2-((транс)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)циклогексил)пропан-2-ола (1,56 г, 6,5 ммоль) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли NaH (300 мг, 13 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре и затем добавляли одной порцией CH_3I (1,96 г, 13 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали EA (30 мл \times 3), высушивали и концентрировали с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (1,2 г, выход: 72%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,64 (t, 1H), 3,93-3,89 (m, 2H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,97-1,85 (m, 3H), 1,70-1,67 (m, 1H), 1,58-1,43 (m, 9H), 1,34-1,27 (m, 2H), 1,09 (d, 6H).

Пример 146: (транс)-4-(2-метоксипропан-2-ил)циклогексанол



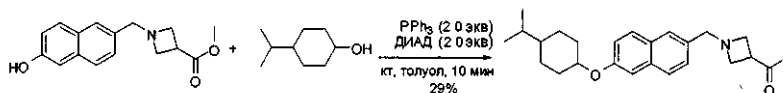
К раствору 2-((транс)-4-(2-метоксипропан-2-ил)циклогексилокси)тетрагидро-2H-пирана (1,2 г, 4,7 ммоль) в MeOH (10 мл) медленно добавляли *p*-TsOH (8,9 г, 4,7 ммоль, 1,0 экв.) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали на силикагеле (EA/PE = 1:3) с получением титульного соединения в виде бесцветного масла (660 мг, выход: 82%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,07-4,05 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 1,87-1,82 (m, 2H), 1,55-1,38 (m, 7H), 1,10 (s, 6H).

Пример 147: метил 1-((6-((транс)-4-(2-метоксипропан-2-ил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



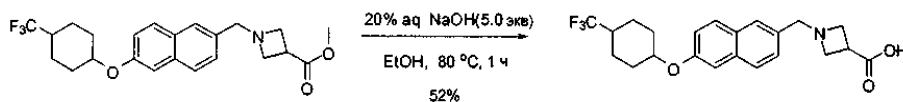
Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата. ESI-MC ($M+1$) $^+$: 426,3. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,80-7,75 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,32-4,26 (m, 1H), 3,73-3,68 (m, 10H), 3,20 (s, 3H), 2,30-2,28 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,48-1,42 (m, 3H), 1,12 (s, 6H).

Пример 148: метил 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата. ESI-МС (M+1)⁺: 396,3. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,73-7,64 (m, 3H), 7,38 (dd, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 4,29-4,25 (m, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,73-3,67 (m, 5H), 3,45-3,39 (m, 3H), 2,30-2,10 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 1,52-1,43 (m, 4H), 1,27-1,15 (m, 2H), 0,90 (d, 6H).

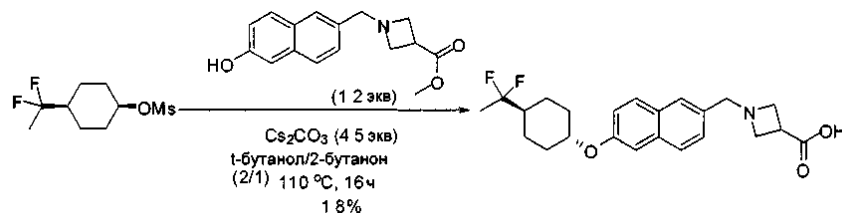
Пример 149: 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



К раствору метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль) в EtOH (15 мл) добавляли водный раствор NaOH (3 мл, 20%, 5,0 экв.) и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Затем реакцию охлаждали до 0 °C, pH раствора доводили до 6 при помощи 1M HCl, концентрировали и остаток растворяли в ДХМ, промывали водой, высушивали и концентрировали с получением титульного соединения в виде светло-желтого твердого вещества (50 мг, выход: 52%). ESI-МС (M+1)⁺: 408,2 ВЭЖХ: 94,97%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,77 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,16 (dd, 1H), 4,80-4,71 (m, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,09 (t, 2H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,41 (br, 1H), 2,07 (d, 2H), 1,80-1,60 (m, 6H).

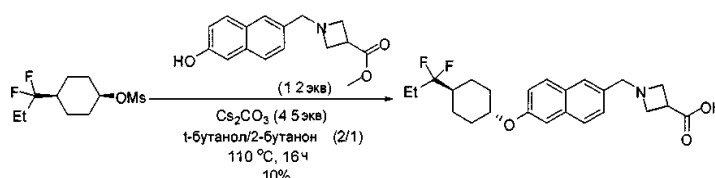
Пример 150: 1-((6-((транс)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



(Транс)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексил метансульфонат (WO 2010051030) (0,98 ммоль, 236 мг, 1,0 экв.), метил 1-((6-гидрокси-2-нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоксилат (1,17 ммоль, 317 мг, 1,2 ммоль) и Cs₂CO₃ (4,41 ммоль, 1,4 г, 4,5 экв.) растворяли в трет-бутаноле (4 мл) и 2-бутаноне (2 мл). Смесь перемешивали при 110 °C в течение 16 ч. 1 М водный раствор HCl добавляли к смеси для регулирования pH=6. Затем смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой очищали при помощи хроматографии на колонке с силикагелем с использованием ДХМ/CH₃OH (10/1) в качестве элюента с получением продукта (7 мг, 1,8%) в виде белого твердого вещества. ESI-МС (M+1)⁺: 404,1. ВЭЖХ: 89,46%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,89 (s, 1H), 7,86-7,81 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,43-4,41 (m, 1H), 4,21 (d, 4H), 3,45-3,41 (m, 1H), 2,32-2,30 (m, 2H), 2,02-1,99 (m, 2H), 1,64-1,54 (m, 3H), 1,51-1,45 (m, 3H), 1,36-1,28 (m, 2H).

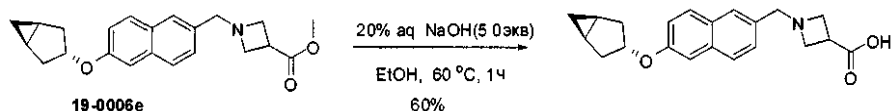
Пример 151: 1-((6-((транс)-4-(1,1-дифторпропил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для 1-((6-((транс)-4-(1,1-дифторэтил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты (пример 150). 22 мг, светло-желтое твердое вещество, выход: 10%. ESI-МС (M+1)⁺: 418,1, ВЭЖХ: 93,94%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,91 (s, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,46 (dd, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,44-4,40 (m, 1H), 4,34 (d, 4H), 3,74-3,69 (m, 1H), 2,32-2,30 (m, 2H), 1,98-1,85 (m, 5H), 1,51-1,46 (m, 4H), 1,02 (t, 3H).

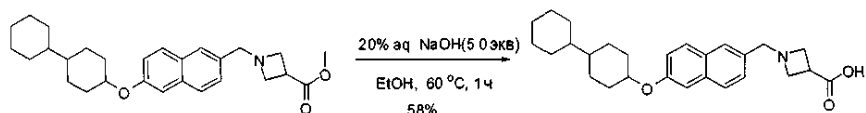
Пример 152: 1-((6-((1R,3S,5S)-бицикло[3,1,0]гексан-3-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 50 мг, светло-желтое твердое вещество, выход: 60%. ESI-МС ($M+1$)⁺: 338,2. ВЭЖХ: 97,96%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 7,85 (s, 1H), 7,80-7,78 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,65-4,58 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,21-4,15 (m, 4H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,48 (q, 2H), 2,04-1,98 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 2H), 0,56-0,53 (m, 1H), 0,17-0,15 (m, 1H).

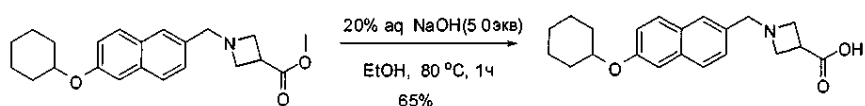
Пример 153: 1-((6-(би(циклогексан)-4-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 50 мг, светло-желтое твердое вещество, выход: 58%. ESI-МС ($M+1$)⁺: 422,3 ВЭЖХ: 93,30%.

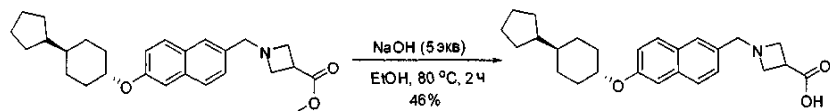
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 7,81-7,77 (m, 3H), 7,41 (d, 1H), 7,20 (s, 2H), 4,75-4,72 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,16-4,14 (m, 2H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 1H), 2,27 (d, 2H), 1,91-1,46 (m, 9H), 1,30-1,02 (m, 9H).

Пример 154: 1-((6-(циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 50 мг, светло-желтое твердое вещество, выход: 65%. ESI-МС ($M+1$)⁺: 340,2 ВЭЖХ: 95,48%. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 7,76-7,73 (m, 3H), 7,39 (d, 1H), 7,16 (dd, 2H), 4,45-4,40 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 3,97 (br, 4H), 3,37-3,32 (m, 1H), 2,04 (dd, 2H), 1,83 (dd, 2H), 1,63-1,48 (m, 3H), 1,46-1,33 (m, 3H).

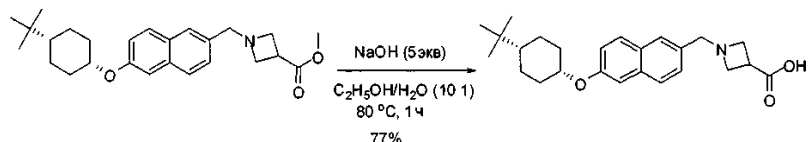
Пример 155: 1-((6-((транс)-4-циклопентилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 78 мг, светло-желтое твердое вещество, выход: 46%. ESI-МС ($M+1$)⁺: 408,3 ВЭЖХ: 98,97%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 7,89 (s, 1H), 7,83 (dd, 2H), 7,44 (dd, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,18 (dd, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,42-4,37 (m, 1H), 4,33-4,31 (m, 4H), 3,72-3,64 (m, 1H), 2,21 (dd, 2H), 1,95 (dd, 2H), 1,83-1,78 (m, 2H), 1,65-1,42 (m, 7H), 1,22-1,14 (m, 5H).

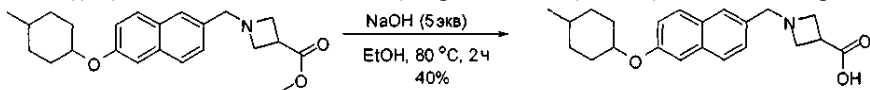
Пример 156: 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 27 мг, светло-желтое твердое вещество, выход: 77%. ESI-МС ($M+1$)⁺: 396,3 ВЭЖХ: 100%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : 7,90 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,45 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,24 (dd, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,22-4,20 (m, 4H), 3,45-3,40 (m, 1H), 2,20 (d, 2H), 1,65-1,49 (m, 6H), 1,20-1,14 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

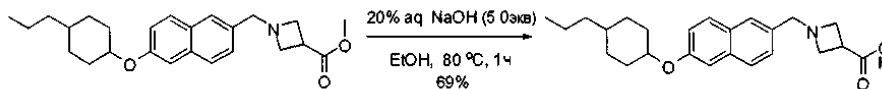
Пример 157: 1-((6-(4-метилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 83 мг, светло-желтое твердое вещество, выход: 40%. ESI-МС (M+1)⁺: 354,2 ВЭЖХ: 96,69%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,87 (s, 1H), 7,81 (dd, 2H), 7,43 (dd, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,73-4,69 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,35-4,30 (m, 4H), 3,71-3,64 (m, 1H), 2,02-1,98 (m, 2H), 1,83-1,38 (m, 7H), 0,94 (d, 3H).

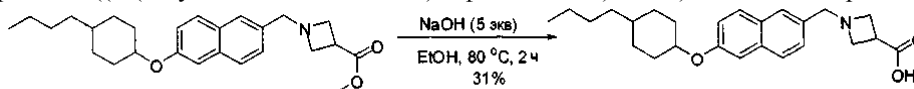
Пример 158: 1-((6-(4-пропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 65 мг, выход: 69% ESI-МС (M+1)⁺: 382,2 ВЭЖХ: 96,32%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,85-7,78 (m, 3H), 7,43 (dd, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 4,75-4,71 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,12-4,10 (m, 4H), 3,41-3,36 (m, 1H), 2,23-1,86 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 3H), 1,46-1,24 (m, 8H), 0,93 (t, 3H).

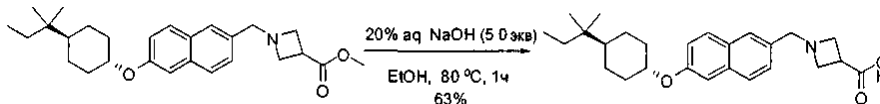
Пример 159: 1-((6-(4-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 60 мг, светло-желтое твердое вещество, выход: 31%. ESI-МС (M+1)⁺: 396,3 ВЭЖХ: 98,15%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,94 (s, 1H), 7,85 (dd, 2H), 7,53 (dd, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,20 (dd, 1H), 4,76-4,74 (m, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,15-4,13 (m, 4H), 3,66-3,60 (m, 1H), 2,16 (d, 1H), 1,95 (d, 1H), 1,82 (d, 1H), 1,64-1,11 (m, 12H), 0,90 (t, 3H).

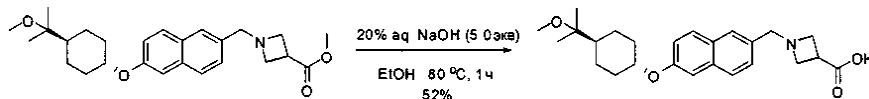
Пример 160: 1-((6-((транс)-4-трет-пентилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 50 мг, выход: 63% ESI-МС (M+1)⁺: 410,3 ВЭЖХ: 93,22%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,91-7,82 (m, 3H), 7,46 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,39-4,34 (m, 5H), 3,74-3,70 (m, 1H), 2,30-2,27 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,45-1,26 (m, 7H), 0,85-0,88 (m, 9H).

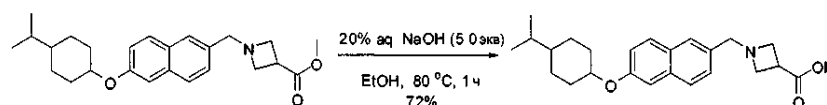
Пример 161: 1-((6-((транс)-4-(2-метоксипропан-2-ил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 60 мг, выход: 52% SI-МС (M+1)⁺: 412,2; Преп-ТСХ: 92,12%.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ: 7,80-7,75 (m, 3H), 7,37 (d, 1H), 7,17-7,14 (m, 2H), 4,36-4,30 (m, 3H), 4,13-4,07 (m, 4H), 3,36-3,31 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,59-1,10 (m, 3H), 1,31-1,21 (m, 2H), 1,14 (s, 6H).

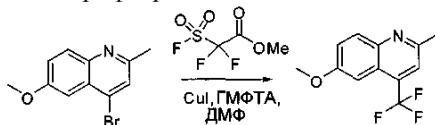
Пример 162: 1-((6-(4-изопропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота



Получение титульного соединения осуществляли так же, как описано для метил 1-((6-(4-(трифторметил)циклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты. 0 мг, выход: 72% SI-МС (M+1)⁺: 382,2 Преп-ТСХ: 92,20%.

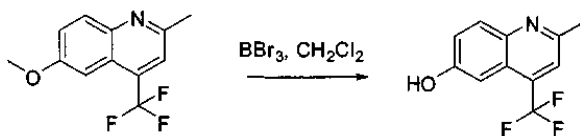
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,83-7,76 (m, 3H), 7,40 (dd, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 4,39-4,34 (m, 3H), 4,16-4,11 (m, 4H), 4,38-4,34 (m, 1H), 2,26-2,10 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 1H), 1,61-1,43 (m, 5H), 1,22-1,16 (m, 2H), 0,94-0,90 (m, 6H).

Пример 163: 6-метокси-2-метил-4-трифторметилхинолин



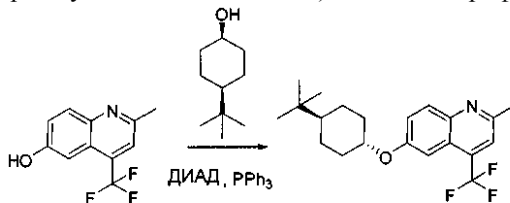
Раствор 4-бром-6-метокси-2-метилхинолина (0,202 г, 0,801 ммоль), гексаметилфосфорамида (697 мкл, 3,97 ммоль) в N,N -диметилформамиде (4,30 мл) дегазировали путем перемешивания в вакууме и замещения вакуума аргонem (4 раза). К раствору добавляли йодид меди(I) (263 мг, 1,38 ммоль) и метил фторсульфонилдифторацетат (520 мкл, 3,97 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 2 ч и при 55°C , затем при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь испаряли, затем добавляли метиленхлоридом. Добавляли силикагель и растворитель удаляли. Вещество очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-50% этилацетата в гексане в качестве элюента ($R_f=0,78$ в 1:1 этилацетат/гексан) с получением продукта с 40,5 мг выходом (21%). ESI-MC(M+H $^+$): 242,10.

Пример 164: 2-метил-4-трифторметилхинолин-6-ол



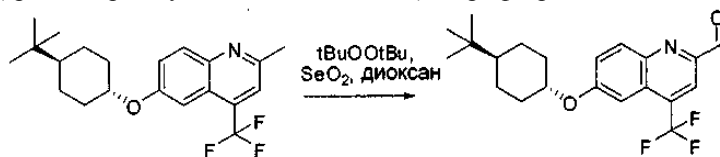
6-Метокси-2-метил-4-трифторметилхинолин (0,894 г, 3,71 ммоль) растворяли в метиленхлориде (60 мл), и охлаждали до -78°C . Затем по каплям добавляли раствор 1,0 М трибромид бора в метиленхлориде (11,0 мл, 11,0 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали до 23°C . Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 22 ч при комнатной температуре. После охлаждения на ледяной бане, при перемешивании добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали метиленхлоридом и этилацетатом. Органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и испаряли. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-15% метанола в метиленхлориде с получением продукта ($R_f=0,49$ в 10% метаноле в метиленхлориде) с выходом 771 мг (92%). ESI-MC(M+H $^+$): 228,10.

Пример 165: 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-метил-4-трифторметилхинолин



2-Метил-4-трифторметилхинолин-6-ол (0,771 г, 0,00339 моль), цис-4-трет-бутилциклогексанол (0,8570 г, 0,005484 моль) и трифенилфосфин (1,423 г, 0,005425 моль) помещали в колбу и растворяли в толуоле (25 мл). Для реакции Мицунобу некоторых аналогов ТГФ заменяли толуолом в качестве растворителя. Затем по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (1,137 мл, 0,005430 моль). Через 3 ч перемешивания при комнатной температуре реакцию испаряли до сухого остатка. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-30% этилацетата в гексане в качестве элюента ($R_f=0,38$ в 3:1 гексан/этилацетат). Выделенное вещество представляло собой 0,739 г продукта (60%). ESI-MC(M+H $^+$): 366,20.

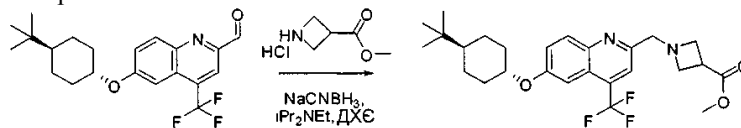
Пример 166: 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-карбальдегид



Ди-трет-бутил пероксид (0,186 мл, 1,01 ммоль) добавляли к суспензии диоксида селена (0,252 г, 2,27 ммоль) в 1,4-диоксане (6,0 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-2-метил-4-трифторметилхинолин (0,366 г, 1,00 ммоль) добавляли в виде раствора в 1,4-диоксане (2,0 мл). Смесь герметично закрывали и нагревали при 50°C в течение 20 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и промывали диоксаном. Растворитель испаряли и остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием 0-20% этилацетата в гексане в качестве элюента. Выделенное

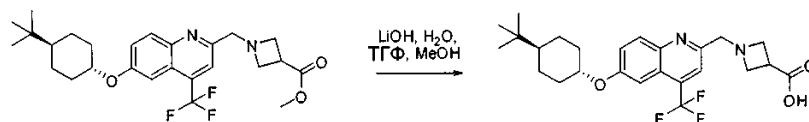
вещество представляло собой ($R_f=0,70$ в 3:1 гексан/этилацетат) продукт (212 мг, 56%). ESI-MC(M+H⁺): 380,20.

Пример 167: метиловый эфир 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты



N,N-диизопропилэтиламин (39 мкл, 0,22 ммоль) добавляли к раствору 6-(4-транс-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-карбальдегида (61 мг, 0,16 ммоль) и гидрохлоридной соли метилового эфира азетидин-3-карбоновой кислоты (34 мг, 0,22 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2,50 мл) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли натрий триацетоксиборгидрид (54 мг, 0,25 ммоль) и продолжали перемешивание. Через 1,5 ч реакционную смесь разбавляли в метиленхлориде и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу высушивали над сульфатом магния, фильтровали, испаряли и очищали при помощи флеш-хроматографии (0-5% метанол в метиленхлориде) с получением продукта ($R_f=0,30$ в 5% метанол/метиленхлорид) с выходом 65,8 мг (86%). ESI-MC(M+H⁺): 479,30.

