



(19) **UA** (11) **67 839** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07C 255/57, C 07D 295/12, A**
61K 31/275, A 61P 11/00, 25/00,
1/00, 29/00

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001117535, 03.04.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.07.2004

(30) Приоритет: 06.04.1999 GB 9907571.5

(46) Дата публикации: 15.07.2004

(86) Заявка РСТ:
РСТ/GB00/01252, 20000403

(72) Изобретатель:

Бернштейн Питер Роберт, US

(73) Патентовладелец:

АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) N-(2-ФЕНИЛ-4-АМИНОБУТИЛ)-1-НАФТАМИДЫ КАК АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРА НЕЙРОКИНИНА-1

(57) Реферат:

Описываются соединения общей формулы (I):

$R^1R^2N-CH_2CH_2-CHAr^1-CH_2-N-CO-R^4$, в которой R^1 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, арил, C_{1-6} алканоил, C_{1-6} алкоксикарбонил или арилкарбонил; причем, любая из таких групп является необязательно замещенной; R^2 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; или R^1 или R^2 связанные с образованием необязательно замещенного морфолинового кольца; Ar^1 представляет собой фенил, моно- или дизамещенный галогеном; R^3 представляет собой водород или C_{1-6} алкил; R^4

представляет собой необязательно замещенный нафт-1-ил; или их фармацевтически приемлемые соли. Данные соединения являются антагонистами фармакологического действия эндогенных нейропептидных тахикининов, в частности рецептора нейрокинина 1 (NK1).

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 7, 15.07.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **67 839** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07C 255/57, C 07D 295/12,**
A 61K 31/275, A 61P 11/00,
25/00, 1/00, 29/00

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001117535, 03.04.2000

(24) Effective date for property rights: 15.07.2004

(30) Priority: 06.04.1999 GB 9907571.5

(46) Publication date: 15.07.2004

(86) PCT application:
PCT/GB00/01252, 20000403

(72) Inventor:

Bernstein Peter Robert, US

(73) Proprietor:

ASTRAZENECA AB, SE

(54) **N-(2-PHENYL-4-AMINOBTYL)-1-NAPHTAMIDES AS NEUROKININ-1 RECEPTOR ANTAGONISTS**

(57) Abstract:

A compound having the general formula (I):
 $R^1R^2N-CH_2CH_2-CHAr^1-CH_2-NR^3-CO-R^4$ wherein: R^1
is hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, aryl, C_{1-6}
alkanoyl C_{1-6} alkoxycarbonyl or arylcarbonyl; any
of such groups being optionally substituted; R^2 is
hydrogen or C_{1-6} alkyl; or R^1 or R^2 are joined to
form an optionally substituted morpholino ring; Ar^1 is
phenyl mono- or di-substituted by halo; R^3 is
hydrogen or C_{1-6} alkyl; R^4 is optionally

substituted naphth-1-yl; or pharmaceutically
acceptable salts thereof. These compounds
antagonize the pharmacological actions of the
endogenous neuropeptide tachykinins, particularly
the neurokinin 1 (NK1) receptor.

Official bulletin "Industrial property". Book
1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2004, N 7, 15.07.2004.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **67 839** ⁽¹³⁾ **C2**

(51)МПК ⁷ **C 07C 255/57, C 07D 295/12, A 61K 31/275, A 61P 11/00, 25/00, 1/00, 29/00**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001117535, 03.04.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 06.04.1999 GB 9907571.5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.07.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:
PCT/GB00/01252, 20000403

(72) Винахідник(и):
Бернштейн Пітер Роберт , US

(73) Власник(и):
АСТРАЗЕНЕКА АБ, SE

(54) N-(2-ФЕНІЛ-4-АМІНОБУТИЛ)-1-НАФТАМІДИ ЯК АНТАГОНІСТИ РЕЦЕПТОРА НЕЙРОКІНІНУ-1

(57) Реферат:

Описуються сполуки загальної формули (I): $R^1R^2N-CH_2CH_2-CHAr^1-CH_2-NR^3-CO-R^4$, в якій R^1 являє собою водень, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, арил, C_{1-6} алканоіл, C_{1-6} алкоксикарбоніл або арилкарбоніл; причому, будь-яка з таких груп є необов'язково заміщеною; R^2 являє собою водень або C_{1-6} алкіл; або R^1 або R^2 пов'язані з утворенням необов'язково заміщеного

морфолінового кільця; Ar^1 являє собою феніл, моно- або дизаміщений галогеном; R^3 являє собою водень або C_{1-6} алкіл; R^4 являє собою необов'язково заміщений нафт-1-ил; або їх фармацевтично прийнятні солі. Дані сполуки є антагоністами фармакологічної дії ендогенних нейропептидних тахікінінів, зокрема рецептора нейрокініну 1 (NK1).