Пример 168: 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновая кислота



2 М гидроксида лития, моногидрата в воде (0,500 мл, 1,00 ммоль) добавляли к раствору метилового эфира 1-[6-(4-транс-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты (0,0658 г, 0,137 ммоль) в тетрагидрофуране (0,500 мл) и метаноле (0,500 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч растворитель концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метиленхлориде и обрабатывали 1,00 М хлороводорода в воде (1,00 мл). Органические фазы высушивали сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Очистка при помощи препаративной ВЭЖХ привела к получению продукта с выходом 37,0 мг (39 %) в виде соли бистрифторацетата. ESI-MC(M+H⁺): 465,3; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг 8,16 (d, J = 9,29 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,51, 9,29 Гц, 1H), 7,39 (br. s., 1H), 4,90 (s, 2H), 4,35 - 4,44 (m, 1H), 3,83 (t, J = 7,78 Гц, 1H), 2,29 (d, J = 10,79 Гц, 2H), 1,89 - 2,00 (m, 2H), 1,42 - 1,56 (m, 2H), 1,08 - 1,34 (m, 3H), 0,94 (s, 9H). 1,6 ТФУК на молекулу.

Пример 169: 3-{[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-илметил]-амино}пропионовая кислота

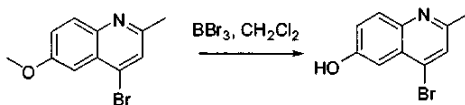
Синтезировали аналогично 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоте (пример 168) с использованием соответствующего амина. ESI-MC(M+H⁺): 453,2; ¹H ЯМР (400 МГц, метанола) Сдвиг 8,15 (d, J = 9,29 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,56 (dd, J = 2,26, 9,29 Гц, 1H), 7,38 (br. s., 1H), 4,65 (s, 2H), 4,28 - 4,45 (m, 1H), 3,48 (t, J = 6,65 Гц, 2H), 2,88 (t, J = 6,78 Гц, 2H), 2,27 (d, J = 10,79 Гц, 2H), 1,74 - 2,03 (m, 2H), 1,38-1,54 (m, 2H), 1,18 - 1,32 (m, 2H), 1,04 - 1,18 (m, 1H), 0,79 - 0,94 (m, 9H). 1,6 ТФУК на молекулу.

Пример 170: 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота

Синтезировали аналогично 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоте (пример 168) с использованием соответствующего амина. ESI-MC(M+H⁺): 479,2;

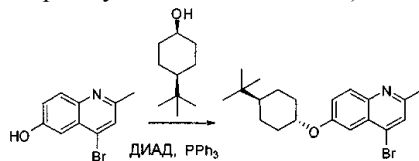
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг 8,17 (d, J = 9,29 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 2,38, 9,41 Гц, 1H), 7,39 (br. s., 1H), 4,85 (br. s., 2H), 4,32-4,44 (m, 1H), 3,39-3,53 (m, 1H), 2,51 (br. s., 1H), 2,41 (br. s., 1H), 2,27 (d, J = 10,79 Гц, 2H), 1,86-1,99 (m, 2H), 1,34-1,55 (m, 2H), 1,19-1,34 (m, 2H), 1,03-1,19 (m, 1H), 0,91 (s, 9H). 1,3 ТФУК на молекулу.

Пример 171: 4-Бром-2-метилхинолин-6-ол



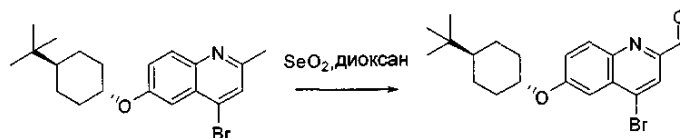
Синтезировали аналогично 2-метил-4-трифторметилхинолин-6-олу с использованием 4-бром-6-метокси-2-метилхинолина в качестве исходного вещества. ESI-MC(M+H⁺): 238,00/240,00.

Пример 172: 4-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-метилхинолин



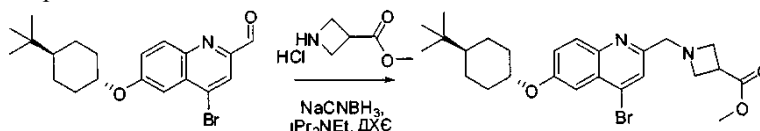
Синтезировали аналогично 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-метил-4-трифтомметилхинолину с использованием 4-бром-2-метилхинолин-6-ола в качестве исходного вещества. ESI-МС(M+H⁺): 378,1.

Пример 173: 4-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-карбальдегид



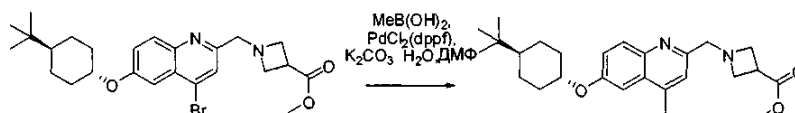
К суспензии диоксида селена (0,333 г, 3,00 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) добавляли раствор 4-бром-6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-2-метилхинолина (0,469 г, 1,25 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл). Смесь герметично закрывали и нагревали при 50°C на масляной бане. Через 4 дня реакционную смесь фильтровали через целит и промывали диоксаном. Растворитель испаряли, и остаток очищали на колонке с силикагелем с использованием 0-25% этилацетата в гексане в качестве элюента. Выделенное вещество представляло собой продукт (Rf=0,68 в 3:1 гексан/этилацетат) с выходом 362 мг, 74%. ESI (M+H⁺): 390,10/392,10.

Пример 174: метиловый эфир 1-[4-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты



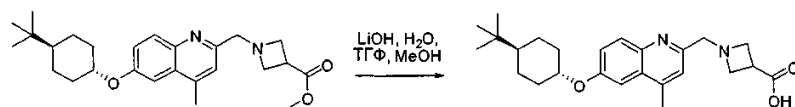
Синтезировали аналогично метиловому эфиру 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифтомметилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты с использованием 4-бром-6-(транс-4-трет-бутил-циклогексилокси)хинолин-2-карбальдегида в качестве исходного вещества. ESI-МС (M+H⁺): 489,20/491,20.

Пример 175: метиловый эфир 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты



Смесь метилового эфира 1-[4-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,204 ммоль), метилбороновой кислоты (39 мг, 0,65 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1) (17 мг, 0,021 ммоль), 2 М карбоната калия в воде (0,306 мл, 0,613 ммоль) и N,N-диметилформамида (2,5 мл) добавляли в вials на 40 мл, оснащенную магнитной мешалкой. Вialsу дегазировали путем перемешивания в потоке Ag. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в атмосфере Ag в течение 3 дней. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали сульфатом натрия, фильтровали и испаряли. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% метанола в метиленхлориде в качестве элюента (Rf=0,44 в 10% метанол/метиленхлорид). Соответствующие фракции соединяли и испаряли. Продукт дополнительно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением продукта с выходом 33 мг (25%) в виде бис-ТФУК соли. ESI-МС(M+H⁺): 425,30.

Пример 176: 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновая кислота



Синтезировали аналогично 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифтомметилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоте с использованием метилового эфира 1-[6-(транс-4-трет-бутил-циклогексилокси)-4-метилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты в качестве исходного ве-

щества. ESI-MC(M+H⁺): 411,30.

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг 7,97 (d, J = 9,29 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 2,64, 9,16 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 2,51 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,45-4,59 (m, 4H), 4,36-4,45 (m, 1H), 3,71-3,86 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 2,28 (d, J = 11,29 Гц, 2H), 1,92 (d, J = 10,79 Гц, 2H), 1,37-1,52 (m, 2H), 1,19-1,36 (m, 2H), 1,06-1,19 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Пример 177: 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метилхинолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота

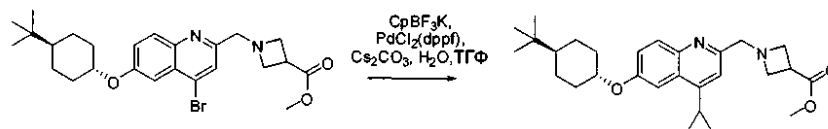
Синтезировали аналогично 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоте с использованием соответствующего амина. ESI-MC(M+H⁺): 425,3; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг 8,00 (d, J=9,29 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=2,51, 9,29 Гц, 1H), 7,38 (d, J=2,51 Гц, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,63-4,76 (m, 2H), 4,36-4,49 (m, 1H), 3,68-3,90 (m, 2H), 3,54-3,68 (m, 2H), 3,37-3,51 (m, 1H), 2,71 (s, 3H), 2,45-2,57 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,29 (d, J = 10,54 Гц, 2H), 1,87-1,98 (m, 2H), 1,37-1,53 (m, 2H), 1,20-1,37 (m, 2H), 1,07-1,20 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Пример 178: 3-{[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метилхинолин-2-илметил]амино} пропаноновая кислота

Синтезировали аналогично 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метилхинолин-2-илметил]-азетидин-3-карбоновая кислота с использованием соответствующего амина. ESI-MC(M+H⁺): 399,3;

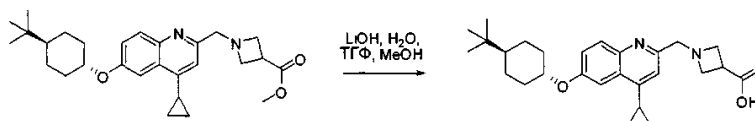
¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) Сдвиг 7,88 (d, J=9,06 Гц, 1H), 7,26-7,35 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,27-4,38 (m, 1H), 3,31-3,38 (m, 2H), 2,77 (t, J=6,61 Гц, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,19 (d, J=9,44 Гц, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 1,28-1,43 (m, 2H), 1,10-1,26 (m, 2H), 0,97-1,10 (m, 1H), 0,83 (s, 9H).

Пример 179: метиловый эфир 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-циклопропилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты



Метиловый эфир 1-[4-бром-6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,000204 моль), калиевая соль циклопропил трифторборат (0,050 г, 0,00034 моль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (1:1) (0,019 г, 0,000023 моль), карбонат цезия (0,215 г, 0,000660 моль), тетрагидрофуран (2,50 мл) и воду (0,25 мл) добавляли в вialу на 40 мл, оснащенную магнитной мешалкой. Вialу дегазировали путем перемешивания в потоке Ar. Реакцию перемешивали в атмосфере Ar в течение 3 дней при 80°C. Реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали сульфатом натрия, фильтровали и испаряли. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием 0-10% метанола в ДХМ в качестве элюента (R_f=0,44 в 10% метанол/ДХМ). Продукт дополнительно очищали при помощи препаративной ВЭЖХ. Соответствующие фракции соединяли с получением продукта с выходом 76 мг (55%) в виде бис-ТФУК соли. ESI-MC(M+H⁺): 451,30.

Пример 180: 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-циклопропилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновая кислота



Синтезировали аналогично 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоте с использованием метилового эфира 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-циклопропилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты в качестве исходного вещества. ESI-MC(M+H⁺): 437,3;

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг 7,97 (d, J=9,04 Гц, 1H), 7,70 (d, J=2,76 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=2,64, 9,16 Гц, 1H), 7,08 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,36-4,59 (m, 5H), 3,70-3,86 (m, 1H), 2,38-2,51 (m, 1H), 2,30 (d, J=10,54 Гц, 2H), 1,85-1,99 (m, 2H), 1,37-1,53 (m, 2H), 1,19-1,34 (m, 4H), 1,05-1,19 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,81-0,89 (m, 2H).

Пример 181: 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-циклопропилхинолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота

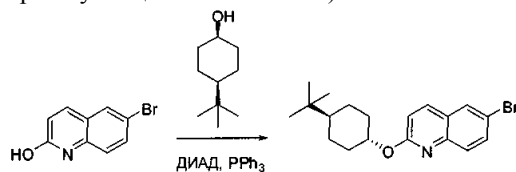
Синтезировали аналогично 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-циклопропилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоте с использованием соответствующего промежуточного соединения, доступного из синтеза 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метилхинолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновой кислоты. ESI-MC(M+H⁺): 451,3; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг 7,99 (d, J=9,29 Гц, 1H), 7,70 (d, J=2,51 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=2,64, 9,16 Гц, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,60-4,72 (m, 2H), 4,35-4,49 (m, 1H), 3,81 (dd, J=6,53, 12,05 Гц, 1H), 3,72 (dd, J=8,66, 11,92 Гц, 1H), 3,50-3,66 (m, 2H), 3,37-3,49 (m, 1H), 2,42-2,55 (m, 2H), 2,38 (td, J=6,96, 13,68 Гц, 1H), 2,29 (d, J=10,29 Гц, 2H), 1,85-1,98 (m,

2H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,18-1,34 (m, 4H), 1,03-1,18 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,79-0,89 (m, 2H).

Пример 182: 3-{{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-циклопропилхинолин-2-илметил}амино}пропионовая кислота

Синтезировали аналогично 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-циклопропилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоте с использованием соответствующего промежуточного соединения, доступного из синтеза 3-{{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-метилхинолин-2-илметил}амино}пропионовой кислоты.) ESI-MC(M+H⁺): 425,3; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг 8,00 (d, J=9,29 Гц, 1H), 7,72 (d, J=2,51 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=2,64, 9,16 Гц, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40-4,49 (m, 1H), 3,44 (t, J=6,78 Гц, 2H), 2,87 (t, J=6,65 Гц, 2H), 2,44-2,54 (m, 1H), 2,32 (d, J=11,04 Гц, 2H), 1,91-1,99 (m, 2H), 1,42-1,54 (m, 2H), 1,21-1,36 (m, 4H), 1,07-1,21 (m, 1H), 0,94 (s, 9H), 0,84-0,92 (m, 2H).

Пример 183: 6-бром-2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин



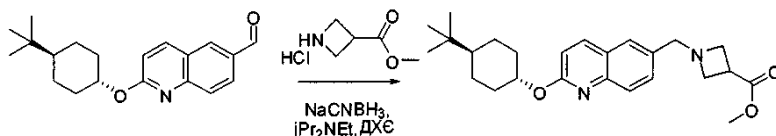
Синтезировали аналогично 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-метил-4-трифторметилхинолину с использованием 6-бромхинолин-2-ол в качестве исходного вещества. Алкилирование подтверждали как имеющее место на атоме кислорода при помощи 2D ЯМР (HMQC) последующего промежуточного вещества. ESI-MC(M+H⁺): 362,1/364,10).

Пример 184: 2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-карбальдегид



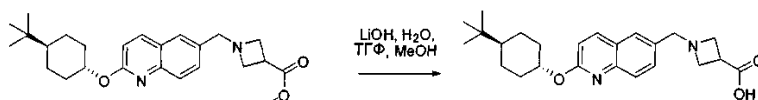
К 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолину (1,0933 г, 3,0176 ммоль) в тетрагидрофуране (24 мл) добавляли 1,6 М н-бутиллития в гексане (5,6 мл, 9,0 ммоль) при -78°C и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли N,N-диметилформамид (1,2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. 1 М HCl добавляли и реакционной смеси позволяли нагреваться до комнатной температуры. Насыщенный раствор бикарбоната натрия добавляли и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида натрия, высушивали сульфатом натрия, фильтровали и испаряли. Остаток очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием гексана/этилацетата (0-50%) в качестве элюента с получением продукта с выходом 603 мг (64 %). ESI-MC(M+H⁺): 312,20.

Пример 185: метиловый эфир 1-[2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты



Синтезировали аналогично метиловому эфиру 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты с использованием 2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-карбальдегид в качестве исходного вещества. ESI-MC(M+H⁺): 411,30.

Пример 186: 1-[2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-илметил]азетидин-3-карбоновая кислота



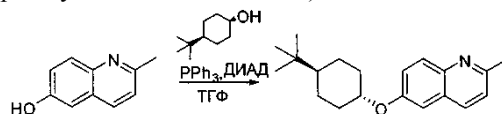
Синтезировали аналогично 1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-4-трифторметилхинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоте с использованием метилового эфира 1-[2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты в качестве исходного вещества. ESI-MC(M+H⁺): 397,39; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг 8,15 (d, J=8,78 Гц, 1H), 7,89-7,94 (m, 1H), 7,86 (d, J=8,78 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=1,88, 8,66 Гц, 1H), 6,96 (d, J=8,78 Гц, 1H), 5,10-5,22 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,20-4,47 (m, 4H), 3,71 (quin, J=8,28 Гц, 1H), 2,28 (d, J=9,54 Гц, 2H), 1,92 (d, J=14,31 Гц, 2H), 1,36-1,52 (m, 2H), 1,19-1,36 (m, 2H), 1,06-1,19 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Пример 187: 1-[2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота

Синтезировали аналогично 1-[2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-илметил]азетидин-

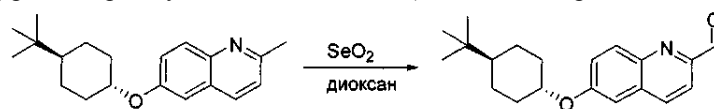
3-карбоновой кислоте с использованием соответствующего амина. ESI-МС (M+H⁺): 411,41; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг 8,14 (d, J=8,78 Гц, 1H), 7,90-7,98 (m, 1H), 7,86 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,72 (dd, J=1,88, 8,66 Гц, 1H), 6,95 (d, J=8,78 Гц, 1H), 5,04-5,27 (m, 1H), 4,54 (br. s., 2H), 3,31-4,11 (m, 5H), 2,15-2,61 (m, 4H), 1,90 (d, J=13,05 Гц, 2H), 1,35-1,52 (m, 2H), 1,17-1,35 (m, 2H), 1,03-1,17 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

Пример 188: 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-метилхинолин.



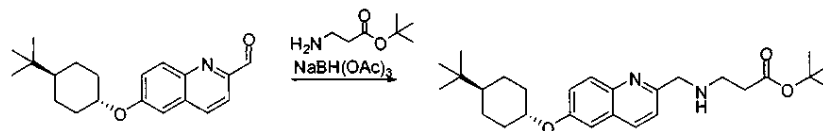
К раствору 2-метилхинолин-6-ола (4,13 г, 0,0259 моль), цис 4-трет-бутилциклогексанола (4,86 г, 0,0311 моль) и трифенилфосфина (9,53 г, 0,0363 моль, поставщик = Aldrich) в тетрагидрофуране (100 мл, 1 моль, поставщик = Acros), охлажденному на водяной бане, добавляли диизопропил азодикарбоксилат (7,61 мл, 0,0363 моль, поставщик = Acros) в тетрагидрофуране (10 мл, 0,1 моль, поставщик = Acros). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч, позволяя достигнуть комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в метиленхлориде, адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи флеш-хроматографии (0-30% этилацетата в гексане) с получением титльного соединения с 56% выходом. ESI-МС (M+H⁺): 298,3.

Пример 189: 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-карбальдегид



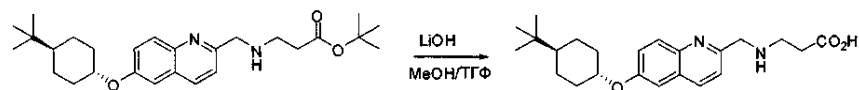
Ди-трет-бутилпероксид (1,93 мл, 10,5 ммоль) добавляли к суспензии диоксида селена (2,68 г, 24,1 ммоль) в 1,4-диоксане (24,00 мл, 307,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-2-метилхинолин (3,12 г, 10,5 ммоль) добавляли в виде раствора в 1,4-диоксане и смесь нагревали всю ночь при 50°C. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли хлороформом и фильтровали через целитный слой. Фильтрат промывали водой. Слои разделяли и соединенную органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи флеш-хроматографии (0-30% EtOAc в гексане) с получением титльного соединения в виде бледно-желтого твердого вещества с 20% выходом. ESI-МС (M+H⁺): 312,27.

Пример 190: трет-бутил 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метиламино)пропанат



Раствор триэтиламина (0,07356 мл, 0,5278 ммоль), 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-карбальдегида (0,1259 г, 0,4043 ммоль) и HCl соли β-аланин трет-бутилового эфира (0,08813 г, 0,4851 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5,00 мл, 63,5 ммоль) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли натрий триацетоксиборгидрид (0,1714 г, 0,8086 ммоль) и смесь перемешивали всю ночь. Реакцию разбавляли в метиленхлориде и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, фильтровали, адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи флеш-хроматографии (0-5% MeOH в метиленхлориде) с получением титльного соединения с 66% выходом. ESI-МС (M+H⁺): 441,50.

Пример 191: 3-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метиламино)пропановая кислота



2 М гидроксида лития, моногидрата, в воде (1,00 мл, 2,00 ммоль) добавляли к раствору трет-бутилового эфира 3-[[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]амино]пропионовой кислоты (0,2416 г, 0,5483 ммоль) в тетрагидрофуране (1,00 мл, 12,3 ммоль) и метанола (1,00 мл, 24,7 ммоль). Смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в метиленхлориде и промывали водой. Органическую фазу концентрировали при пониженном давлении с получением титльного соединения. ESI-МС (M+H⁺): 385,42, ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,16 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,86 (d, J=9,04 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,31 (dd, J=2,76, 9,04 Гц, 1H), 7,24 (d, J=2,51 Гц, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,86 (t, J = 6,90 Гц, 2H), 2,42 (t, J=6,90 Гц, 2H), 2,22-2,30 (m, 2H), 1,85-1,93 (m, 2H), 1,34-1,47 (m, 2H), 1,19-1,31 (m, 2H), 1,04 -

1,15 (m, 1H), 0,89 (s, 9H)

Следующие соединения синтезировали как 3-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)метиламино)пропановую кислоту с использованием соответствующих циклогексанолов и аминоэфиров.

Пример 192: 1-[6-(транс 4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота

ESI-МС(M+H⁺): 411,64; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) Сдвиг 8,56 (d, J=8,53 Гц, 1H), 8,11 (d, J=9,29 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,55 (dd, J=2,76, 9,29 Гц, 1H), 7,48 (d, J=2,76 Гц, 1H), 4,90 (d, J=2,51 Гц, 2H), 4,40-4,51 (m, 1H), 3,78-3,93 (m, 2H), 3,60-3,74 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 1H), 2,54 (dt, J=6,96, 8,91 Гц, 1H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,29 (d, J=2,76 Гц, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 1,41-1,53 (m, 2H), 1,24-1,37 (m, 2H), 1,11-1,20 (m, 1H), 0,92 (s, 9H)

Пример 193: 1-[6-(транс 4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновая кислота

ESI-МС(M+H⁺): 397,44; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,26 (d, J=8,03 Гц, 1H), 7,97 (d, J=9,04 Гц, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,30-7,34 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,48-4,59 (m, 4H), 4,34-4,44 (m, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,25-2,33 (m, J=11,55 Гц, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,38-1,51 (m, 2H), 1,22-1,35 (m, 2H), 1,07-1,19 (m, J=11,80 Гц, 1H), 0,93 (s, 9H)

Пример 194: 1-[6-(транс 4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота

Энантиомер 1, разделенный при помощи хиральной ВЭЖХ. ESI-МС(M+H⁺): 411,35; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) Сдвиг 8,16 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (dd, J=2,76, 9,04 Гц, 1H), 4,31-4,42 (m, 1H), 3,77 (d, J=5,02 Гц, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,52-2,67 (m, 4H), 2,15-2,24 (m, 2H), 1,88-2,00 (m, 2H), 1,76-1,85 (m, 2H), 1,28-1,40 (m, 2H), 1,14-1,27 (m, 2H), 0,87 (s, 9H)

Пример 195: 1-[6-(транс 4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота

Энантиомер 2, разделенный при помощи хиральной ВЭЖХ. ESI-МС(M+H⁺): 411,36; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) Сдвиг 8,16 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,82 (d, J=9,04 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 4,32-4,42 (m, 1H), 3,78 (d, J=5,02 Гц, 2H), 2,83-2,92 (m, 1H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,51-2,68 (m, 4H), 2,17-2,24 (m, 2H), 1,89-2,00 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,29-1,41 (m, 2H), 1,14-1,27 (m, 2H), 0,87 (s, 9H)

Пример 196: 1-[6-(транс 4-циклопентилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота

ESI-МС(M+H⁺): 423,33; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,29 (d, J = 8,28 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 9,29 Гц, 1H), 7,40 - 7,48 (m, 2H), 7,34 (d, J = 2,76 Гц, 1H), 4,77 (d, J = 6,27 Гц, 2H), 4,38 - 4,49 (m, 1H), 3,79 (d, J=2,51 Гц, 2H), 3,65 (br. s., 2H), 3,43-3,52 (m, 1H), 2,52 (dq, J=7,02, 8,82 Гц, 1H), 2,43 (dt, J = 6,87, 13,62 Гц, 1H), 2,20-2,29 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 1,78-1,89 (m, 2H), 1,41-1,71 (m, 7H), 1,11-1,30 (m, 5H).

Пример 197: 1-[6-(транс 4-циклопентилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]азетидин-3-карбоновая кислота

ESI-МС(M+H⁺): 409,33; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,26 (d, J = 8,53 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 9,29 Гц, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,32 (d, J=2,51 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,48-4,61 (m, 4H), 4,38-4,47 (m, 1H), 3,81 (quin, J=8,35 Гц, 1H), 2,20-2,28 (m, 2H), 1,93-2,01 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,40-1,71 (m, 7H), 1,12-1,29 (m, 5H)

Пример 198: 3-{[6-(транс 4-циклопентилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]амино}пропионовая кислота

ESI-МС(M+H⁺): 397,01; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,27 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,99 (d, J=9,29 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=2,76, 9,29 Гц, 1H), 7,32 (d, J=2,76 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,38-4,47 (m, 1H), 3,47 (t, J=6,65 Гц, 2H), 2,88 (t, J=6,78 Гц, 2H), 2,20-2,28 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,40-1,71 (m, 8H), 1,11-1,29 (m, 5H).

Пример 199: 1-{6-[транс 4-(1,1-диметилпропил)циклогексилокси]хинолин-2-илметил}пирролидин-3-карбоновая кислота

ESI-МС(M+H⁺): 425,31; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,29 (d, J=8,28 Гц, 1H), 8,01 (d, J=9,29 Гц, 1H), 7,40-7,47 (m, 2H), 7,34 (d, J=2,76 Гц, 1H), 4,77 (d, J=6,02 Гц, 2H), 4,36-4,46 (m, 1H), 3,73-3,93 (m, 2H), 3,65 (br. s., 2H), 3,42-3,53 (m, 1H), 2,36-2,59 (m, 2H), 2,26-2,34 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,23-1,39 (m, 5H), 0,82-0,91 (m, 9H).

Пример 200: 1-{6-[транс 4-(1,1-диметилпропил)циклогексилокси]хинолин-2-илметил}азетидин-3-карбоновая кислота

ESI-МС(M+H⁺): 411,32; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,26 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,97 (d, J=9,29 Гц, 1H), 7,41-7,43 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,32 (d, J=2,51 Гц, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,48-4,60 (m, 4H), 4,35-4,44 (m, 1H), 3,81 (quin, J=8,35 Гц, 1H), 2,25-2,34 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,23-1,51 (m, 7H), 0,82-0,91 (m, 9H)

Пример 201: 3-({6-[транс 4-(1,1-диметилпропил)циклогексилокси]хинолин-2-илметил}амино)пропионовая кислота

ESI-MC(M+H⁺): 399,32; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,27 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,98 (d, J=9,29 Гц, 1H), 7,44 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,40 (dd, J=2,76, 9,29 Гц, 1H), 7,32 (d, J=2,76 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,35-4,44 (m, 1H), 3,46 (t, J=6,78 Гц, 2H), 2,88 (t, J=6,78 Гц, 2H), 2,26-2,33 (m, 2H), 1,84-1,91 (m, 2H), 1,38-1,51 (m, 2H), 1,23-1,38 (m, 5H), 0,82-0,90 (m, 10H)

Пример 202: (1S,2R)-2-{{6-(транс 4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил}амино}циклогексанкарбоновая кислота

ESI-MC(M+H⁺): 439,35; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,28 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,99 (d, J=9,04 Гц, 1H), 7,46 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=2,76, 9,29 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,76 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,36-4,45 (m, 1H), 3,50 (dt, 1H), 2,04-2,35 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, J=12,05 Гц, 3H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,40-1,53 (m, 3H), 1,14-1,36 (m, 3H), 0,93 (s, 9H)

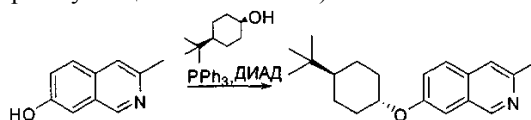
Пример 203: (1S,2S)-2-{{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил}амино}циклогексанкарбоновая кислота

ESI-MC(M+H⁺): 439,36; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,29 (d, J=8,28 Гц, 1H), 7,98 (d, J=9,04 Гц, 1H), 7,47 (d, J=8,53 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=2,76, 9,29 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,76 Гц, 1H), 4,69 (d, J=15,31 Гц, 1H), 4,56 (d, J=15,31 Гц, 1H), 4,36-4,46 (m, 1H), 3,48-3,60 (m, 1H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,26-2,39 (m, 4H), 1,90-1,99 (m, 3H), 1,86 (d, 1H), 1,36-1,60 (m, 5H), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,17 (dt, 1H), 0,94 (s, 9H)

Пример 204: (1S,2R)-2-{{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил}амино}циклопентанкарбоновая кислота

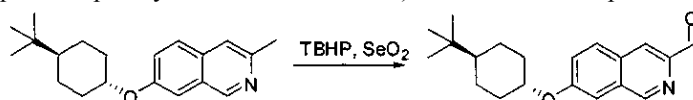
ESI-MC(M+H⁺): 425,52; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,26-8,31 (m, 1H), 7,96-8,02 (m, 1H), 7,43-7,48 (m, 1H), 7,41 (dd, J=2,76, 9,29 Гц, 1H), 7,34 (d, J=2,76 Гц, 1H), 4,51-4,66 (m, 2H), 4,36-4,46 (m, 1H), 3,82-4,13 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 3H), 2,10-2,21 (m, 1H), 1,89-2,06 (m, 4H), 1,74-1,85 (m, 1H), 1,39-1,52 (m, 2H), 1,23-1,36 (m, 2H), 1,11-1,20 (m, 1H), 0,95 (s, 9H)

Пример 205: 7-(транс 4-трет-бутилциклогексилокси)-3-метилизохинолин



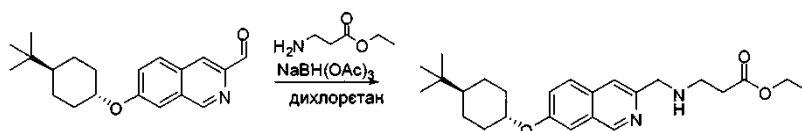
Трифенилфосфин (5,14 г, 19,6 ммоль) добавляли к раствору 3-метилизохинолин-7-ола (2,08 г, 13,1 ммоль) и транс-4-трет-бутилциклогексанола (3,06 г, 19,6 ммоль) в толуоле (60 мл, 600 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли диизопропилазодикарбоксилат (3,86 мл, 19,6 ммоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в метиленхлориде, адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи флеш-хроматографии (0-30% EtOAc в гексане) с получением титульного соединения с 52% выходом. ESI-MC(M+H⁺): 298,46.

Пример 206: 7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-карбальдегид



Диоксид селена (2,25 г, 20,3 ммоль) добавляли к раствору 7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)3-метил-изохинолина (2,01 г, 6,76 ммоль) в дифениловом эфире (50 мл, 300 ммоль) и смесь нагревали при 200°C в герметично закрытой пробирке в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли силикагель и колбу помещали в баню с холодной водой для отверждения при помощи дифенилэфирного растворителя. Данная твердая смесь содержала неочищенный продукт, который очищали при помощи флеш-хроматографии (0-30% EtOAc в гексане) с получением титульного соединения с 50% выходом. ESI-MC(M+H⁺): 312,27

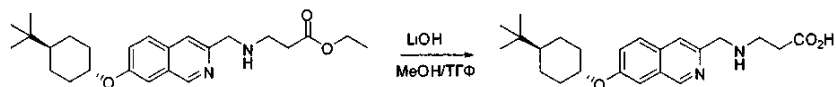
Пример 207: трет-бутил 3-((7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-ил)метиламино)пропаноат



Триэтиламин (0,07356 мл, 0,5278 ммоль) добавляли к раствору 7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-карбальдегида (0,1174 г, 0,3770 ммоль) и HCl соли этилового эфира 3-амино-пропионовой кислоты; (0,08107 г, 0,5278 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5,00 мл, 63,5 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли натрий триацетоксиборгидрид (0,1118 г, 0,5278 ммоль) и смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли в метиленхлориде и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу

высушивали над MgSO_4 , фильтровали, адсорбировали на силикагеле и очищали при помощи флеш-хроматографии (0-5% MeOH в метиленхлориде) с получением титульного соединения с 97% выходом. ESI-МС($\text{M}+\text{H}^+$): 413,35.

Пример 208: 3-((7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-ил)метиламино)пропановая кислота



2 М гидроксида лития, моногидрата, в воде (1,00 мл, 2,00 ммоль) добавляли к раствору этилового эфира 3-[[7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-илметил]амино]пропионовой кислоты (0,1505 г, 0,3648 ммоль) в тетрагидрофуране (1,00 мл, 12,3 ммоль) и метаноле (1,00 мл, 24,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч. Растворитель затем испаряли при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли в метиленхлориде и промывали раствором 1 М хлороводорода в воде (1,999 мл, 1,999 ммоль). Органический слой затем концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в ДМСО и очищали при помощи ВЭЖХ с получением титульного соединения в виде бис-ТФУК соли. ESI-МС($\text{M}+\text{H}^+$): 385,51 [$\text{M}+1$].

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 9,22 (s, 1H), 7,86 (d, $J=9,04$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=2,51, 9,04$ Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,40-4,46 (m, 1H), 3,37 (t, $J=6,65$ Гц, 2H), 2,81 (t, $J=6,78$ Гц, 2H), 2,25-2,34 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 1,40-1,52 (m, 2H), 1,24-1,37 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 1H), 0,90-0,95 (m, 9H)

Следующие соединения синтезировали так, как 3-((7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-ил)метиламино)пропановую кислоту, с использованием соответствующих циклогексанолов и аминокислот:

Пример 209: 1-[7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота

ESI-МС($\text{M}+\text{H}^+$): 411,33; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 9,23 (s, 1H), 7,87 (d, $J=9,04$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,51 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=2,51, 8,78$ Гц, 1H), 4,56-4,68 (m, 2H), 4,39-4,49 (m, 1H), 3,61-3,78 (m, 2H), 3,52 (t, $J=7,28$ Гц, 2H), 3,37-3,47 (m, 1H), 2,33-2,52 (m, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 1,88-1,97 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,23-1,35 (m, 2H), 1,09-1,18 (m, 1H), 0,91 (s, 9H)

Пример 210: 1-[7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)изохинолин-3-илметил]азетидин-3-карбоновая кислота

ESI-МС($\text{M}+\text{H}^+$): 397,32; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 9,20 (s, 1H), 7,87 (d, $J=9,04$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,50 (d, $J=2,51$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=2,51, 9,04$ Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,39-4,50 (m, 5H), 3,70-3,81 (m, 1H), 2,26-2,35 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 1,41-1,53 (m, 2H), 1,30 (qd, 2H), 1,09-1,21 (m, $J=2,54, 2,54, 11,48$ Гц, 1H), 0,93 (s, 9H)

Пример 211: 1-[7-(транс-4-циклопентилциклогексилокси)изохинолин-3-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота

ESI-МС($\text{M}+\text{H}^+$): 423,28; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 9,24 (s, 1H), 7,88 (d, $J=9,04$ Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,51 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 7,45 (dd, $J=2,38, 8,91$ Гц, 1H), 4,59-4,69 (m, 2H), 4,43-4,54 (m, 1H), 3,63-3,79 (m, 2H), 3,53 (t, $J=7,28$ Гц, 2H), 3,38-3,48 (m, 1H), 2,32-2,54 (m, 2H), 2,21-2,29 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 1,79-1,88 (m, 2H), 1,42-1,71 (m, 6H), 1,11-1,31 (m, 6H)

Пример 212: 1-[7-(транс-4-циклопентилциклогексилокси)изохинолин-3-илметил]азетидин-3-карбоновая кислота

ESI-МС($\text{M}+\text{H}^+$): 409,29; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 9,20 (s, 1H), 7,87 (d, $J=9,04$ Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=2,38, 8,91$ Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,39-4,52 (m, 5H), 3,70-3,81 (m, 1H), 2,25 (dd, $J=3,64, 13,18$ Гц, 2H), 1,93-2,01 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 1,41-1,71 (m, 7H), 1,11-1,31 (m, 5H)

Пример 213: 3-[[7-(транс-4-циклопентилциклогексилокси)изохинолин-3-илметил]амино]пропионовая кислота

ESI-МС($\text{M}+\text{H}^+$): 397,29; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 9,23 (s, 1H), 7,87 (d, $J=8,78$ Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 7,44 (dd, $J=2,51, 9,04$ Гц, 1H), 4,43-4,53 (m, 3H), 3,35-3,41 (m, 2H), 2,82 (t, $J=6,65$ Гц, 2H), 2,21-2,30 (m, 2H), 1,93-2,02 (m, 2H), 1,80-1,80 (m, 0H), 1,79-1,88 (m, $J=6,02$ Гц, 2H), 1,41-1,71 (m, 7H), 1,12-1,30 (m, 5H)

Пример 214: 1-(7-(транс-4-трет-пентилциклогексилокси)изохинолин-3-ил)метилпирролидин-3-карбоновая кислота

ESI-МС($\text{M}+\text{H}^+$): 425,31; ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 9,23 (s, 1H), 7,86 (d, $J=9,04$ Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,50 (d, $J=2,26$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=2,38, 8,91$ Гц, 1H), 4,57-4,67 (m, 2H), 4,38-4,49 (m, 1H), 3,61-3,78 (m, 2H), 3,52 (t, $J=7,28$ Гц, 2H), 3,37-3,46 (m, 1H), 2,25-2,52 (m, 4H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,38-1,51 (m, 2H), 1,20-1,38 (m, 5H), 0,81-0,89 (m, 9H)

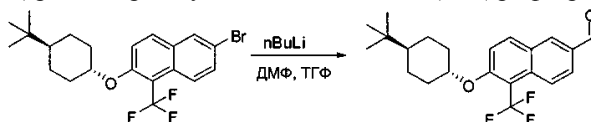
Пример 215: 1-(7-(транс-4-трет-пентилциклогексилокси)изохинолин-3-ил)метилпирролидин-3-карбоновая кислота

ESI-MC(M+H⁺): 411,31; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 9,20 (s, 1H), 7,86 (d, J=9,04 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,49 (d, J=2,26 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=2,51, 9,04 Гц, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,39-4,49 (m, 5H), 3,70-3,80 (m, 1H), 2,26-2,34 (m, J=11,04 Гц, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, 2H), 1,21-1,39 (m, 5H), 0,83-0,90 (m, 9H)

Пример 216: 3-((7-(транс-4-трет-пентилциклогексилокси)изохинолин-3-ил)метиламино)пропановая кислота

ESI-MC(M+H⁺): 399,33; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 9,22 (s, 1H), 7,86 (d, J=8,78 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,50 (d, J=2,51 Гц, 1H), 7,43 (dd, J=2,51, 9,04 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,39-4,45 (m, 1H), 3,37 (t, J=6,65 Гц, 2H), 2,81 (t, J=6,65 Гц, 2H), 2,26-2,34 (m, J=2,76, 13,05 Гц, 2H), 1,83-1,91 (m, 2H), 1,39-1,51 (m, J=11,63, 11,63 Гц, 2H), 1,20-1,38 (m, 5H), 0,82-0,90 (m, 9H).

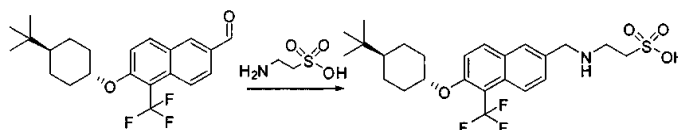
Пример 217: 6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталин



6-бром-2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-(трифторметил)нафталин (2,58 г, 6,01 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл, 1000 ммоль) и охлаждали до -78°C на бане сухой лед/ацетон. Медленно добавляли 1,6 М н-буллития в гексане (7,512 мл, 12,02 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 мин. Затем медленно добавляли N,N-диметилформамид (1,396 мл, 18,03 ммоль) и смеси позволяли достичь комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в 1N HCl и экстрагировали этилацетатом.

Соединенную органическую фазу затем промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, соевым раствором, затем высушивали над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали при помощи флеш-хроматографии (0-20% EtOAc в гексане) с получением титульного соединения с 80% выходом. ESI-MC(M+H⁺): 379,41.

Пример 218: 2-{{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-трифторметилнафталин-2-илметил}амино}этансульфоновая кислота



Таурин (0,03737 г, 0,2986 ммоль) добавляли к раствору 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)-2-нафталальдегида (0,1130 г, 0,2986 ммоль) в этаноле (3,00 мл, 51,4 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли натрий цианоборогидрид (0,02252 г, 0,3583 ммоль). Смесь затем кипятили с обратным холодильником всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, промывали насыщенным водным раствором лимонной кислоты (4 мл), затем концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество промывали водой и фильтровали. Остаток последовательно промывали водой (10 мл), простым эфиром (10 мл) и гексаном (10 мл), затем фильтровали. Остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением титульного соединения. ESI-MC(M+H⁺): 488,3;

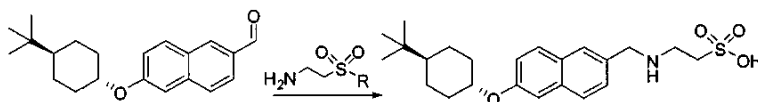
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) Сдвиг 8,46-8,52 (m, 1H), 7,83-7,88 (m, 1H), 7,73-7,80 (m, 2H), 7,35-7,40 (m, 2H), 4,21-4,30 (m, 1H), 4,02 (br. s., 2H), 2,88 (t, J = 6,78 Гц, 2H), 2,50 (d, J = 13,80 Гц, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,43-1,52 (m, 2H), 1,00-1,13 (m, 2H), 0,67-0,92 (m, 3H), 0,53 (s, 9H).