UA 67 839 C2

Опис винаходу

Нейрокініни ссавців включають клас пептидних нейротрансмітерів, що знаходяться в периферичній і центральній нервовій системі. Трьома основними нейрокінінами є Речовина Р (SP), Нейрокінін А (NKA) і Нейрокінін В (NKВ). Існують також подовжені за N-кінцем форми, принаймні, нейрокініну А (NKA). Для трьох основних нейрокінінів відомі, щонайменше, три типи рецепторів. На основі їх відносної селективності, що сприяє агоністам нейрокініну SP, NKA і NKВ, рецептори класифікуються як рецептори нейрокініну 1 (NK₁), нейрокініну 2 (NK₂) і нейрокініну 3 (NK₃) відповідно. На периферії SP і NKA локалізуються у С-аферентних сенсорних нейронах, які характеризуються немієлінованими нервовими закінченнями, відомими як С-волокна, і вивільняються шляхом селективної деполяризації цих нейронів або селективної стимуляції С-волокон. С-Волокна локалізовані в епітелії дихальних шляхів, і відомо, що тахікініни викликають глибокі ефекти, що є явно паралельними багатьом симптомам, що спостерігаються у астматиків. Ефекти вивільнення або введення тахікінінів в дихальні шляхи ссавців включають бронхостеноз, збільшену мікросудинну проникність, вазодилатацію, збільшене виділення слизу і активацію mask клітин. Таким чином, тахікініни беруть участь у патофізіологічному процесі і гіперчутливості дихальних шляхів, що спостерігаються у астматиків; і блокування дії вивільнених тахікінінів може бути корисним при лікуванні астми і родинних станів.

Даний винахід відноситься до нафталінкарбоксамідних сполук, N-заміщених амінобутильною групою, до фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, а також до їх застосування і до способів їх одержання. Дані сполуки є антагоністами фармакологічної дії ендогенних нейропептидних тахікінінів, відомих як нейрокініни, зокрема на рецепторі нейрокініну 1 (NK₁). Ці сполуки є корисними скрізь, де бажаний такий антагонізм. Таким чином, такі сполуки є цінними при лікуванні тих захворювань, в які залучена Речовина Р, наприклад, при лікуванні астми, неспокою, депресії, блювоти і родинних станів.

N-заміщені нафталінкарбоксамідні сполуки даного винаходу демонструють високу міру активності антагоніста рецептора NK₁.

Відповідно даний винахід представляє сполуки формули (I):



в якій;

R¹ представляє водень, С₁₋₆алкіл, С₂₋₆алкеніл, арил, С₁₋₆алканоїл, С₁₋₆алкоксикарбоніл або арилкарбоніл; причому будь-яка з таких груп є необов'язково заміщеною;

R² представляє водень або С₁₋₆алкіл; або

R¹ або R² пов'язані з утворенням необов'язково заміщеного морфолінового кільця;

Ar¹ представляє феніл, моно- або дизаміщений галогеном;

R³ представляє водень або С₁₋₆алкіл;

R⁴ представляє необов'язково заміщений нафт-1-іл;

і їх фармацевтично прийнятні солі.

Коли R¹ представляє необов'язково заміщений С₂₋₆алкіл (наприклад, етил або пропіл), С₂₋₆алкеніл (наприклад, пропеніл), С₁₋₆алкоксикарбоніл (наприклад, метоксикарбоніл або етоксикарбоніл) і С₁₋₆алканоїл (наприклад, ацетил або пропіоніл), відповідні замісники включають галоген, наприклад, хлор, бром або фтор; нітро; ціано; гідрокси; С₁₋₆алкокси, наприклад, метокси або етокси; аміно; С₁₋₆алкіламіно, наприклад, метиламіно або етиламіно; ди-С₁₋₆алкіламіно, наприклад, диметиламіно; трифторметил; карбокси; карбамоїл (NH₂CO-); С₁₋₆алкілкарбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл або етилкарбамоїл; ди-С₁₋₆алкілкарбамоїл, наприклад, диметилкарбамоїл; С₁₋₆алканоїл, наприклад, ацетил; меркапто; С₁₋₆алкілтіо, наприклад, метилтіо або етилтіо; С₁₋₆алкілсульфініл, наприклад, метилсульфініл або етилсульфініл; С₁₋₆алкілсульфоніл, наприклад, метилсульфоніл або етилсульфоніл; сульфоаміно; С₁₋₆алкоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл або етоксикарбоніл; С₃₋₈Циклоалкіл, наприклад, циклопропіл, циклопентил або циклогексил; циклобутил; арил; або гетероарил.