Следующее соединение синтезировали как 2-{{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-трифторметилнафталин-2-илметил}амино}этансульфоновую кислоту с использованием соответствующего аминсульфона:

Пример 219: [6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-трифторметилнафталин-2-илметил]-(2-метансульфонилэтил)амин

ESI-MC(M+H⁺): 486,52; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 8,13 (dd, J = 1,88, 8,91 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 9,29 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 1,51 Гц, 1H), 7,58 (dd, J = 2,01, 9,04 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 9,04 Гц, 1H), 4,39-4,49 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,36 (d, J = 7,78 Гц, 2H), 3,13 (t, J = 6,27 Гц, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 2H), 1,87 - 1,95 (m, 2H), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,06-1,30 (m, 3H), 0,90 (s, 9H)

Пример 220: 2-{{6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил}амино}этансульфоновая кислота



Раствор 6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегида (0,1662 г, 0,5354 ммоль) и таурина (0,06700 г, 0,5354 ммоль) в безводном этаноле (4,00 мл, 68,5 ммоль) кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли натрий цианоборо-

гидрид (0,04037 г, 0,6425 ммоль). Смесь затем кипятили с обратным холодильником всю ночь. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и промывали насыщенным водным раствором лимонной кислоты (4 мл). Смесь затем концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. Полученное в результате твердое вещество суспендировали в воде и фильтровали. Остаток промывали водой, высушивали на воздухе и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ с получением титульного соединения. ESI-MC(M+H⁺): 420,34;

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) Сдвиг 8,68 (br. s., 1H), 7,84 (br. s., 1H), 7,73-7,81 (m, 2H), 7,45 (dd, J=1,76, 8,53 Гц, 1H), 7,32-7,35 (m, 1H), 7,12 (dd, J = 2,51, 8,78 Гц, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,24 (br. s., 2H), 3,13 (d, J = 13,80 Гц, 2H), 2,76 (d, J = 13,55 Гц, 2H), 2,10-2,18 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,23-1,36 (m, 2H), 1,09-1,22 (m, 2H), 0,96-0,98 (m, 1H), 0,81 (s, 9H)

Следующие соединения синтезировали как 2-{[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]амино}этансульфоновую кислоту с использованием соответствующих аминов:

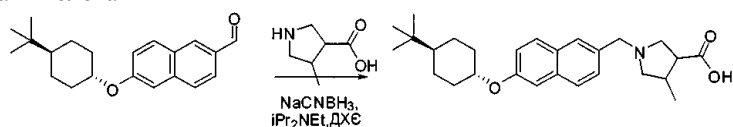
Пример 221: 3-{[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]амино}пропан-1-сульфоновая кислота

ESI-MC(M+H⁺): 434,44; ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг 7,90 (br. s., 1H), 7,85 (d, J = 8,53 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 9,04 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 1,76, 8,53 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 2,26 Гц, 1H), 7,18 (dd, J = 2,51, 9,04 Гц, 1H), 4,34-4,43 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 2,96 (t, J = 6,65 Гц, 2H), 2,25-2,33 (m, 2H), 2,19 (quin, J = 6,90 Гц, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 1,38-1,50 (m, 2H), 1,23-1,35 (m, 2H), 1,08-1,19 (m, 1H), 0,92 (s, 9H)

Пример 222: N-(2-{[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]амино}этил)-4-трифторметилбензолсульфонамид

ESI-MC(M+H⁺): 563,50; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) Сдвиг 7,91-8,00 (m, 5H), 7,69-7,75 (m, 3H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,30-7,38 (m, 3H), 7,08-7,13 (m, 1H), 4,30-4,40 (m, 1H), 3,70-3,75 (m, 2H), 2,90 (t, J = 6,53 Гц, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 1,28-1,40 (m, 2H), 1,15-1,27 (m, 2H), 1,02-1,12 (m, 1H), 0,87 (s, 9H)

Пример 223: 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-метилпирролидин-3-карбоновая кислота



Раствор 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегида (140 мг, 0,46 ммоль) и 4-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты (60,1 мг, 0,465 ммоль) в этаноле (0,7 мл, 10 ммоль) нагревали до возврата флегмы в течение 2 ч. Желтый раствор затем охлаждали до комнатной температуры, добавляли натрий цианоборогидрид (35,1 мг, 0,558 ммоль) и нагревали до возврата флегмы в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли ДХМ, воду и лимонную кислоту вместе с некоторым количеством солевого раствора для того, чтобы слои стали прозрачными. Концентрирование непрозрачного органического слоя привело к получению осадка, который растворяли в метаноле и фильтровали перед очисткой при помощи препаративной ВЭЖХ.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,81-7,98 (m, 3H), 7,53 (d, J = 7,28 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 2,26 Гц, 1H), 7,17-7,25 (m, J = 2,38, 8,91 Гц, 1H), 4,34-4,55 (m, 3H), 3,61 (br. s., 2H), 3,05 (br. s., 1H), 2,94 (d, J = 5,52 Гц, 1H), 2,63-2,80 (m, 1H), 2,21 (d, J = 10,54 Гц, 2H), 1,83 (d, J = 12,05 Гц, 2H), 1,29-1,43 (m, 2H), 1,19-1,28 (m, 2H), 1,02-1,18 (m, 5H), 0,88 (s, 9H) [M+1] 424,30.

Процедуру, которую использовали для 1-((6-((1г,4г)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-4-метилпирролидин-3-карбоновой кислоты, использовали с соответствующим амином для получения следующих соединений:

Пример 224: N-(3-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропил)метансульфонамид

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,79-8,01 (m, 3H), 7,48-7,57 (m, 1H), 7,42 (d, J = 2,01 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 2,26, 9,04 Гц, 1H), 4,34-4,55 (m, 2H), 3,92-4,02 (m, 1H), 3,55-3,76 (m, 1H), 2,93-3,12 (m, 2H), 2,77-2,90 (m, 1H), 2,21 (d, J = 10,54 Гц, 2H), 1,60-1,94 (m, 6H), 1,15-1,43 (m, 3H), 1,01-1,14 (m, 1H), 0,88 (s, 9H) [M+1] 447,30

Пример 225: 2-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)октагидроциклопента[с]пиррол-3а-карбоновая кислота

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,80-7,98 (m, 3H), 7,49-7,58 (m, 1H), 7,42 (d, J = 2,01 Гц, 1H), 7,21 (dd, J = 2,26, 9,04 Гц, 1H), 4,36-4,54 (m, 3H), 3,92-4,00 (m, 1H), 3,57-3,66 (m, 1H), 2,93-3,11 (m, 2H), 2,77-2,89 (m, 1H), 2,21 (d, J = 10,54 Гц, 2H), 1,72-1,95 (m, 5H), 1,66 (br. s., 2H), 1,29-1,44 (m, 3H), 1,14-1,28 (m, 3H), 1,10 (d, J = 11,55 Гц, 1H), 0,88 (s, 9H) [M+1] 450,30

Пример 226: 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-4,4-диметилпирролидин-3-карбоновая кислота

[M+1] 438,30

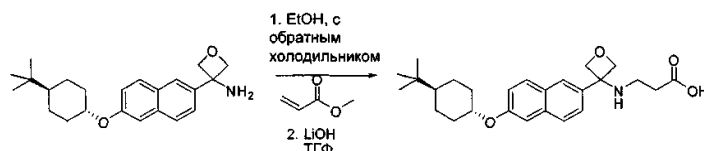
Пример 227: 1-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)-3-метилпирролидин-3-карбоновая кислота

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) Сдвиг 7,93 (s, 1H), 7,85 (t, $J = 9,54$ Гц, 2H), 7,54 (d, $J = 8,03$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J = 2,01$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,38, 8,91$ Гц, 1H), 4,34-4,50 (m, 2H), 2,21 (d, $J = 9,79$ Гц, 2H), 1,82 (d, $J = 12,30$ Гц, 2H), 1,29-1,43 (m, 6H), 1,14-1,28 (m, 2H), 1,10 (d, $J = 11,80$ Гц, 1H), 0,88 (s, 9H) [M+1] 424,3

Пример 228: 2-((6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)этансульфонамид

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) d 7,75-7,93 (m, 3H), 7,49 (d, $J = 8,03$ Гц, 1H), 7,28 (br. s., 1H), 7,17 (d, $J = 8,78$ Гц, 1H), 4,40 (br. s., 3H), 3,52 (d, $J = 4,02$ Гц, 4H), 2,27 (d, $J = 10,79$ Гц, 2H), 1,91 (d, $J = 11,55$ Гц, 2H), 1,34-1,50 (m, 2H), 1,27 (d, $J = 12,55$ Гц, 2H), 1,07-1,18 (m, 1H), 0,85-0,96 (m, 9H) [M+1] 441,3

Пример 229: 3-(3-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)оксетан-3-иламино)пропановая кислота



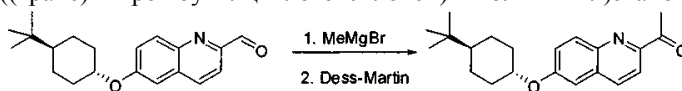
Смесь 3-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]оксетан-3-иламина (70 мг, 0,2 ммоль) и метилакрилата (21 мг, 0,25 ммоль) в этаноле (1,0 мл, 17 ммоль) нагревали до возврата флегмы в течение 2 дней. Мониторинг ЖХ-МС показал 1:1 исходное вещество/продукт, новый пик 1,63 мин (m/z 440,30 [M+1], 20%). После концентрирования и ВЭЖХ в результате получали продукт в виде твердого вещества (18 мг, 20%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) d = 7,91 (d, $J = 8,7$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 9,0$ Гц, 1H), 7,38 (dd, $J = 2,0, 8,6$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 2,3$ Гц, 1H), 7,20 (dd, $J = 2,4, 9,0$ Гц, 1H), 5,26 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 5,13 (d, $J = 8,5$ Гц, 2H), 4,43-4,31 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,08 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,70 (t, $J = 6,3$ Гц, 2H), 2,27 (d, $J = 10,4$ Гц, 2H), 1,91 (d, $J = 13,0$ Гц, 2H), 1,42 (q, $J = 12,9$ Гц, 2H), 1,32-1,19 (m, 2H), 1,17-1,04 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

Раствор метилового эфира 3-{3-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]оксетан-3-иламино}пропионовой кислоты (18,0 мг, 0,0409 ммоль) и гидроксида лития (6,41 мг, 0,268 ммоль) в тетрагидрофуране (0,6 мл, 8 ммоль) и воде (0,2 мл, 9 ммоль) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. ЖХ-МС показала единственный пик целевого продукта M+Na при m/z 448,20, при комнатной температуре в течение 1,56 мин. Растворитель концентрировали и нейтрализовали лимонной кислотой и концентрировали и очищали при помощи ВЭЖХ с получением продукта (5,8 мг, 33%).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) d = 7,91 (d, $J = 8,4$ Гц, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 8,9$ Гц, 1H), 7,38 (d, $J = 8,2$ Гц, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 6,8$ Гц, 1H), 5,26 (d, $J = 7,9$ Гц, 2H), 5,13 (d, $J = 7,7$ Гц, 2H), 4,43-4,32 (m, 1H), 3,05 (t, $J = 5,1$ Гц, 2H), 2,70-2,62 (m, 2H), 2,27 (d, $J = 11,2$ Гц, 2H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,50-1,35 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 2H), 1,17-1,04 (m, 1H), 0,91 (s, 9H).

Пример 230: 1-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)этанон

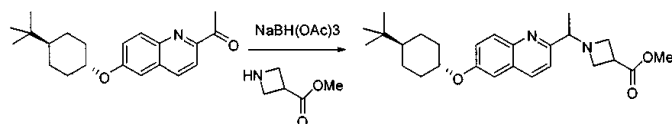


6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-карбальдегид (1,63 г, 5,23 ммоль) растворяли в простом эфире (17 мл, 160 ммоль). При 0°C, добавляли 3,0 М метилмагний бромид в диэтиловом эфире (2,62 мл, 7,85 ммоль). Через 2 ч при комнатной температуре добавляли сегнетову соль. Реакционную смесь перемешивали и экстрагировали EtOAc. ЖХ-МС показывала единственный пик. ЖХ-МС $R_f = 1,47$ мин, m/z 328,20 ([M+1], 100%). Хроматографирование MeOH/ДХМ приводило к получению продукта (1,73 г, 100%).

^1H ЯМР (400 МГц хлороформ- d) d = 8,03 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,97 (d, $J = 9,1$ Гц, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,8, 9,2$ Гц, 1H), 7,30 (d, $J = 8,5$ Гц, 1H), 7,12 (d, $J = 2,7$ Гц, 1H), 5,08-4,89 (m, 2H), 4,33-4,21 (m, 1H), 2,28 (d, $J = 14,5$ Гц, 2H), 1,92 (d, $J = 11,1$ Гц, 2H), 1,57 (d, $J = 6,4$ Гц, 3H), 1,53-1,36 (m, 1H), 1,30-1,01 (m, 4H), 0,91 (s, 9H).

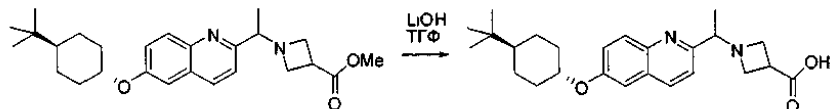
К 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил]этанолу (1,40 г, 4,28 ммоль) в метилхлориде (24,5 мл, 382 ммоль) добавляли перйодинан Десса-Мартина (3,2 г, 7,6 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После пропускания через слой силикагеля, растворитель концентрировали с получением продукта в виде масла (1,29 г, 93%). ЖХ-МС 2,28 мин при m/z 326,20 ([M+1], 100%).

Пример 231: метил 1-(1-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)этил)азетидин-3-карбоксилат



1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил]этанон (68 мг, 0,00021 моль) и метиловый эфир азетидин-3-карбоновой кислоты (23,9 мг, 0,000207 моль) растворяли в этаноле (0,50 мл, 0,0086 моль) и нагревали до возврата флегмы в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли натрий цианоборогидрид (32,4 мг, 0,000516 моль) и нагревали до возврата флегмы в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры и концентрирования смесь растворяли в ДХМ и гасили NEt_3 и концентрировали. Остаток хроматографировали с $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ с получением продукта (57,2 мг, 65%). ЖХ-МС 1,66 мин, при m/z 425,30 ($[\text{M}+1]$, 100%).

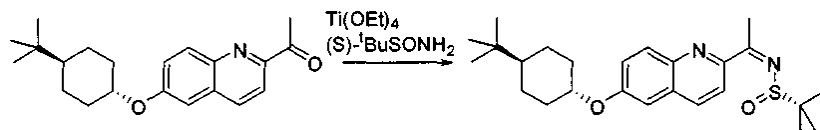
Пример 232: 1-(1-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)этил)азетидин-3-карбоновая кислота



Раствор метилового эфира 1-{1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил]этил}азетидин-3-карбоновой кислоты (57,2 мг, 0,135 ммоль) и гидроксида лития (20,9 мг, 0,874 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл, 20 ммоль) и воду (0,5 мл, 30 ммоль) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. ЖХ-МС показывала единственный пик целевого продукта RT 1,60 мин $\text{M}+1$ при m/z 413,30, 100%. Растворитель концентрировали и нейтрализовали лимонной кислотой и концентрировали и очищали при помощи ВЭЖХ с получением продукта (26,2 мг, 37%).

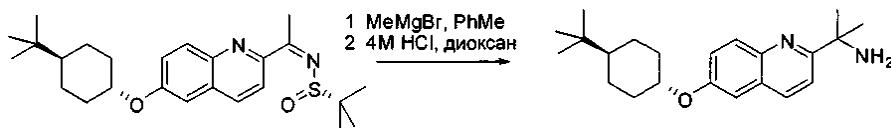
^1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ = 8,25 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 9,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 2,6, 9,1 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 4,54-4,43 (m, 2H), 4,42-4,18 (m, 3H), 3,78-3,59 (m, 1H), 2,25 (d, J = 10,2 Гц, 2H), 1,89 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 1,57 (d, J = 6,8 Гц, 3H), 1,51-0,99 (m, 6H), 0,89 (s, 9H).

Пример 233: (R,Z)-N-(1-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)этилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамид



К раствору 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил]этанона (0,2227 г, 0,0006843 моль) и (s)-(-)-2-метил-2-пропансульфинамида (0,0829 г, 0,000684 моль) в метиленхлориде (1,4 мл, 0,021 моль) добавляли $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (0,488 мл, 0,00171 моль). Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. Смесь затем охлаждали до 0°C , добавляли равный объем солевого раствора, фильтровали через целит и экстрагировали EtOAc . После высушивания над Na_2SO_4 остаток хроматографировали 0-50% EA/HE с получением продукта (132 мг, 45%). ЖХ-МС 2,39 мин m/z 429,30 ($[\text{M}+1]$, 100%).

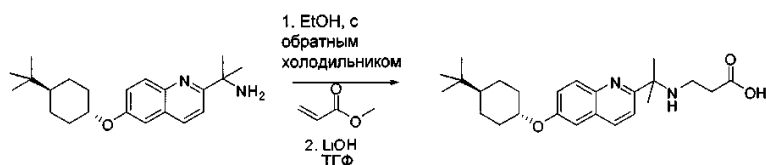
Пример 234: 2-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)пропан-2-амин



К раствору (S)-2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты [1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил]-ет-(E)-илиден]амида (132,2 мг, 0,3084 ммоль) в толуоле (1,0 мл, 9,4 ммоль) при -25°C в атмосфере N_2 , по каплям добавляли MeMgBr (3M раствор в простом эфире, 0,41 мл/г 3, 4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при $\sim -20^\circ\text{C}$ в течение 15 мин. ТСХ указывала на то, что реакция прошла полностью. Реакцию гасили путем добавления насыщенного NH_4Cl при 0°C . Погашенный раствор разбавляли EtOAc . Водный слой удаляли. Органический слой промывали солевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Высушивающий агент удаляли и высушенный раствор концентрировали в вакууме до остатка, который хроматографировали с получением продукта (76,3 мг, 56%). ЖХ-МС 1,82 мин m/z 445,30 ($[\text{M}+1]$, 100%).

{1-[6-(4-Трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил]-1-метилэтил}амид 2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (76,3 мг, 0,172 ммоль) в метаноле (1,9 мл, 48 ммоль) добавляли 4,0 М хлористого водорода в 1,4-диоксане (0,97 мл, 3,9 ммоль) и перемешивали всю ночь. После удаления растворителя остаток растворяли в ДМСО, затем при помощи ВЭЖХ получали продукт в виде геля (53 мг, 91%). ЖХ-МС Rf = 1,58 мин m/z 341,20 ($[\text{M}+1]$, 100%). ^1H ЯМР (400 МГц, chloroform-d) Сдвиг = 8,22 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 2,6, 9,2 Гц, 1H), 7,15 (s, 1H), 4,38-4,24 (m, 1H), 2,28 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,93 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 1,88 (s, 6 H), 1,58-1,40 (m, 2H), 1,31-1,01 (m, 3H), 0,91 (s, 9H).

Пример 235: 3-(2-(6-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил)пропан-2-иламино)пропановая кислота

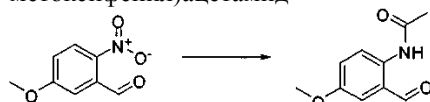


Смесь 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил]-1-метилэтиламина (53,0 мг, 0,156 ммоль) и метилакрилата (0,014 мл, 0,16 ммоль; поставщик = Aldrich) в этаноле (0,32 мл, 5,5 ммоль) нагревали до возврата флегмы всю ночь. ЖХ-МС мониторинг показывал новый пик 1,60 мин (m/z 427,30 $[M+1]$, 20%). После концентрирования и хроматографирования MeOH/ДХМ получали продукт в виде масла (35 мг, 53%).

Раствор метилового эфира 3-{1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-ил]-1-метилэтиламино}пропионовой кислоты (36,0 мг, 0,0844 ммоль) и гидроксида лития (20,2 мг, 0,844 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл, 20 ммоль) и воде (0,3 мл, 20 ммоль) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. ЖХ-МС показывал единственный пик целевого продукта RT 1,57 мин $M+1$ при m/z 413,30, 100%. Растворитель концентрировали и нейтрализовали лимонной кислотой и концентрировали и очищали при помощи ВЭЖХ с получением продукта (20 мг, 57%).

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,30 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 2,7, 9,2 Гц, 1H), 7,30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 4,43-4,28 (m, 1H), 3,23 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,84 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,26 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,90 (d, J = 13,6 Гц, 2H), 1,79 (s, 6H), 1,49-1,32 (m, 2H), 1,32-1,17 (m, 2H), 1,17-1,00 (m, 1H), 0,90 (s, 9 H).

Пример 236: N-(2-формил-4-метоксифенил)ацетамид



5-Метокси-2-нитробензальдегид (5,00 г, 0,0276 моль), диоксид платины (400 мг, 0,002 моль) и трехводный ацетат натрия (300 мг, 0,002 моль) помещали в колбу под давлением, с последующим добавлением этилацетата (200 мл, 2 моль). Через реакционную смесь пропускали затем N_2 как минимум 3 раза и вводили H_2 (пропускали 3 раза) и поддерживали при 52 psi в течение 3 ч. Реакционную смесь затем фильтровали, и охлаждали до -20°C . В раствор добавляли N,N-диизопропилэтиламин (7,21 мл, 0,0414 моль) с последующим добавлением ацетилхлорида (2,36 мл, 0,0331 моль). Реакционной смеси позволяли перемешиваться в течение 2 часов, и реакцию гасили KHCO_3 (нас). Органический слой отделяли и промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na_2SO_4 . Удаление растворителя приводило к получению неочищенного продукта, который затем очищали при помощи хроматографии (SiO_2 , 80г, 0-100% этилацетат/гексаны; 4,28 г, 80%). ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ ppm 2,25 (s, 3H) 3,88 (s, 3H) 7,10-7,26 (m, 2H) 8,69 (d, J = 9,06 Гц, 1H) 9,90 (s, 1H) 10,75-11,04 (m, 1H). МС (ESI, $M+1$): 194,10.

Пример 237: 6-метокси-2-метилхинолазин



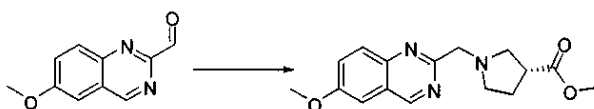
N-(2-Формил-4-метоксифенил)ацетамид (2, 2,50 г, 12,9 ммоль) растворяли в этаноле (300 мл, 5000 ммоль) и охлаждали до -78°C в реакторе высокого давления. Добавляли насыщенный раствор NH_3 в этаноле. Реакционную смесь затем нагревали при 135°C в течение 2 ч. Охлаждали до 23°C и растворитель удаляли с получением неочищенного продукта, который затем очищали при помощи хроматографии (SiO_2 , 120 г, 0-20% MeOH/ДХМ; 1,87г, 83%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm 2,91 (s, 3H) 3,97 (s, 3H) 7,15 (d, J = 2,51 Гц, 1H) 7,56 (dd, J = 9,04, 2,51 Гц, 1H) 7,93 (d, J = 9,04 Гц, 1H) 9,27 (s, 1H). МС (ESI, $M+1$): 175,10,

Пример 238: 6-метокси-2-хинолазинилметилальдегид



6-Метокси-2-метилхинолазин (3, 2,50 г, 14,4 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (200 мл, 3000 ммоль), с последующим добавлением диоксида селена (11,15 г, 100,4 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали. Растворитель удаляли и смесь неочищенного продукта очищали при помощи хроматографии (SiO_2 , 80г, 0-100% этилацетат/гексаны; 1,85г, 69%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm 4,02 (s, 3H) 7,23-7,31 (m, 1H) 7,69 (dd, J = 9,29, 2,76 Гц, 1H) 8,16 (d, J = 9,29 Гц, 1H) 9,49 (s, 1H) 10,23 (s, 1H). МС (ESI, $M+1$): 189,10,

Пример 239: метиловый эфир (R)-1-(6-метоксихиназолин-2-илметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты



6-Метокси-2-хиназолинилметилальдегид (4, 2,40 г, 12,7 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл, 1000 ммоль), с последующим добавлением метилового эфира (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты (3,29 г, 25,5 ммоль) при 23°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем натрий цианоборогидрид (1,60 г, 25,5 ммоль) добавляли при -30°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до 23°C и перемешивали в течение 1 дня. Растворитель удаляли и остаток обрабатывали ДХМ/вода. Органический слой промывали промывателем (300×2 мл) и затем соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Продукт очищали при помощи хроматографии (SiO₂, 220г, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением очищенного продукта. ¹H ЯМР (хлороформ-d) δ ppm: 9,23 (s, 1H), 7,89 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,07 (br. s., 1H), 4,02 (d, J = 3,3 Гц, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,61 (s, 3H), 3,03-3,25 (m, 2H), 2,96 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 2,68 (t, J=8,2 Гц, 1H), 2,59 (q, J = 8,0 Гц, 1H), 2,11 (d, 2H). МС (ESI, M+1): 302,10.

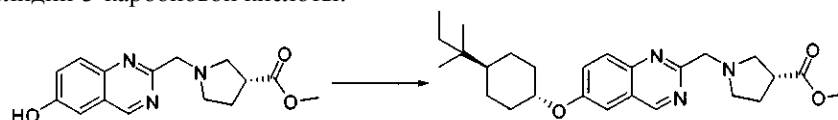
Пример 240: метиловый эфир (R)-1-(6-гидроксихиназолин-2-илметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты



Метиловый эфир (R)-1-(6-метоксихиназолин-2-илметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (600,00 мг, 1,9911 ммоль) растворяли в метиленхлориде (20 мл, 300 ммоль), и охлаждали до -78°C. Затем по каплям добавляли раствор 1,0 М трибромида бора в метиленхлориде (11,947 мл, 11,947 ммоль). Реакционную смесь затем постепенно нагревали до 23°C и нагревали до 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до -78°C и добавляли холодный MeOH (30 мл). Затем смесь оставляли отстояться в течение 15 ч при 23°C. Растворитель удаляли в вакууме и остаток обрабатывали K₂CO₃ (нас.) до pH ~9 и затем регулировали до pH ~7,5. Экстрагировали ДХМ (100 × 2 мл). Органические слои промывали водой, соевым раствором и высушивали над Na₂SO₄. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии (SiO₂, 40г, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением неочищенного продукта (540 мг, 94%).

¹H ЯМР (MeOD) δ ppm: 9,26 (s, 1H), 7,86 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 9,2,2,6 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 4,00 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,04-3,18 (m, 2H), 2,86 (d, J = 2,5 Гц, 2H), 2,66-2,77 (m, 1H), 2,10 (s, 2H). МС (ESI, M+1): 288,10.

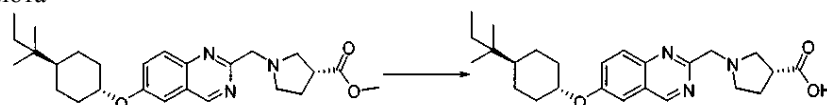
Пример 241: метиловый эфир (R)-1-{6-[4-(1,1-диметилпропил)циклогексилокси]хиназолин-2-илметил}пирролидин-3-карбоновой кислоты:



Метиловый эфир (R)-1-(6-гидроксихиназолин-2-илметил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (150,00 мг, 5,2208E-4 моль), цис-4-(1,1-диметил)пропилциклогексанол (133,36 мг, 7,8312E-4 моль) и трифенилфосфин (273,87 мг, 0,0010442 моль) помещали в вials 40 мл, с последующим добавлением толуола (5 мл, 0,04 моль). Затем в реакционную смесь добавляли раствор в ТГФ (5 мл) по каплям при 23°C. Реакционной смеси позволяли перемешиваться в течение 12 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через целитный слой, и концентрировали. Смесь неочищенного продукта очищали при помощи хроматографии (SiO₂, 20 г, 0-35% этилацетат/гексаны) с получением целевого продукта (388 мг, 80%).

¹H ЯМР (хлороформ-d) δ ppm: 9,25 (s, 1H), 7,93 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 9,3,2,8 Гц, 1H), 7,13 (d, 1H), 4,28 (ddd, J = 10,9, 6,6, 4,4 Гц, 1H), 3,99-4,16 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,22-3,34 (m, 1H), 3,16 (dd, J=8,9, 7,4 Гц, 1H), 2,98-3,10 (m, 1H), 2,76 (t, J = 8,4 Гц, 1H), 2,66 (q, J = 8,2 Гц, 1H), 2,26 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 2,06-2,21 (m, 2H), 1,76-1,92 (m, 2H), 1,36-1,55 (m, 2H), 1,29 (q, J = 7,6 Гц, 2H), 1,09-1,24 (m, 3H), 0,72-0,90 (m, 9H). МС (ESI, M+1): 440,30.

Пример 242: 1-{6-[4-(1,1-диметилпропил)циклогексилокси]хиназолин-2-илметил}пирролидин-3-карбоновая кислота



Метиловый эфир 1-{6-[4-(1,1-диметилпропил)циклогексилокси]хиназолин-2-илметил}пирролидин-3-карбоновой кислоты (229,50 мг, 5,2208E-4 моль) растворяли в метаноле (5 мл, 0,1 моль) и тетрагидрофуране (5 мл, 0,06 моль), с последующим добавлением 2 М гидроксида лития в воде (2 мл, 0,004 моль) при 23°C в течение 10 мин. Избыток растворителя удаляли в вакууме и твердый остаток обрабатывали

HCl (2N, 3 мл) и экстрагировали ДХМ (20 × 3 мл). Органические слои высушивали над Na₂SO₄. Удаление растворителя привело к получению очищенного продукта (200 мг, 90%). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm 0,69-0,94 (m, 12H) 1,13-1,37 (m, 10H) 1,39-1,59 (m, 2H) 1,76-1,96 (m, 3H) 2,18-2,37 (m, 2H) 4,84 (br. s., 1H) 7,16-7,38 (m, 2H) 7,55-7,71 (m, 1H) 7,99 (br. s., 1H) МС (ESI, M+1): 426,30.

Двухстадийную процедуру, которую использовали для получения 1-{6-[4-(1,1-диметилпропил)циклогексилокси]хиназолин-2-илметил}пирролидин-3-карбоновой кислоты, использовали с соответствующим спиртом для получения следующих соединений:

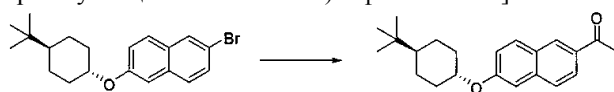
Пример 243: 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)хиназолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота (88% выход).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 0,88-1,02 (m, 10H) 1,09-1,17 (m, 2H) 1,17-1,35 (m, 8 H) 1,39-1,61 (m, 2H) 1,82-2,01 (m, 3H) 2,18-2,37 (m, 2H) 4,32 (br. s., 0H) 7,17-7,37 (m, 2H) 7,60 (br. s., 1H) 7,99 (br. s., 1H). МС (ESI, M+1): 412,20.

Пример 244: 1-[6-(4-Циклопентилциклогексилокси)хиназолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота (95% выход).

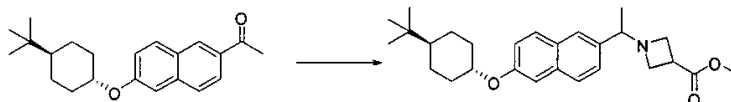
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ppm: 1,00-1,19 (m, 10H) 1,37-1,57 (m, 8 H) 1,57-1,70 (m, 2H) 1,70-1,87 (m, 2H) 1,87-2,02 (m, 3H) 2,21 (br. s., 2H) 4,34 (br. s., 1H) 7,10-7,34 (m, 1H) 7,55-7,68 (m, 1H) 7,85-8,07 (m, 2H) 9,24-9,44 (m, 1H). МС (ESI, M+1): 424,30.

Пример 245: 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]этанон



К раствору 2-бром-6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталина (5 г, 0,01 моль) в 15 мл сухого ТГФ при перемешивании при -78°C, добавляли 2,0 М н-бутиллития в гексане (8,3 мл, 0,017 моль) по каплям. Реакционную смесь затем перемешивали при -78°C в течение 15 мин, что приводило к появлению желтого цвета. Затем по каплям добавляли N-метокси-N-метил-ацетамид (1,6 мл, 0,015 моль) в 5 мл ТГФ, в то время как реакцию перемешивали при -78°C (реакционная смесь становилась бесцветной после добавления B). Реакцию затем гасили водой и трижды экстрагировали этиловым эфиром. Органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. Вещество очищали посредством колоночной хроматографии с использованием градиента 0-10% EtOAc/гексан (пропускали чистый гексан в течение 5 мин для элюирования десбромом SM) на 125 г SiO₂ с получением титульного соединения в виде белого твердого вещества.

Пример 246: 1-N-азетидин-3-этоксикарбонил-1-этил[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин



Этиловый эфир азетидин-3-карбоновой кислоты (407,10 мг, 0,0031520 моль) (HCl соль) соединяли с карбонатом калия (653,01 мг, 0,0047249 моль) в метаноле (10 мл, 0,2 моль) и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества удаляли посредством фильтрования. Затем добавляли уксусную кислоту (8,9 мкл, 0,00016 моль) с последующим добавлением 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]этанона (511,01 мг, 0,0015750 моль) и натрия цианоборогидрида (245,55 мг, 0,0039074 моль) и реакцию перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Растворимость твердого вещества была очень плохой. Добавляли метилхлорид (2,5 мл, 0,039 моль). Смесь становилась гомогенной через несколько минут. Реакционную смесь затем нагревали до 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь затем оставляли перемешиваться всю ночь при 50°C. Реакцию затем гасили водой и трижды экстрагировали этиловым эфиром. Органические слои соединяли и высушивали над MgSO₄. Твердые вещества удаляли посредством фильтрования и добавляли 5 г SiO₂. Весь растворитель затем удаляли и полученный в результате кремнезем загружали в колонку на 24 грамма и реакционную смесь очищали с использованием градиента 0-60% EtOAc/гексан и затем высушивали в высоком вакууме с получением титульного соединения в виде бесцветного масла. Вещество будет перенесено без дополнительной очистки.

Пример 247: 1-этил[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил-N-азетидин-3-карбоновая кислота



1-N-Азетидин-3-этоксикарбонил-1-этил[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин (140,1 мг, 0,3307 ммоль) растворяли в этаноле (2 мл, 40 ммоль) и затем обрабатывали 1 М гидроксида натрия в воде (2 мл, 2 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 1 ч. ЖХ-МС показывал почти 10% превращение в новое более полярное пятно RT=1,75 мин (misprint) M+1=410. Реакционную смесь оставляли перемешиваться на всю ночь. ЖХ-МС указывал на отсутствие оставшихся исходных веществ. Значение pH доводили до 3-4 при помощи 3 N HCl и реакционную смесь затем трижды экстрагировали EtOAc. Орга-

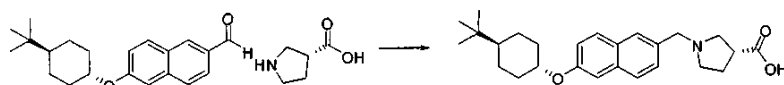
нические слои соединяли и затем высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. Затем добавляли этиловый эфир и образовывался белый осадок. Осадок удаляли посредством фильтрования с получением белого твердого вещества, имеющего 99% чистоту по данным ЯМР и ВЭЖХ. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm 0,89 (s, 9 H) 1,02-1,29 (m, 3H) 1,43 (q, $J=11,38$ Гц, 2H) 1,53-1,72 (m, 3H) 1,88 (d, $J=11,55$ Гц, 2H) 2,26 (d, $J=10,54$ Гц, 2H) 3,18-3,38 (m, 1H) 3,72-3,98 (m, 2H) 3,98-4,17 (m, 2H) 4,18-4,33 (m, 1H) 4,38 (br. s., 1H) 7,05-7,18 (m, 2H) 7,54 (d, $J=8,28$ Гц, 1H) 7,72 (t, $J=8,28$ Гц, 2H) 7,83 (br. s., 1H). МС (ESI, $M+1$): 410,30.

Аналогичную 2-стадийную процедуру, которую использовали для 1-этил[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)нафталин-2-ил-N-азетидин-3-карбоновой кислоты, использовали для получения следующего соединения при помощи соответствующего амина.

Пример 248: 3-{1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]этиламино}пропионовая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,81 (br. s., 1H) 0,87 (s, 9 H) 0,99-1,14 (m, 1H) 1,14-1,42 (m, 4H) 1,64 (d, $J=6,78$ Гц, 3H) 1,81 (d, $J=12,05$ Гц, 2H) 2,20 (d, $J=10,29$ Гц, 2H) 2,57-2,72 (m, 2H) 2,72 - 2,88 (m, 1H) 2,97 (br. s., 1H) 3,32 (br. s., 1H) 4,30-4,54 (m, 2H) 7,18 (dd, $J=8,91, 2,13$ Гц, 1H) 7,35-7,45 (m, 1H) 7,66 (d, $J=7,78$ Гц, 1H) 7,79 (d, $J=8,78$ Гц, 1H) 7,86 (d, $J=8,53$ Гц, 1H) 7,94 (s, 1H)

Пример 249: (R)-1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота:



Соединение (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты с родовым неорганическим нейтральным компонентом (98 мг, 0,65 ммоль) соединяли с карбонатом калия (114,44 мг, 0,82203 ммоль) в метаноле (5 мл, 100 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества затем удаляли посредством фильтрования и к раствору добавляли 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-карбальдегид (76,7 мг, 0,247 ммоль) с последующим добавлением уксусной кислоты (91 мкл, 1,6 ммоль). Растворимость была низкой, поэтому также добавляли метиленхлорид (0,6 мл, 10 ммоль). Смесь нагревали до 55°C в течение 30 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли натрий цианоборогидрид (0,077630 г, 1,2353 ммоль) двумя небольшими порциями и реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь затем обрабатывали 2 дополнительными эквивалентами натрий цианоборогидрида и нагревали до 55°C всю ночь. Приблизительно 3 мл MeOH удаляли на ротаторном испарителе и реакционную смесь обрабатывали 2 мл DMSO для растворения осажденных твердых веществ. Реакционную смесь затем непосредственно очищали посредством препаративной ВЭЖХ на колонке 19×150 C18 с использованием градиента 10-100% $\text{CH}_3\text{CN}/\text{Вода}$ (0,1% ТФУК) с получением титульного соединения. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг=8,01-7,73 (m, 3H), 7,59-7,43 (m, 1H), 7,37-7,26 (m, 1H), 7,26-7,12 (m, 1H), 4,61-4,49 (m, 2H), 4,48-4,31 (m, 1H), 3,91-3,33 (m, 6H), 2,60-2,09 (m, 5H), 2,06-1,81 (m, 3H), 1,58-1,04 (m, 7H), 1,01-0,80 (m, 9H). МС (ESI, $M+1$): 410,30.

Процедуру для (R)-1-[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-нафталин-2-илметил]-пирролидин-3-карбоновой кислоты использовали для получения следующих соединений с использованием соответствующего амина.

Пример 250: (R)-1-[6-(бициклогексил-4-илокси)нафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота:

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг = 7,98-7,71 (m, 3H), 7,59-7,45 (m, 1H), 7,39-7,09 (m, 2H), 4,69-4,48 (m, 1H), 4,48-4,32 (m, 1H), 2,51-2,08 (m, 4 H), 1,83 (d, $J=7,0$ Гц, 7H), 1,71-1,38 (m, 7H), 1,12 (none, 6). МС (ESI, $M+1$): 436,30.

Пример 251: (R)-1-[6-(4-циклопентилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,05-1,34 (m, 7 H) 1,40-1,70 (m, 8 H) 1,72-1,88 (m, 2H) 1,89-2,07 (m, 2H) 2,23 (d, $J=11,04$ Гц, 2H) 3,41 - 3,53 (m, 2H) 3,53 - 3,68 (m, 2H) 4,35 - 4,48 (m, 1H) 4,53 (br. s., 2H) 7,20 (dd, $J=8,91, 2,38$ Гц, 1H) 7,25-7,34 (m, 1H) 7,52 (dd, $J=8,53, 1,51$ Гц, 1H) 7,87 (d, $J=8,53$ Гц, 1H) 7,82 (d, $J=9,04$ Гц, 1H) 7,93 (s, 1H). МС (ESI, $M+1$): 422,20.

Пример 252: (S)-1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг = 7,96-7,92 (m, 2H), 7,90-7,79 (m, 3H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 4,60-4,47 (m, 2H), 4,44-4,33 (m, 1H), 3,74-3,34 (m, 4 H), 2,62-2,35 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 2H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,53-1,03 (m, 5H), 0,93 (s, 9 H). МС (ESI, $M+1$): 410,30.

Пример 252: (R)-1-[6-(транс-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота:

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,39-1,69 (m, 4 H) 1,99-2,14 (m, 3H) 2,19-2,49 (m, 5H) 3,34-3,45 (m, 2H) 3,45-3,70 (m, 2H) 4,40-4,62 (m, 3H) 7,21 (dd, $J=8,91, 2,38$ Гц, 1H) 7,36 (d, $J=2,01$ Гц, 1H) 7,53 (dd, $J=8,53, 1,51$ Гц, 1H) 7,79-7,87 (m, 1H) 7,89 (d, $J=8,28$ Гц, 1H) 7,95 (s, 1H). МС (ESI, $M+1$): 422,20.

Пример 253: (R)-1-[6-(цис-4-трифторметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота:

^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm 1,60-1,90 (m, 6H) 2,17-2,47 (m, 6H) 3,43-3,70 (m, 4H) 4,54 (br. s., 2H) 4,83 (br. s., 1H) 7,27 (dd, $J=9,04$, 2,26 Гц, 1H) 7,31-7,38 (m, 1H) 7,54 (dd, $J=8,53$, 1,51 Гц, 1H) 7,81-7,92 (m, 2H) 7,96 (s, 1H). МС (ESI, $M+1$): 422,20.

Пример 254: 3-[[6-(4-циклопентилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]амино}пропионовая кислота:

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) Сдвиг = 7,87-7,61 (m, 3H), 7,56-7,39 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 1H), 7,15-6,96 (m, 1H), 4,39-4,25 (m, 1H), 4,20-4,04 (m, 2H), 3,20 (s, 2H), 3,09-2,83 (m, 3H), 2,71-2,49 (m, 3H), 2,14-1,90 (m, 3H), 1,88-1,55 (m, 6 H), 1,16 (none, 10H).

Пример 256: (R)-1-[6-(4-трет-пентилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота:

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг = 7,91-7,66 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,20 (d, $J = 2,0$ Гц, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,35-4,21 (m, 1H), 3,72-3,25 (m, 4H), 2,18 (d, $J = 11,0$ Гц, 3H), 1,75 (br. s., 1H), 1,38-1,06 (m, 5H), 0,88-0,62 (m, 6H). МС (ESI, $M+1$): 424,30.