Коли R¹ представляє заміщений метил, відповідними замісниками є С₃₋₈циклоалкіл, наприклад, циклопропіл, циклобутил або циклогексил; арил; або гетероарил.

Коли R¹ представляє заміщений арил або арилкарбоніл (або, коли R¹ і R² разом з атомом азоту, з яким вони пов'язані, утворюють морфолінове кільце), відповідні замісники включають ті замісники, які згадані вище (для інших значень R¹), а також С₁₋₆алкіл, наприклад, метил або етил, С₂₋₆алкеніл, наприклад, аліл або вініл; або С₂₋₆алкініл, наприклад, етиніл.

"Арил" у визначеннях "арил" і "арилкарбоніл" означає феніл і нафтил.

Переважно R¹ представляє водень, С₁₋₆алкіл, необов'язково заміщений фенілом, С₂₋₆алкеніл, феніл або бензоїл.

Зокрема, R¹ представляє водень, метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, пропен-2-іл, феніл або бензоїл.

Переважно R² представляє водень або метил.

У особливо переважному аспекті, R¹ представляє метил або етил, а R² представляє водень або метил, наприклад R¹R²N-представляє метиламіно.

У ще одному переважному аспекті R¹ і R² разом з атомом азоту, з яким вони пов'язані, утворюють морфолінове кільце.

Переважно Ar¹ представляє феніл, дизаміщений хлором, наприклад, Ar¹ представляє 3,4-дихлорфеніл,

R^3 представляє водень або C_{1-6} алкіл, наприклад, метил, етил або н-пропіл. Переважно R^3 представляє метил.

R^4 представляє необов'язково заміщений нафт-1-іл. Відповідні замісники, що є необов'язковими для нафт-1-ільної групи, включають гідрокси; ціано; нітро; трифторметокси; трифторметил; C_{1-6} алкілсульфоніл, наприклад, метилсульфоніл; галоген, наприклад, хлор, бром, фтор або йод; C_{1-6} алкокси, наприклад, метокси, етокси або пропокси; метилендіокси ($-OCH_2O-$), C_{1-6} алкіл, наприклад, метил або етил; C_{2-6} алкеніл, наприклад, етеніл, проп-1-еніл або проп-2-еніл; C_{2-6} алкініл, наприклад, етиніл; карбокси, C_{1-6} алкоксикарбоніл, наприклад, метоксикарбоніл; карбамоїл; C_{1-6} алкілкарбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл або етилкарбамоїл; ди- C_{1-6} алкілкарбамоїл, наприклад, ди-метилкарбамоїл; C_{1-6} алканоїл, наприклад, ацетил або пропіоніл; C_{1-6} алканоїламіно, наприклад, ацетиламіно або пропіоніламіно; аміносальфоніл; і C_{1-6} алкіл, наприклад, метил, заміщений будь-яким з вищезгаданих замісників.

Переважаю, нафт-1-ільна група є незаміщеною або має до трьох замісників. Переважні замісники для нафт-1-ільної групи включають ціано; нітро; C_{1-6} алкілсульфоніл, наприклад, метилсульфоніл; галоген, наприклад, хлор, бром, фтор або йод; C_{1-6} алкокси, наприклад, метокси, етокси, н-пропокси або ізопропокси; метилендіокси ($-OCH_2O-$); C_{1-6} алкіл, наприклад, метил або етил; C_{2-6} алкеніл, наприклад, проп-2-еніл; C_{2-6} алкініл, наприклад, етиніл; карбокси, карбамоїл; C_{1-6} алкілкарбамоїл, наприклад, метилкарбамоїл; ди- C_{1-6} алкілкарбамоїл, наприклад, ди-метилкарбамоїл; C_{1-6} алканоїл, наприклад, ацетил; C_{1-6} алканоїл-аміно, наприклад, ацетиламіно; аміносальфоніл; і ціано C_{1-6} алкіл, наприклад, ціанометил.