Пример 257: (R)-1-[6-(4-этилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота:

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг = 8,04-7,74 (m, 2H), 7,59-7,43 (m, 1H), 7,37-7,20 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,63-4,41 (m, 1H), 3,80-3,37 (m, 4H), 2,19-1,97 (m, 1H), 1,79-1,22 (m, 6H), 0,94 (s, 3H). МС (ESI, $M+1$): 382,20.

Пример 258: (R)-1-[6-(4-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота:

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг = 7,92-7,64 (m, 2H), 7,42 (d, $J = 7,5$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J = 1,8$ Гц, 2H), 4,68-4,57 (m, 0H), 4,43 (s, 0H), 4,37-4,22 (m, 0H), 3,74-3,25 (m, 0H), 2,11 (br. s., 0H), 1,77 (br. s., 0H), 1,68-1,43 (m, 0H), 1,43-0,95 (m, 0H), 0,82 (t, $J = 6,3$ Гц, 3H). МС (ESI, $M+1$): 410,30.

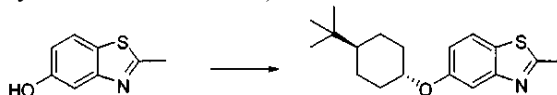
Пример 259: (R)-1-[6-(4-метоксиметилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота:

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг = 7,70-7,47 (m, 3H), 7,43-7,29 (m, 1H), 7,23-7,06 (m, 1H), 7,04-6,89 (m, 1H), 4,45-4,10 (m, 1H), 3,79-3,53 (m, 2H), 3,20-3,11 (m, 5H), 3,01-2,64 (m, 3H), 2,55-2,32 (m, 2H), 1,79 (s, 7 H), 1,30 (none, 5H). МС (ESI, $M+1$): 398,10.

Пример 260: {1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-илметил]пирролидин-3-ил}уксусная кислота:

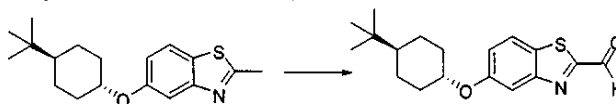
^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) Сдвиг = 8,00-7,77 (m, 5H), 7,58-7,47 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 1,5$ Гц, 2H), 7,26-7,11 (m, 2H), 4,50 (s, 3H), 4,45-4,32 (m, 2H), 3,79-3,38 (m, 5H), 3,19-2,65 (m, 3H), 2,65-2,10 (m, 9 H), 2,04-1,62 (m, 5H), 1,52-1,04 (m, 9 H), 0,93 (s, 9 H). МС (ESI, $M+1$): 424,30.

Пример 261: 5-(4-трет-бутилциклогексилокси)-2-метилбензотиазол.



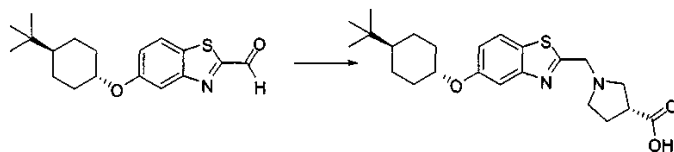
2-Метилбензотиазол-5-ол (2,5 г, 0,015 моль), цис-4-трет-бутилциклогексанол (2,84 г, 0,0182 моль), и трифенилфосфин (4,76 г, 0,0182 моль) соединяли в сухом толуоле (100 мл, 1 моль) и перемешивали в атмосфере азота. По каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (3,6 мл, 0,018 моль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь затем концентрировали до сухого остатка и затем остаток растворяли в ДХМ и добавляли 5 г SiO_2 . Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный в результате порошок загружали в колонку на 40 г и очищали посредством колоночной хроматографии с использованием градиента 0-60% EtOAc/гексан.

Пример 262: 5-(4-трет-бутилциклогексилокси)-бензотиазол-2-альдегид.



Диоксид селена (180 мг, 1,6 ммоль) соединяли с 1,4-диоксаном (5 мл, 60 ммоль) и водой (0,5 мл, 30 ммоль) при комнатной температуре в условиях атмосферы воздуха. Смесь затем обрабатывали 5-(4-трет-бутилциклогексилокси)-2-метилбензотиазолом (250 мг, 0,82 ммоль) и полученную в результате смесь нагревали до 65°C в течение 2 ч. Нагрев усиливали до 90°C и добавляли 4 дополнительных экв. SeO_2 . Реакционную смесь перемешивали еще 5 ч. ЖХ-МС показывала практически полное превращение. Реакционная смесь становилась темной и в реакционной смеси образовывались твердые вещества. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и оставляли отстаиваться в течение ночи. Твердые вещества удаляли посредством фильтрования. Концентрировали до сухого остатка и затем непосредственно очищали посредством колоночной хроматографии с использованием градиента 0-40% этилацетат/гексан с получением титульного соединения в виде темного твердого вещества.

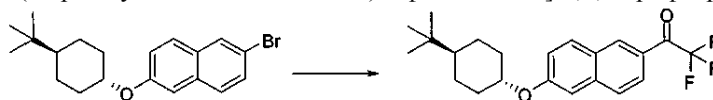
Пример 263: (R)-1-[5-(4-трет-бутилциклогексилокси)бензотиазол-2-илметил]пирролидин-3-карбоновая кислота



(R)-Пирролидин-3-карбоновую кислоту (100 мг, 0,9 ммоль) (HCl соль) соединяли с N,N-диизопропилэтиламином (300 мкл, 2 ммоль) в метаноле (4,0 мл, 98 ммоль) и перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли 5-(4-трет-бутилциклогексилокси)бензотиазол-2-карбальдегид (1,0E2 мг, 0,33 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и натрий цианоборогидрид (100 мг, 2 ммоль) добавляли двумя порциями. Реакционной смеси затем позволяли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение всей ночи. Реакционную смесь затем непосредственно очищали на Gilson (10-90% CH₃CN/H₂O (0,1% ТФУК), 19×150 см C18, RT=8,6 мин). Продукт затем высушивали в высоком вакууме с получением титльного соединения в виде белого твердого вещества.

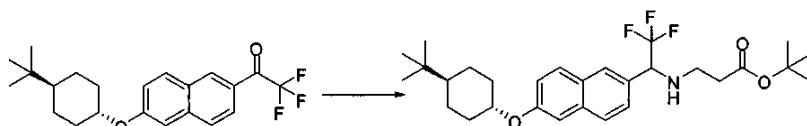
¹H ЯМР (400МГц, MeOD) Сдвиг = 8,00-7,78 (m, 1H), 7,69-7,51 (m, 1H), 7,27-7,05 (m, 1H), 5,09-4,93 (m, 3H), 4,39-4,21 (m, 1H), 4,01-3,39 (m, 4H), 2,65-2,18 (m, 3H), 2,01-1,80 (m, 2H), 1,53-1,04 (m, 6H), 0,92 (s, 9H). MS (ESI, M+1): 417,30.

Пример 264: 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]-2,2,2-трифторэтанон.



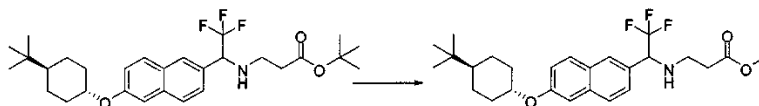
К раствору 2-бром-6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталена (2 г, 0,006 моль) по каплям добавляли 15 мл сухого ТГФ при перемешивании при -78°C. Реакционную смесь затем перемешивали при -78°C в течение 15 мин, с получением желтого цвета. Затем добавляли 2,2,2-трифтор-N-метокси-N-метил-ацетамид (1,0 мл, 0,0083 моль) в 10 мл ТГФ по каплям, в то время как реакционную смесь перемешивали при -78°C. После добавления всего исходного вещества реакции позволяли нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение 2 ч. Реакцию гасили водой и трижды экстрагировали и EtOAc. Органические слои высушивали над MgSO₄, фильтровали, и концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. ЯМР неочищенного продукта показывала приблизительно 80% чистоту (аналогично дес-бромисходному веществу). Вещество очищали посредством колоночной хроматографии с использованием градиента гексана на один объем колонки и затем 0-10% EtOAc/гексан на 25 грамм SiO₂ с получением титльного соединения в виде желтого твердого вещества. Вещество будет перенесено без дополнительной очистки.

Пример 265: трет-бутиловый эфир 3-{1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]-2,2,2-трифторэтиламино}пропионовой кислоты



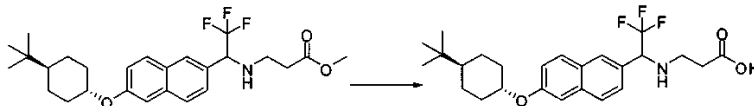
Трет-бутиловый эфир 3-аминопропионовой кислоты (106 мг, 0,727 ммоль) соединяли с N,N-диизопропилэтиламином (575 мкл, 3,30 ммоль) и 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]-2,2,2-трифторэтанон (250 мг, 0,66 ммоль) в метиленхлориде (4 мл, 60 ммоль). Добавляли 1 М хлорида титана (IV) в метиленхлориде (727 мкл, 0,727 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. ТСХ (20% EtOAc/гексан) показывала только следы исходного вещества с новым пятном ниже R_f. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и осторожно добавляли цианоборогидрид (208 мг, 3,30 ммоль) в метаноле (5 мл) двумя порциями (ввиду множества пузырьков крышку снимали). Реакционную смесь затем разбавляли 10 мл ДХМ и твердые вещества удаляли посредством фильтрования. Значение pH доводили до 10 при помощи 1 М NaOH и реакционную смесь экстрагировали трижды метиленхлоридом. Органические слои соединяли и высушивали над MgSO₄. Твердые вещества удаляли посредством фильтрования и неочищенный продукт реакции абсорбировали на кремнезем (1 г) и очищали посредством колоночной хроматографии на 12 г SiO₂ с использованием градиента 0-15% этилацетат/гексан с получением вещества, которое содержало примеси по данным ЯМР и ЖХ-МС (соединение элюировали с приблизительно 1% EtOAc.) Вещество повторно очищали на 24 г ISCO золотой колонке с использованием длинного градиента 0-10% EtOAc/гексан в течение 30 мин (целевое соединение имело 2-ой основной пик) с получением титльного соединения в виде бесцветного твердого вещества.

Пример 266: метиловый эфир 3-{1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]-2,2,2-трифторэтиламино}пропионовой кислоты



Трет-бутиловый эфир 3-{1-[6-(4-tert-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]-2,2,2-трифторэтиламино}пропионовой кислоты (0,174 г, 0,343 ммоль) растворяли в 4 М хлористого водорода в 1,4-диоксане (3 мл, 10 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Весь растворитель удаляли после очистки на предыдущей стадии. Реакционную смесь затем концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении с получением титульного соединения, которое непосредственно переносили на следующую стадию.

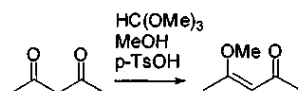
Пример 267: 3-{1-[6-(4-tert-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]-2,2,2-трифторэтиламино}пропионовая кислота (ВЮ-021973).



Метилловый эфир 3-{1-[6-(4-tert-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]-2,2,2-трифторэтиламино}пропионовой кислоты (164 мг, 0,352 ммоль) растворяли в этаноле (2 мл, 40 ммоль) и затем обрабатывали 1 М гидроксида натрия в воде (2 мл, 2 ммоль). Смесь энергично перемешивали в течение 1 ч. Значение pH доводили до 3-4 при помощи 6 N HCl и затем реакционную смесь трижды экстрагировали EtOAc. Органические слои соединяли и затем высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали до сухого остатка при пониженном давлении. Затем добавляли этиловый эфир и образовывался белый осадок. Осадок удаляли посредством фильтрования с получением белого твердого вещества, имеющего 99% чистоты по данным ЯМР и ВЭЖХ, с оставшимися следами этанола.

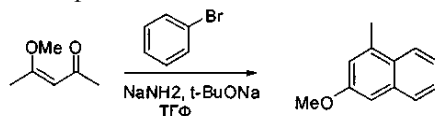
¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm 0,83 (s, 9H) 0,93-1,10 (m, 1H) 1,11-1,27 (m, 2H) 1,27-1,42 (m, 2H) 1,73-1,89 (m, 2H) 2,19 (d, J=10,29 Гц, 2H) 2,67 (t, J=6,53 Гц, 2H) 3,03-3,18 (m, 2H) 4,22-4,37 (m, 1H) 5,33-5,51 (m, 1H) 7,13 (dd, J=8,91, 2,38 Гц, 1H) 7,21-7,29 (m, 1H) 7,46 (d, J=8,78 Гц, 1H) 7,76 (d, J=9,04 Гц, 1H) 7,85 (d, J=8,78 Гц, 1H) 7,93 (s, 1H).

Пример 268: 4-метоксипент-3-ен-2-он



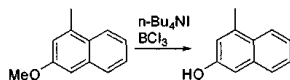
Раствор 2,4-пентандиона (100 г, 1 моль), триметил ортоформиата (106 г, 1 моль), p-TsOH H₂O (2,16 г, 11,4 ммоль) в MeOH (248 мл) нагревали при 55°C в течение 5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли CCl₄ (100 мл) и смесь концентрировали снова с получением неочищенного продукта в виде темно-коричневого масла (~100 г). Данный остаток подвергали вакуумной перегонке с получением бесцветного масла (58,0 г, выход: 50%). Точка кипения 32-33°C/3 торр).

Пример 268: 3-метокси-1-метилнафталин



Раствор трет-БуОН (44,5 г, 600 ммоль) в сухом ТГФ (240 мл) по каплям добавляли к суспензии NaNH₂ (84,4 г, 2,2 ммоль) в сухом ТГФ (480 мл) в атмосфере азота. Полученную в результате смесь нагревали в течение 2 ч при 40-45°C. После охлаждения смеси по каплям добавляли раствор 4-метоксипент-3-ен-2-она (68,5 г, 600 ммоль) в сухом ТГФ (480 мл) при 30-40°C. Полученную в результате смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Раствор бромбензола (47,1 г, 300 ммоль) в сухом ТГФ (240 мл) добавляли и смесь перемешивали при 55°C в течение 6 ч. Смесь затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры всю ночь. Смесь выливали на лед, подкисляли водным 3 М раствором HCl до pH 4-5 и экстрагировали EtOAc. Соединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении и остаток разбавляли ацетоном (480 мл) и перемешивали с концентрированным раствором HCl (24 мл) в течение 10 мин. Смесь разбавляли EtOAc (200 мл) и промывали насыщенным солевым раствором (200 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc и соединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. Остаток подвергали флеш-хроматографии (700 г силикагеля с сухой загрузкой, элюирование 2% EtOAc в гептане с получением оранжевого масла (19 г, выход: 37%).

Пример 269: 4-метилнафталин-2-ол



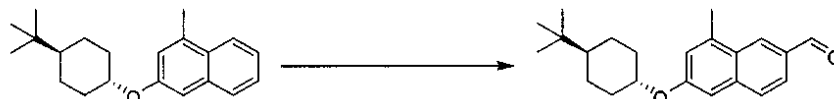
К раствору соединения 4-метилнафталин-2-ола (22 г, 128 ммоль) и $n\text{-Bu}_4\text{I}$ (52 г, 141 ммоль) в сухом дихлорметане (650 мл) добавляли 1,0 М раствор BCl_3 в дихлорметане (192 мл, 192 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Через 5 мин раствор оставляли нагреваться до 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили холодной водой (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Соединенные экстракты промывали насыщенным соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали. Остаток подвергали флеш-хроматографии, элюировали с градиентом 10-50% EtOAc в гептане с получением коричневого твердого продукта (16 г, выход: 79%).

Пример 270: 3-(4-трет-бутилциклогексилокси)-1-метилнафталин



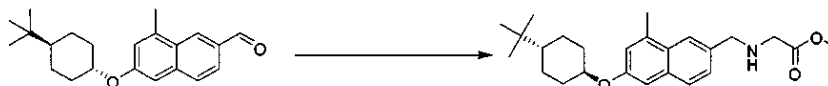
Смесь 4-метилнафталин-2-ола (0,60 г, 3,8 ммоль), метансульфоновой кислоты 4-трет-бутилциклогексилового эфира (1,9 г, 7,6 ммоль) и карбоната цезия (3,7 г, 11 ммоль) в трет-БуОН (10 мл) и 2-бутаноне (7 мл) нагревали при 80°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры, смесь обрабатывали водой и простым эфиром. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт обрабатывали метанолом с получением твердого продукта (0,55 г, выход: 48%). ESI-МС: 297,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 271: 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-карбальдегид (13467-25)



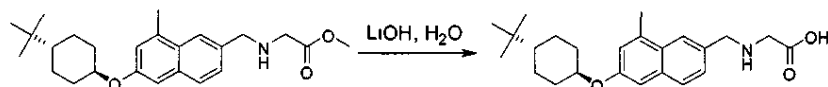
К смеси 3-(4-трет-бутилциклогексилокси)-1-метилнафталина (450 мг, 1,5 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (9 мл) добавляли тетрагидрид олова (236 мкл, 2 ммоль) при 0°C . После перемешивания при 0°C в течение 1 ч добавляли дихлорметилметилового эфира (183 мкл, 2 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры. К смеси добавляли ледяную воду и перемешивали в течение 1 ч, затем темный раствор разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органическую фазу промывали водным бикарбонатом натрия, и высушивали над MgSO_4 . Высушивающий агент отфильтровывали, растворитель концентрировали до сухого остатка с получением темного твердого продукта (0,48 г, выход: 97%). ESI-МС: 325,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 272: метиловый эфир {[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}уксусной кислоты



Раствор 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-карбальдегида (50 мг, 0,15 ммоль), глицинметилового эфира, хлороводорода (27 мг, 0,22 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламина (DIEA) (34 мкл) в 1,2-дихлорэтаноле (2 мл) перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем добавляли натрий триацетоксиборгидрид (52 мг, 0,25 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли метиленхлоридом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, высушивали над MgSO_4 , фильтровали, и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством хроматографии на колонке с силикагелем с элюированием 0-5% MeOH в метиленхлориде с получением светло-коричневого твердого вещества (53 мг, выход: 86%). ESI-МС: 420,30 ($\text{M}+23$)⁺.

Пример 273: {[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}уксусная кислота



Раствор метилового эфира {[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}-уксусной кислоты (40 мг, 0,1 ммоль) и гидроксида лития (16 мг, 0,67 ммоль) в ТГФ (1,4 мл) и воде (0,5) перемешивали при 22°C всю ночь. После того, как растворитель концентрировали, остаток обрабатывали водой. Полученное в результате твердое вещество фильтровали и промывали водой и очищали при помощи ВЭЖХ с получением белого осадка в виде ТФУК соли (24 мг, выход: 48%). ESI-МС: 406,30 ($\text{M}+23$)⁺;

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 8,075 (d, 1H), 8,065 (d, 1H), 7,62 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,52 (m, 1H), 3,86 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,66 (s, 1H), 2,27 (d, 2H), 1,926 (d, 2H), 1,557 (m, 2H), 1,256 (m, 2H), 1,152 (m, 1H), 0,92 (s, 9H).

Пример 274: 4-{[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}масляная кислота



Раствор 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-карбальдегида (50 мг, 0,15 ммоль) и 4-аминобутановой кислоты (20 мг, 0,19 ммоль) в этаноле (0,5 мл) нагревали до возврата флегмы в течение 2 ч. Желтый раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли натрий цианоборогидрид (52 мг). Смесь нагревали при 50°C всю ночь. Неочищенный продукт очищали при помощи ВЭЖХ с получением белого твердого вещества в виде ТФУК соли (9 мг, выход: 11%). ESI-МС: 412,30 (M+H)⁺;

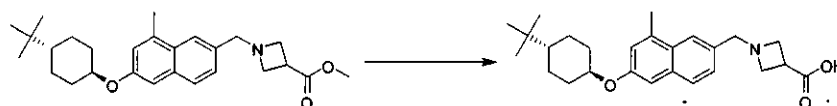
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,06 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,58-7,65 (m, 1H), 7,48 (t, J = 7,15 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (m, 1H), 3,20 (t, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,48 (t, J = 6,90 Гц, 2H), 2,29 (d, J = 10,54 Гц, 2H), 2,04 (quin, J = 7,34 Гц, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,54 (m, 2H), 1,28 (m, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

Пример 275: метиловый эфир 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]азетидин-3-карбоновой кислоты



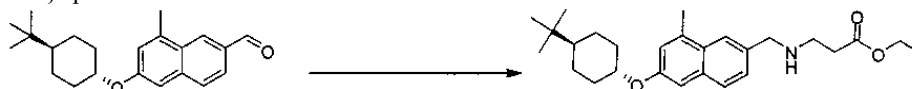
Синтез осуществляли так, как описано для метилового эфира {[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}уксусной кислоты (40 мг, выход: 51%). ESI-МС: 424,30 (M+H)⁺.

Пример 276: 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]азетидин-3-карбоновая кислота



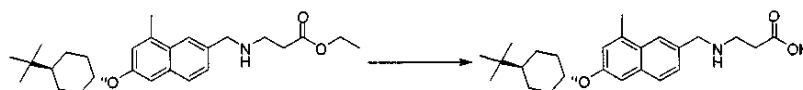
Синтез осуществляли так, как описано для {[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-8-метил-нафталин-2-илметил]-амино}-уксусной кислоты. Продукт обрабатывали водным 1N HCl с получением светлого желтого твердого вещества в виде HCl соли (30 мг, выход: 86%). ESI-МС: 410,30 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 8,10 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 4,60-4,45 (m, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,50-3,33 (m, 2H), 2,68 (s, 3H), 2,16 (d, 2H), 1,81 (d, 2H), 1,47 (quin, 2H), 1,20 (quin, 2H), 1,09 (m, 2H), 0,88 (s, 9H).

Пример 277: этиловый эфир 3-{[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}пропионовой кислоты



Синтез осуществляли так, как описано для метилового эфира {[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}уксусной кислоты (38 мг, выход: 41%). ESI-МС: 426,30 (M+H)⁺.

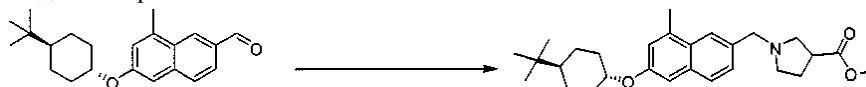
Пример 278: 3-{[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}пропионовая кислота



Синтез осуществляли так, как описано для {[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}уксусной кислоты. Неочищенный продукт очищали посредством ВЭЖХ с получением белого твердого вещества в виде ТФУК соли (22 мг, выход: 48%). ESI-МС: 398,20 (M+H)⁺.

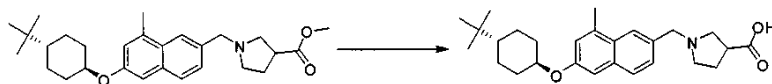
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,89 (s, 2H), 7,95 (d, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,41 (t, 1H), 7,13 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,35 (m, 1H), 3,14 (s, 2H), 2,74-2,65 (m, 5H), 2,18 (d, 2H), 1,85 (d, 2H), 1,47 (m, 2H), 1,20-1,02 (m, 3H), 0,88 (s, 9H).

Пример 279: метиловый эфир 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновой кислоты



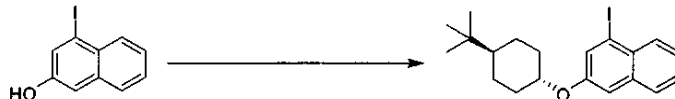
Синтез осуществляли так, как описано для метилового эфира {[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}уксусной кислоты в виде вязкого масла (57 мг, выход: 70%). ESI-МС: 438,30 (M+H)⁺.

Пример 280: 1-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]пирролидин-3-карбоксилат



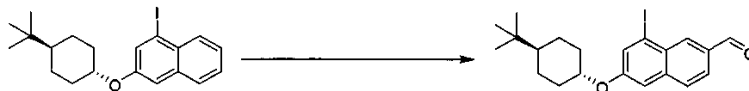
Синтез осуществляли так, как описано для {[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}уксусной кислоты. (36 мг, выход: 69%). ESI-MC: 424,30 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,14 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,35 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 2,73 (t, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,53 (m, 3H), 2,36 (m, 1H), 2,12 (d, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,78 (d, 2H), 1,64 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 1,20-1,00 (m, 3H), 0,85 (s, 9H).

Пример 281: 3-(4-трет-бутилциклогексилокси)-1-йоднафталин



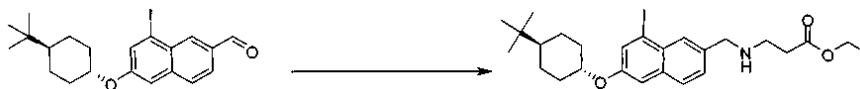
Смесь 4-йоднафталин-2-ола (1,0 г, 3,7 ммоль) (см., например, Australian Journal of Chemistry (1963), 16 401-10, b. Journal of the Chemical Society (1943), 468-9, который полностью включен путем ссылки), 4-трет-бутилциклогексильного эфира метансульфоновой кислоты (1,8 г, 7,4 ммоль) и карбоната цезия (3,6 г, 11 ммоль) в трет-бутиловом спирте (10 мл) и 2-бутаноне (7 мл) нагревали в герметично закрытой вials при 100°C в течение 4 ч. Смесь разделяли на фракции между водой и дихлорметаном. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колонки на силикагеле с элюированием EtOAc в гексане от 0 до 30% с получением светло-желтого осадка (1,10 г, выход: 73%). ESI-MC: 409,10 (M+H)⁺.

Пример 282: 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-йоднафталин-2-карбальдегид



Синтез осуществляли так, как описано для 6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-карбальдегида (вязкое масло, 700 мг, выход: 98%). ESI-MC: 437,10 (M+H)⁺.

Пример 283: этиловый эфир 3-{[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-йоднафталин-2-илметил]амино}пропионовой кислоты



Синтез осуществляли так, как описано для метилового эфира {[6-(4-трет-бутил-циклогексилокси)-8-метил-нафталин-2-илметил]-амино}-уксусной кислоты (светло-коричневое твердое вещество, 110 мг, выход: 40%). ESI-MC: 538,20 (M+H)⁺.

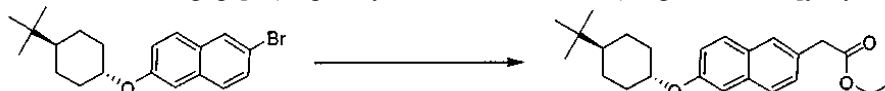
Пример 284: 3-{[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-йод-нафталин-2-илметил]амино}пропионовая кислота; соединение с трифторуксусной кислотой



Синтез осуществляли так, как описано для {[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}уксусной кислоты. Неочищенный продукт очищали посредством ВЭЖХ с получением белого твердого вещества в виде ТФУК соли (7 мг, выход: 30%). ESI-MC: 510,20 (M+H)⁺.

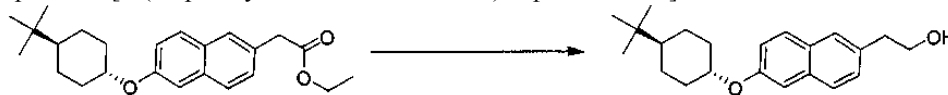
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,13 (d, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,66 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,54 (m, 1H), 3,14 (t, 2H), 2,81 (t, 1H), 2,66 (s, 1H), 2,28 (d, 2H), 1,94 (d, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,30 (m, 2H), 1,16 (m, 1H), 0,93 (s, 9H).

Пример 285: этиловый эфир [6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]уксусной кислоты



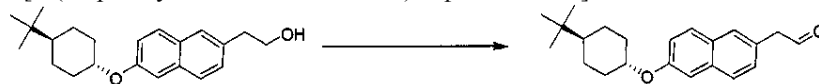
К раствору 2-бром-6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталина (2 г, 5,5 ммоль) в простом эфире (10 мл) в атмосфере азота добавляли 1,6 М н-бутиллитий в гексане (4 мл, 6,4 ммоль) при 0°C. Раствор перемешивали в течение 30 мин при 0°C, затем обрабатывали комплексом медь(I) бромид-диметилсульфид (0,8 г, 3,9 ммоль). Через 2 ч перемешивания добавляли раствор этилбромацетата (0,7 мл, 6 ммоль) в простом эфире (4 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. Реакцию гасили 10% водной HCl, затем нерастворимые остатки отфильтровывали. Органический слой промывали водой, водным раствором бикарбоната натрия, высушивали над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колонки с силикагелем с элюированием EtOAc в гексане от 0 до 10% с получением светло-желтого твердого вещества (0,45 г, выход: 22% выход). ESI-MC: 369,20 (M+H)⁺.

Пример 286: 2-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]этанол



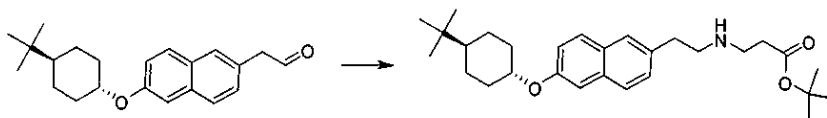
К раствору этилового эфира [6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]уксусной кислоты (250 мг, 0,68 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 1,0 М литий тетрагидроалюмината в ТГФ (2 мл, 2 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч раствор гасили этилацетатом (1 мл), затем добавляли водный раствор сегнетовой соли (1,5 мл). Раствор перемешивали в течение 1 ч, затем экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Полученный в результате неочищенный продукт очищали посредством колонки на силикагеле с элюированием EtOAc в гексане от 0 до 60% с получением белого осадка (0,17 г, выход: 77%). ESI-МС: 327,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 287: [6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]ацетальдегид



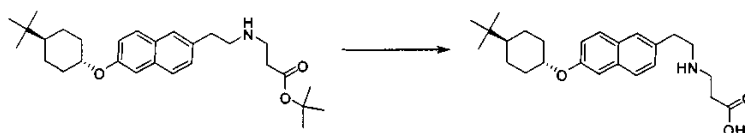
К раствору 2-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]этанола (170 мг, 0,52 ммоль) в метилхлориде (5 мл) добавляли периодидан Десса-Мартина (0,31 г, 0,73 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор разбавляли метилхлоридом, промывали водным раствором тиосульфата натрия, высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очищали при помощи колонки с силикагелем с получением белого твердого вещества (120 мг, выход: 70%). ESI-МС: 325,20 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 288: трет-бутиловый эфир 3-{2-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]-этиламино}пропионовой кислоты



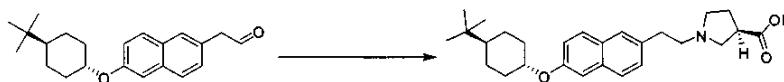
Синтез осуществляли так, как описано для метилового эфира {[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (13 мг, выход: 30%). ESI-МС: 454,40 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 289: 3-{2-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]этиламино}пропионовая кислота



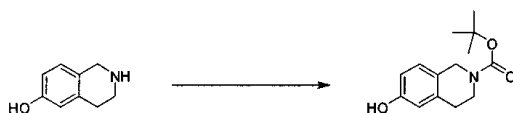
Раствор трет-бутилового эфира 3-{2-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]этиламино}пропионовой кислоты (13 мг, 0,028 ммоль) в 4 М HCl в 1,4-диоксане (0,50 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После того, как растворитель концентрировали, неочищенный продукт очищали посредством ВЭЖХ с получением белого твердого вещества (7 мг, выход: 49%). ESI-МС: 398,30 ($\text{M}+\text{H}$)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,73 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,09 (dd, 1H), 4,31 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 4H), 3,14 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,25 (d, 2H), 1,89 (d, 2H), 1,40 (m, 2H), 1,24 (m, 2H), 1,10 (m, 1H), 0,90 (s, 9H).

Пример 290: (R)-1-{2-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]этил}пирролидин-3-карбоновая кислота



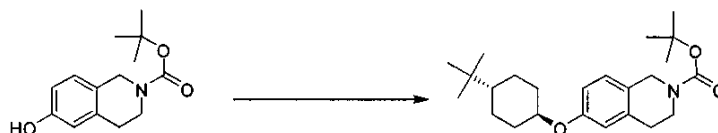
Смесь (R)-пирролидин-3-карбоновой кислоты, HCl соли (54 мг, 0,35 ммоль) и карбоната калия (0,11 г, 0,79 ммоль) в метаноле (1,4 мл) перемешивали в течение 15 мин. Твердые вещества затем удаляли посредством фильтрования и фильтрат концентрировали. В остаток добавляли [6-(4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил]ацетальдегид (57 мг, 0,18 ммоль) и натрий триацетоксиборгидрид (200 мг, 1 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (2 мл) и уксусную кислоту (0,14 мл, 2,4 ммоль). После нагревания при 80°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 5% водным раствором лимонной кислоты. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали посредством ВЭЖХ с получением твердой соли ТФУК (42 мг, выход: 44%). ESI-МС: 424,30 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 291: трет-бутиловый эфир 6-гидрокси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоновой кислоты



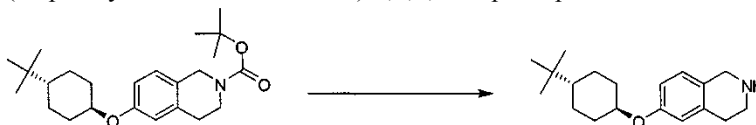
Раствор 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-6-ола, HCl соли (2 г, 10 ммоль) и ди-tert-бутилдикарбонат (4 г, 18 ммоль) в насыщенном водном растворе бикарбоната натрия (20 мл) и хлороформа (20 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Органическую фазу промывали водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали посредством колонки на силикагеле с элюированием EtOAc в гексане от 0 до 100% с получением целевого продукта (1,7 г, выход: 65%).

Пример 292: трет-бутиловый эфир 6-(4-tert-бутилциклогексилокси)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоновой кислоты



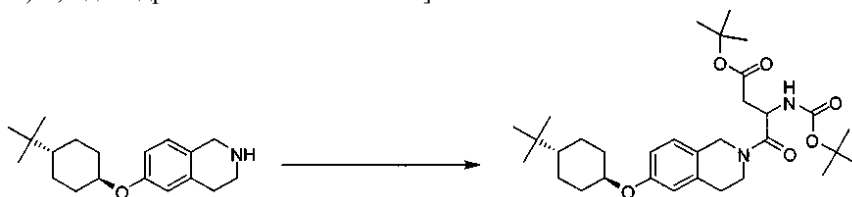
Смесь /tert-бутилового эфира 6-гидрокси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоновой кислоты (1,1 г, 4,4 ммоль), карбоната цезия (4,3 г, 13 ммоль) и 4-tert-бутилциклогексилового эфира метансульфоновой кислоты (2,2 г, 8,8 ммоль) в трет-BuOH (12 мл) и 2-бутаноне (6,0 мл) нагревали в герметично закрытой виае при 100°C всю ночь. Смесь разделяли на фракции между водой и простым эфиром. Органическую фазу промывали водой, высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колонки на силикагеле с элюированием EtOAc в гексане от 0 до 30% с получением белого осадка (1,0 г, выход: 58%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,99 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,67 (d, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,07 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,78 (m, 2H), 2,18 (d, 2H), 1,85 (d, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,37 (m, 2H), 1,18-1,00 (m, 3H), 0,87 (s, 9H).

Пример 293: 6-(4-tert-бутилциклогексилокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин



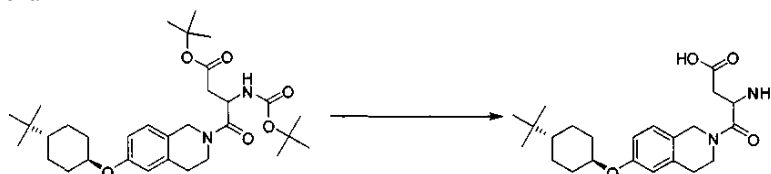
Раствор трет-бутилового эфира 6-(4-tert-бутилциклогексилокси)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоновой кислоты (0,89 г, 2,3 ммоль) в 4 M HCl в 1,4-диоксане (10 мл, 40 ммоль) и простого эфира (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч с образованием белого осадка. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением целевого продукта в виде HCl соли (0,73 г, выход: 98%). (400 МГц, ДМСО) δ 7,09 (d, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,14 (m, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,09 (d, 2H), 1,77 (d, 2H), 1,27 (m, 2H), 1,20-0,98 (m, 3H), 0,85 (s, 9H).

Пример 294: трет-бутиловый эфир 3-tert-бутоксикарбониламино-4-[6-(4-tert-бутилциклогексилокси)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-4-оксомасляной кислоты



Смесь HCl соли 6-(4-tert-бутилциклогексилокси)-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, (80 мг, 0,25 ммоль), 4-tert-бутилового эфира 2-tert-бутоксикарбониламиноянтарной кислоты (143 мг, 0,49 ммоль), триэтиламина (41 мкл), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимид гидрохлорида (57 мг, 0,30 ммоль) и N-гидроксисбензотриазолмоногидрата (10 мг, 0,06 ммоль) в ДМФ (2,0 мл) нагревали при 50°C в течение 4 ч. Раствор разбавляли простым эфиром и промывали водой. Органическую фазу высушивали над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали посредством колонки с силикагелем с элюированием EtOAc в гексане от 0 до 20% с получением целевого продукта (90 мг, выход: 65%).

Пример 295: 3-амино-4-[6-(4-tert-бутилциклогексилокси)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-4-оксомасляная кислота

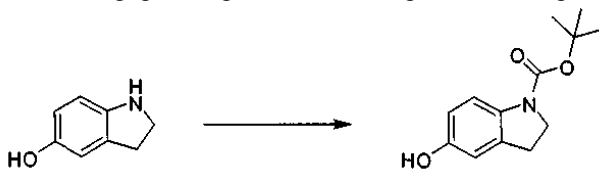


Раствор трет-бутилового эфира 3-tert-бутоксикарбониламино-4-[6-(4-tert-бутилциклогексилокси)-

3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-4-оксомасляной кислоты (90 мг, 0,16 ммоль) в метиленхлориде (1,0 мл) и трифторуксусной кислоты (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После того, как растворитель концентрировали, остаток очищали посредством ВЭЖХ с получением белого твердого вещества в виде ТФУК соли (48 мг, выход: 58%). ESI-MC: 403,80 (M+H)⁺;

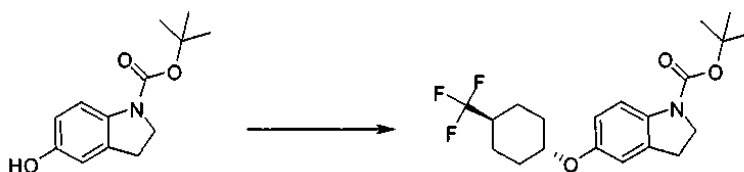
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,95 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,62 (d, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,61-4,41 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,73-3,51 (m, 2H), 2,95-2,75 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,14 (d, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,34 (q, 2H), 1,17-0,99 (m, 3H), 0,86 (s, 9H).

Пример 296: трет-бутиловый эфир 5-гидрокси-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты



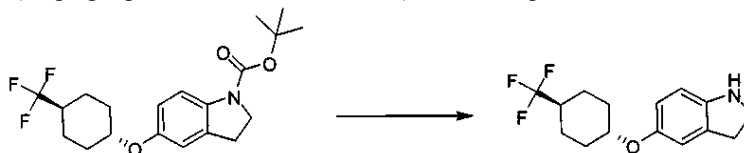
Синтез осуществляли так, как описано для трет-бутилового эфира 6-гидрокси-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-карбоновой кислоты (1,1 г, выход: 60%). ESI-MC: 258,10 (M+23)⁺.

Пример 297: трет-бутиловый эфир 5-(4-трифторметилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты



Смесь трет-бутилового эфира 5-гидрокси-2,3-дигидроиндол-1-карбоновой кислоты (0,33 г, 1,4 ммоль), карбоната цезия (0,93 г, 2,8 ммоль), и 4-трифторметилциклогексилового эфира метансульфоновой кислоты (0,70 г, 2,8 ммоль) в трет-BuOH (5 мл) и 2-бутаноне (2,5 мл) нагревали в герметично закрытой вials при 100°C всю ночь. Смесь обрабатывали дихлорметаном с образованием осадка. Твердое вещество отфильтровывали и фильтрат концентрировали. Остаток обрабатывали минимальным количеством дихлорметана с образованием твердого вещества в течение 2 дней. Твердое вещество фильтровали и промывали простым эфиром с получением целевого продукта (200 мг, выход: 40%). ESI-MC: 408,20 (M+23)⁺.

Пример 298: 5-(4-трифторметилциклогексилокси)-2,3-дигидро-1H-индол



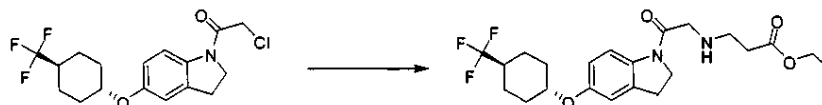
Синтез осуществляли так, как описано для 3-амино-4-[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-3,4-дигидро-1H-изохинолин-2-ил]-4-оксомасляной кислоты (130 мг, выход: 88%). ESI-MC: 286,10 (M+H)⁺.

Пример 299: 2-хлор-1-[5-(4-трифторметилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]этанон



К смеси 5-(4-трифторметилциклогексилокси)-2,3-дигидро-1H-индола (130 мг, 0,46 ммоль) и DIEA (103 мкл) в метиленхлориде (2 мл) добавляли хлорацетил хлорид (47 мкл, 0,59 ммоль) при комнатной температуре. Черный раствор перемешивали в течение 30 мин. Растворитель концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт непосредственно использовали для следующей стадии без дальнейшей очистки (80 мг, выход: 77%). ESI-MC: 362,10 (M+H)⁺.

Пример 300: этиловый эфир 3-{2-оксо-2-[5-(4-трифторметилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]этиламино}пропионовой кислоты



Смесь неочищенного 2-хлор-1-[5-(4-трифторметилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]этанона (80 мг, 0,22 ммоль), этилового эфира 3-аминопропионовой кислоты в виде HCl соли (68 мг, 0,44 ммоль) и карбоната калия (98 мг, 0,71 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) нагревали до возврата флегмы в течение 4 ч. Смесь обрабатывали водой и экстрагировали простым эфиром. Органическую фазу высушивали над MgSO₄, концентрировали, и очищали на колонке с силикагелем с получением целевого продук-

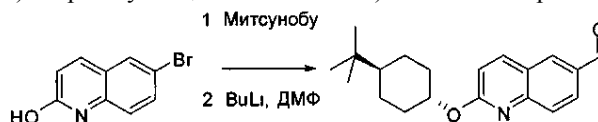
та (11 мг, выход 10%). ESI-МС: 443,20 (M+H)⁺.