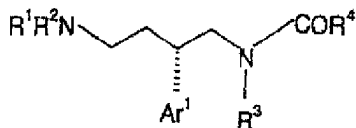
Більш переважними замісниками для нафт-1-ільної групи є ціано, метокси, етокси, ізопропокси, фтор, бром, хлор, йод, нітро, ціанометил, карбокси, карбамоїл, етиніл, метил, етил, диметилкарбамоїл, метилсульфоніл, аміносальфоніл, проп-2-еніл, ацетил і ацетиламіно.

Зокрема, нафт-1-ільна група може бути заміщена замісниками в кількості до двох, вибраними з ціано, метокси, етилу, фтору і нітро. Особливо переважним прикладом заміщення для нафт-1-ільної групи є 3-ціано.

Ще одним особливо переважним прикладом заміщення є 3-ціано, 2-метокси. Наступним особливо переважним прикладом заміщення є 2,3-диметокси. І ще одним особливо переважним прикладом заміщення є 3-ціано, 2-етил.

Сполуки даного винаходу володіють хіральним центром при групі $-CHAr^1-$ і, можливо, в необов'язкових замісниках. Даний винахід охоплює усі ізомери, діастереоізомери і їх суміші, які є антагоністами рецепторів NK1.

Переважна конфігурація при $-CHAr^1-$ показана у формулі (Ia) нижче:



Таким чином, переважним класом сполук даного винаходу є клас сполук формули (Ia), в якій R^1 представляє водень, метил або етил; R^2 представляє водень або метил; R^3 представляє метил; Ar^1 представляє 3,4-дихлорфеніл; і R^4 представляє нафт-1-іл, що необов'язково має аж до двох замісників, вибраних з ціано, метокси, етилу, фтору і нітро.

Конкретними сполуками даного винаходу є сполуки, представлені в прикладах.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) включають солі, утворені з неорганічними або органічними кислотами, які дають фізіологічно прийнятний аніон" наприклад з такими, як хлористоводнева, бромистоводнева, сірчана, фосфорна, метансульфонова, сульфамінова, пара-толуолсульфонова, оцтова, лимонна, молочна, винна, малінова, фумарова, етансульфонова, бензолсульфонова, циклогексилсульфамінова, саліцилова і хінна кислоти.

Для того, щоб використати сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для терапевтичного лікування (включаючи профілактичне лікування) ссавців, включаючи людей, її звичайно вводять до складу фармацевтичних композицій у відповідності зі стандартною фармацевтичною практикою.

Отже, в наступному аспекті даний винахід представляє фармацевтичну композицію, яка включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можна вводити стандартним чином з урахуванням стану захворювання, що підлягає лікуванню, наприклад пероральним, місцевим, парентеральним, букальним, назальним, вагінальним або ректальним способами введення, або за допомогою інгаляції або інсуфляції. Для цих цілей сполуки винаходу можуть бути перетворені за допомогою засобів, відомих з рівня техніки, в форму, наприклад, таблеток, капсул, водних або масляних розчинів, суспензій, емульсій, кремів, мазей, гелей, назальних спреїв, супозиторіїв, тонкоподріблених порошоків, або у вигляді аерозолів або розпилювачів для інгаляції, і для парентерального застосування (включаючи внутрішньовенне, внутрішньом'язове введення або інфузію) стерильних водних або масляних розчинів або суспензій або стерильних емульсій.

У доповнення до сполук даного винаходу фармацевтичні композиції даного винаходу можуть також містити, або їх можна спільно вводити (одночасно або послідовно) з одним або більше фармакологічними агентами, що представляють цінність для лікування одного або більше хворобливих станів, вказаних в даному описі.

Фармацевтичні композиції даного винаходу звичайно вводять людині так, щоб, наприклад, добова доза складала від 0,01 до 25мг/кг ваги тіла (і переважно, від 0,1 до 5мг/кг ваги тіла). Дану добову дозу можна вводити у вигляді роздіблених доз, якщо це необхідно, при цьому точна кількість сполуки і шлях введення залежать від ваги, віку і статі пацієнта, що підлягає лікуванню, і від конкретного стану захворювання, що

підлягає "лікуванню, відповідно до правил, відомих з рівня техніки.