Пример 301: 3-{2-оксо-2-[5-(4-трифторметилциклогексилокси)-2,3-дигидроиндол-1-ил]этиламино}пропионовая кислота



Синтез осуществляли так, как описано для {[6-(4-трет-бутилциклогексилокси)-8-метилнафталин-2-илметил]амино}уксусной кислоты (3,8 мг, выход: 35%). ESI-МС: 415,20 (M+H)⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,03 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 4,58 (m, 1H), 4,15-4,03 (m, 4H), 3,22 (t, 2H), 2,79 (q, 1H), 2,64 (t, 2H), 2,22 (m, 1H), 2,11 (d, 2H), 1,78-1,69 (m, 5H), 1,67-1,56 (m, 2H).

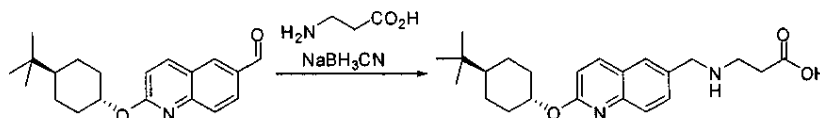
Пример 302: 2-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-карбальдегид



Смесь 6-бромхинолин-2-ола (500 мг, 0,002 моль), цис-трет-бутилциклогексанола (418,5 мг, 0,002678 моль), и трифенилфосфина (702,4 мг, 0,002678 моль) в толуоле (4,754 мл, 0,04463 моль) нагревали до возврата флегмы и по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (0,5273 мл, 0,002678 моль) и перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Смесь растворяли в ДХМ и подвергали хроматографической очистке EtOAc/гексан (0:100 к 40:60) с получением продукта в виде белого твердого вещества (253 мг, 30%). ЖХ-МС Rt = 2,82 мин (m/z = 364,45, M+2, 100%).

К 6-бром-2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин (115 мг, 0,317 ммоль) в тетрагидрофуране (2,6 мл, 32 ммоль) добавляли 2,0 М н-бутиллития в циклогексане (0,48 мл, 0,95 ммоль) при -78°C и перемешивали в течение 15 мин. Добавляли N,N-диметилформамид (0,12 мл, 1,6 ммоль) и перемешивали в течение 30 мин. После завершения реакции добавляли 1 М HCl и через 5 мин при -78°C добавляли нас. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой концентрировали и очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием PE/EA (0-50%) в качестве элюента с получением продукта в виде геля (30,6 мг, 31%). ЖХ-МС Rt = 2,49 мин m/z = 312,51 ([M+1], 100%).

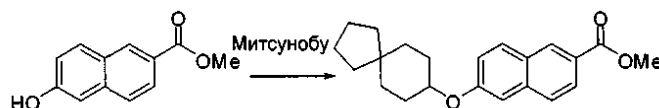
Пример 303: 3-((2-((транс)-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-ил)метиламино)пропановая кислота



Раствор 2-(4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-6-карбальдегида (30,6 мг, 0,0983 ммоль) и бета-аланина (8,75 мг, 0,0983 ммоль) в этаноле (0,7 мл, 10 ммоль) нагревали до возврата флегмы в течение 2 ч. Желтый раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли натрий цианоборогидрид (7,41 мг, 0,118 ммоль) и нагревали до возврата флегмы в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли лимонную кислоту и концентрировали. Твердое вещество суспендировали в воде и фильтровали, и собранное твердое вещество промывали тщательно водой. ВЭЖХ очистка твердого вещества привела к получению продукта (7,5 мг, 15%). ЖХ-МС Rt = 1,60 мин m/z = 385,49 [M+1].

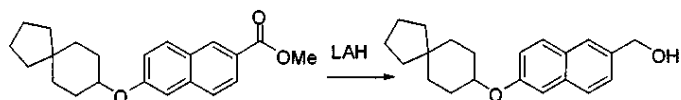
¹H ЯМР (400МГц, MeOD) δ = 8,14 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 5,29-5,09 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,36 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 2,79 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 2,30 (d, J = 10,9 Гц, 2H), 1,94 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 1,55-1,06 (m, 5H), 0,94 (s, 9 H).

Пример 304: метил 6-(спиро[4,5]декан-8-илокси)-2-нафтоат



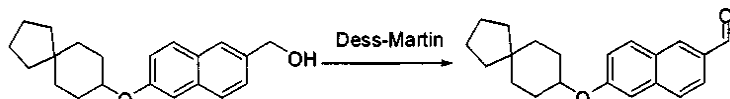
Смесь спиро[4,5]декан-8-ола (0,915 г, 0,00593 моль), метилового эфира 6-гидроксинафталин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 0,00494 моль) и трифенилфосфина (1,56 г, 0,00593 моль) в толуоле (10 мл, 0,1 моль) нагревали до возврата флегмы, и по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (1,17 мл, 0,00593 моль) и перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 6 ч. Смесь растворяли в ДХМ и подвергали хроматографической очистке EtOAc/гексан (0:100 к 40:60) с получением продукта в виде белого твердого вещества (1,02 г, 61%). ЖХ-МС Rt = 2,58 мин, m/z = 339,34, (M+1, 100%).

Пример 305: 6-(спиро[4,5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метанол



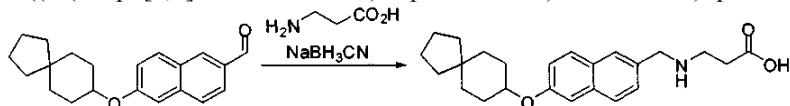
К метиловому эфиру 6-(спиро[4,5]дек-8-илокси)нафталин-2-карбоновой кислоты (0,312 г, 0,000922 моль) в тетрагидрофуране (9 мл, 0,1 моль) добавляли 1,0 М литий тетрагидроалюминат в тетрагидрофуране (2,76 мл, 0,00276 моль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили EtOAc, затем добавляли сегнетову соль и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Экстракция EtOAc, с/с привели к получению продукта в виде белого твердого вещества (257,2 мг, 90%). ЖХ-МС Rt = 2,21 мин m/z = 293,30 ([M-17], 100%).

Пример 306: 6-(спиро[4,5]декан-8-илокси)-2-нафталъдегид



К [6-(спиро[4,5]дек-8-илокси)нафталин-2-ил]метанолу (257,2 мг, 0,8285 ммоль) в метиленхлориде (9 мл, 100 ммоль) добавляли перйодинан Десса-Мартина (0,492 г, 1,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После пропускания через слой силикагеля, растворитель концентрировали с получением продукта в виде твердого вещества (256 мг, 100%). ЖХ-МС Rt = 2,44 мин m/z = 309,56 ([M+1], 100%).

Пример 307: 3-((6-(спиро[4,5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановая кислота

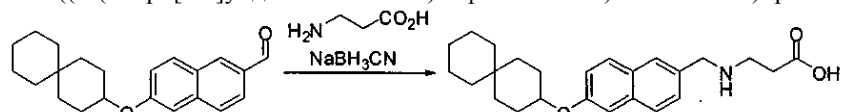


Раствор 6-(спиро[4,5]дек-8-илокси)нафталин-2-карбальдегида (229,5 мг, 0,7441 ммоль) и бета-аланина (66,3 мг, 0,744 ммоль) в этаноле (1 мл, 20 ммоль) нагревали до возврата флегмы в течение 2 ч. Желтый раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли натрий цианоборогидрид (56,1 мг, 0,893 ммоль) и нагревали до возврата флегмы в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли лимонную кислоту и концентрировали. Экстракция ДХМ и препаративная ВЭЖХ привели к получению продукта в виде белого твердого вещества (88 мг, 31%). ЖХ-МС Rt = 1,52 мин m/z = 382,30 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 1,7, 8,5 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,19 (dd, J = 2,3, 8,9 Гц, 1H), 4,55 - 4,44 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,36-3,32 (m, 2H), 2,76 (t, J = 6,8 Гц, 2H), 2,09-1,33 (m, 16 H).

Последовательность, использованную для получения 3-((6-(спиро[4,5]декан-8-илокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты использовали для синтеза соединения, указанного ниже, с использованием соответствующего спирта в качестве исходного вещества.

Пример 308: 3-((6-(спиро[5.5]ундек-3-илокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановая кислота



Раствор 6-(спиро[5,5]ундек-3-илокси)нафталин-2-карбальдегида (150 мг, 0,46 ммоль) и бета-аланин (41,4 мг, 0,465 ммоль) в этаноле (0,7 мл, 10 ммоль) нагревали до возврата флегмы в течение 2 ч. Желтый раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли натрий цианоборогидрид (35,1 мг, 0,558 ммоль) и нагревали до возврата флегмы в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли лимонную кислоту и концентрировали. ЖХ-МС показывал 1,59 мин 396,30 [M+1]. Твердое вещество суспендировали в воде и экстрагировали ДХМ. СС при помощи препаративной ВЭЖХ привело к получению продукта (42 мг, 23%). ЖХ-МС Rt = 1,59 мин m/z = 396,30 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ = 7,89 (br. s., 1H), 7,86-7,74 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 7,26 (br. s., 1H), 7,19 (br. s., 1H), 4,48 (br. s., 1H), 4,35 (br. s., 2H), 3,34 (s, 2H), 2,76 (s, 2H), 1,91 (br. s., 2H), 1,68 (br. s., 4H), 1,55-1,21 (m, 10H).

Пример 309: Дополнительные соединения настоящего изобретения

Каждое из приведенных ниже дополнительных соединений получали аналогично описанным выше:

4-(((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-6-ил)метил)амино)масляная кислота;

(R)-1-(((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-6-ил)метил)пиперидин-3-карбоновая кислота;

(S)-1-(((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-6-ил)метил)пиперидин-3-карбоновая кислота;

4-(((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-6-ил)метил)масляная кислота;

5-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-6-ил)метил)пентановая кислота;
 6-((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-6-ил)метил)гексановая кислота;
 4-(6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)бутановая кислота;
 4-(6-(цис-4-трет-бутилциклогексилокси)-3,4-дигидроизохинолин-2(1H)-ил)бутановая кислота;
 2-(2-(5-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)индолин-1-ил)-2-оксоэтиламино)этилфосфониевая кислота и

3-амино-4-(5-(транс-трет-бутилциклогексилокси)индолин-1-ил)-4-оксобутановая кислота.

Пример 310: Дополнительные соединения настоящего изобретения

Каждое из приведенных ниже дополнительных соединений получали аналогично описанным выше:

1-((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновая кислота;

1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)сульфонил)азетидин-3-карбоновая кислота;

3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)-N-(метилсульфонил)пропионамид;

5-(2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)этил)тетразол;

1-гидрокси-2-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)этилфосфиновая кислота;

3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)амино)пропилфосфиновая кислота;

3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хиноксалин-2-ил)метил)амино)пропионовая кислота;

3-(((7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-3-ил)метил)амино)пропионовая кислота;

3-(((7-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)циннолин-3-ил)метил)амино)пропионовая кислота;

3-(((5-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-метилиндол-2-ил)метил)амино)пропионовая кислота;

3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-метилиндол-2-ил)метил)амино)пропионовая кислота;

3-(((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хиназолин-6-ил)метил)амино)пропионовая кислота;

3-(((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-метилиндол-6-ил)метил)амино)пропионовая кислота;

3-(((2-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-метилиндол-5-ил)метил)амино)пропионовая кислота

и

3-(((3-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-1-метилиндол-6-ил)метил)амино)пропионовая кислота.

Пример 310: Мобилизация кальция

Соединения, не специфичные в отношении S1P₁ рецептора, например имеющие S1P₃ активность, могут вызывать нежелательные побочные эффекты. Соответственно соединения анализировали для идентификации тех из них, которые являются специфичными в отношении S1P₁ активности и имеют небольшую или не имеют активности, или являются антагонистами S1P₃ активности. Соответственно тестовые соединения анализировали в анализе мобилизации кальция для определения агонистической активности в отношении либо человеческого S1P₁, либо человеческого S1P₃ рецептора, и антагонистической активности только в отношении человеческого S1P₃ рецептора. Данная процедура в существенной степени описана в Davis et al. (2005) Journal of Biological Chemistry, vol. 280, pp. 9833-9841, которая полностью включена путем ссылки со следующими модификациями. Анализы мобилизации кальция выполняли в рекомбинантных CHEM клетках, экспрессирующих человеческие S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, или S1P₅, приобретенных у Millipore (Billerica, MA). Для детекции свободного внутриклеточного кальция S1P₁, S1P₂, S1P₃, S1P₄, или S1P₅ клетки загружали в краситель FLIPR Calcium 4 от Molecular Devices (Sunnyvale, CA). Изображения клеток для мобилизации кальция получали при помощи FLIPR^{TETRA}, оснащенного распылительной головкой на 96 лунок.

Пример 311: Скрининг-анализы in vivo

Измерение циркулирующих лимфоцитов:

Соединения растворяли в 30% HPCD. Мышам (C57b1/6 самцы, возраст 6-10 недель) вводили 0,5 и 5 мг/кг соединения перорально при приеме пищи, 30% HPCD включали в качестве негативного контроля.

Кровь собирали из ретроорбитального синуса через 5 и 24 ч после введения лекарственных средств под короткой анестезией изофлураном. Пробы цельной крови подвергали гематологическому анализу. Количество периферических лимфоцитов определяли при помощи автоматического анализатора (HEMAVETTM 3700). Субпопуляции лимфоцитов периферической крови окрашивали при помощи флуорохром-конъюгированных специфичных антител и анализировали при помощи флуоресцентного активирующего сортировщика клеток (FACSCALIBURTM). Трех мышей использовали для оценки активности истощения лимфоцитов каждого соединения, которое подвергали скринингу.

Соединения настоящего изобретения могут вызывать полную лимфопению от периодов не более 4 ч или менее до 48 ч или более; например 4-36 ч или 5-24 ч. В некоторых случаях соединение формулы может вызывать полную лимфопению через 5 ч и частичную лимфопению через 24 ч. Дозировка, необходимая для вызова лимфопении, может быть в диапазоне, например 0,001-100 мг/кг или 0,01-10 мг/кг. Дозировка может быть 10 мг/кг или менее, например 5 мг/кг или менее, 1 мг/кг или менее, или 0,1 мг/кг или менее.

Пример 312: Оценка влияния на сердце

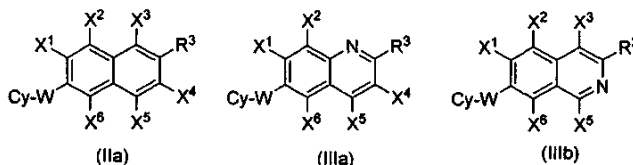
Одним из сообщенных нежелательных эффектов S1P агониста может быть, например, брадикардия. Анализы были проведены для определения влияния тестовых соединений на сердечную функцию. Влияние соединений на сердечную функцию контролировали при помощи генной системы регистрации ЭКГ. ЭКГ регистрировали у мышей, которые находились в сознании (C57b1/6 самцы, возраст 6-10 недель) до и после введения соединений. Соединения вводили перорально при приеме пищи. Трех мышей использовали для оценки влияния на сердечный ритм каждого соединения. Как было найдено, соединения имеют небольшое или не имеют влияния на сердечный ритм на терапевтических уровнях.

Сокращения, использованные в данной заявке, имеют их традиционное значение, принятое в клинической, химической и биологической области. В случае любых противоречий, данное описание, включая любые приведенные в данной заявке определения, будет превалировать.

Описания всех и каждого патентов, патентных заявок и публикаций, процитированных в данной заявке, очевидно, полностью включены в данную заявку путем ссылки. Иллюстративные варианты воплощения данного изобретения обсуждены и сделаны ссылки на возможные вариации, которые входят в объем данного изобретения. Эти и другие вариации и модификации, приведенные в данной заявке, будут очевидными специалистам в данной области, не выходя за объем данного изобретения, и должно быть понятно, что данное описание и формула изобретения, приведенная ниже, не ограничиваются иллюстративными вариантами исполнения, изложенными в данной заявке.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

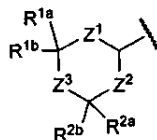
1. Соединение формул (IIa), (IIIa) или (IIIb)



где каждый из X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 и X^6 , независимо, представляет водород, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_3 - C_6 циклоалкил;

W представляет собой -O-;

Cy имеет формулу



где Z^1 представляет собой $-CH_2-CH_2-$;

Z^2 представляет собой $-CH_2-$;

Z^3 представляет собой связь;

один из R^{1a} и R^{1b} представляет собой водород, а другой представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_4 алкокси, C_5 - C_6 циклоалкил;

или R^{1a} и R^{1b} , взятые вместе, представляют собой C_4 - C_5 алкилен; и

R^{2a} и R^{2b} представляют собой водород;

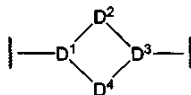
где R^{1a} или R^{1b} замещен 0-5 заместителями, выбранными из галогена и гидроксидов;

R^3 представляет собой $-L^1-J-L^2-T^1$;

L^1 представляет собой $-C(R^f R^g)-$ или связь;

J представляет собой $-N(R^f)-[C(R^f R^g)]_n-$, где каждый n, независимо, представляет собой целое число от 0 до 5;

или J представляет собой



где D^1 представляет собой $-N^f$, D^2 представляет собой $-C^{R^h}$, где $R^{f''}$ представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

D^2 представляет собой $-(C(R^f R^g))_k-$ и

D^4 представляет собой $-(C(R^f R^g))_m-$;

где R^f и R^g , каждый независимо, представляет собой водород или C_1 - C_3 алкил;

k представляет собой 1 или 2 и

m представляет собой 0, 1, 2 или 3;

L^2 представляет собой $-C(R^f R^g)-$ или связь;

T^1 представляет собой $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, тетразолил, $-S(O)_2OR^f$, $-C(O)NHC(O)-R^f$, $-N(R^f)S(O)_2R^f$, $-S(O)_2NR^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$ или $-P(O)_2(OR^f)$;

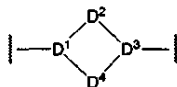
каждый R^f , независимо, представляет собой водород, гидроксид, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил; где

каждый из циклоалкила и фенила является незамещенным и каждый из алкила необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и $-OH$;

каждый R^g независимо представляет собой водород, гидроксид, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_3 - C_6 циклоалкил, фенил; где каждый из циклоалкила и фенила является незамещенным и каждый из алкила необязательно замещен 1-5 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена и $-OH$;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что L^1 представляет собой $-C(R^fR^g)-$ и J представляет собой $-NR^f-$ или



где D^3 представляет собой $-\overset{\text{CH}_3}{\underset{|}{C}}-$;

D^2 представляет собой $-(CH_2)_k-$ и

D^4 представляет собой $-(CH_2)_m-$;

где k представляет собой 1 или 2 и

m представляет собой 0, 1, 2, или 3;

или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по любому из пп.1, 2, отличающееся тем, что T^1 является $-C(O)(OR^f)$, $-C(O)N(R^f)S(O)_2R^f$, $-O-P(O)(OR^f)OR^f$, $-P(O)_2(OR^f)$, тетразолилом или $-S(O)_2OR^f$, или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что каждый R^{1a} и R^{2a} представляет собой водород, а R^{1b} представляет собой метил, трифторметил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, 1,1-диметилпропил, неопентил, циклопентил, н-гексил, циклогексил, метокси, трифторметокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси,

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)пиперидин-4-карбоновой кислоты;

3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)(метил)амино)пропановой кислоты;

1-((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-(трифторметил)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты;

3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-N-(фенилсульфонил)пропанамида;

3-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)-2,2-дифторпропановой кислоты;

2,2-дифтор-3-(((6-(спиро[5.5]ундекан-3-илокси)нафталин-2-ил)метиламино)пропановой кислоты;

2-{[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)-5-трифторметилнафталин-2-илметил]амино}этансульфоновой кислоты;

1-(((6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метиламино)метил)циклопропанкарбоновой кислоты;

1-[6-(транс-4-трет-бутилциклогексилокси)хинолин-2-илметил]пирролидин-3-карбоновой кислоты и

1-((6-(4-пропилциклогексилокси)нафталин-2-ил)метил)азетидин-3-карбоновой кислоты;

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и соединение согласно пп.1-5 или его фармацевтически приемлемую соль.

7. Применение соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения или профилактики патологического состояния, выбранного из группы, состоящей из аутоиммунного заболевания, хронического воспалительного расстройства, ишемически-реперфузионного повреждения, солидной опухоли, метастаз опухолей, заболевания, связанного с ангиогенезом, сосудистого заболевания, болевого состояния, острого вирусного заболевания.

8. Применение по п.7, где болевое состояние представляет собой нейропатическую боль.

9. Применение по п.7, где аутоиммунное заболевание представляет собой увеит, диабет I типа, ревматоидный артрит, воспалительное заболевание кишечника или рассеянный склероз.

10. Применение по п.7, где патологическое состояние представляет собой рассеянный склероз, астму, воспалительную нейропатию, артрит, отторжение при трансплантации, болезнь Крона, язвенный колит, красную волчанку, псориаз, инсулинозависимый или инсулиннезависимый диабет.

11. Применение по п.7, где аутоиммунное заболевание представляет собой рассеянный склероз.

12. Применение по п.7, отличающееся тем, что дополнительно включает использование лекарства, выбранного из группы, состоящей из кортикостероида, бронходилататора, противоастматического средства, противовоспалительного средства, противоревматического средства, иммуносупрессора, антиметаболита, иммуномодулятора, противопсориатического средства и противодиабетического средства.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