У типовому випадку одинична дозована форма містить біля 1мг-500мг сполуки винаходу. Наприклад, таблетка або капсула для перорального введення зручно може містити до 250мг (і звичайно 5-100мг) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. У іншому прикладі, для введення шляхом інгаляції, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль можуть вводитися в інтервалі добової дози 5-100 мг, у вигляді однієї дози або у вигляді двох-чотирьох розділених доз. У наступному прикладі, для введення шляхом внутрішньовенної або внутрішньом'язової ін'єкції або інфузії, можна використати стерильний розчин, що містить до 10% мас/мас (і типово 5% мас/мас) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Тому в наступному аспекті даний винахід представляє сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування в способі терапевтичного лікування організму людини або тварини.

І ще в одному аспекті даний винахід представляє спосіб лікування хворобливого стану, при якому сприятливим є антагонізм відносно рецептора NK1, який включає введення теплокровній тварині ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі. Даний винахід також пропонує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для застосування при хворобливих станах, при яких сприятливим є антагонізм відносно рецептора NK1.

Сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі можна отримати способами, описаними і проілюстрованими за допомогою прикладів в даному описі, а також способами, подібними цим, і способами, відомими в області хімії. Якщо вони не є промислово доступними, початкові матеріали для даних процесів можна отримати з використанням процедур, вибраних з відомих в області хімії, з використанням прийомів подібних або аналогічних синтезу відомих сполук.

У ще одному аспекті даний винахід представляє спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, який включає:

а) взаємодію сполуки формули (III):

$\text{ONC-CH}_2\text{-CHAr}^1\text{-CH}_2\text{-NR}^3\text{-COR}^4$ (III) в якій Ar^1 , R^3 і R^4 мають значення, визначені вище, зі сполукою формули $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$; або

б) взаємодію сполуки формули (IV):

$\text{R}^1\text{R}^2\text{NH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHAr}^1\text{-CH}_2\text{-NHR}^3$ (IV)

R^1 , R^2 , R^3 і Ar^1 мають значення, визначені вище,

зі сполукою формули L-CO-R^4 , в якій L представляє групу, що видаляється;

в якій будь-яка функціональна група є, при необхідності, захищеною, і

i) видалення будь-якої захисної групи;

ii) необов'язкове перетворення сполуки формули (I) в іншу сполуку формули (I);

iii) необов'язкове утворення фармацевтично прийнятної солі.

Захисні групи можуть бути загалом вибрані з будь-яких груп, описаних в літературі або відомих фахівцям-хімікам як відповідні для захисту групи, про які йде мова, і можуть бути введені і видалені стандартними способами; дивись, наприклад. Protecting Groups in Organic Chemistry; Theodora W. Greene. Способи видалення вибирають так, щоб здійснити видалення захисної групи при мінімальному пошкодженні яких-небудь інших груп в молекулі.

Очевидно також зрозуміло, що деякі з різних необов'язкових замісників в сполуках формули (I) можна вводити за допомогою стандартних реакцій ароматичного заміщення або вони можуть бути утворені внаслідок звичайних модифікацій функціональних груп або до, або відразу після процесів, описаних нижче. Реагенти і умови реакцій для таких процедур добре відомі в хімії.

Фармацевтично прийнятні солі можна отримати з відповідної кислоти звичайним чином. Нефармацевтично прийнятні солі можуть бути корисними як проміжні сполуки і, як такі, представляють ще один аспект даного винаходу.

З області техніки відомо, як отримати оптично-активні форми (наприклад, розділенням рацемічної форми або шляхом синтезу з оптично-активних вихідних матеріалів) і як визначити властивості антагоніста NK1 за допомогою стандартних випробувань, відомих в техніці і описаних нижче.

Сполуки формул (III) і $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ піддають взаємодії в умовах відновного амінування. Реакцію типово проводять при неекстремальній температурі, наприклад, при 0-100°C, більш відповідно при кімнатній температурі, у по суті інертному розчиннику, наприклад, дихлорметані або метанолі. Типові поновлюючі агенти включають бор гідриди, такі як ціаноборгідрид натрію. Сполуки формули $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ є відомими або можуть бути одержані звичайним способом. Сполуки формули (III) можуть бути одержані з відповідного спирту, який може бути одержаний N-ацилуванням відповідного заміщеного гідроксибутиламіну.

Сполуки формули (IV) і LCOR^4 піддають взаємодії в традиційних умовах ацилування, причому LCOR^4 є кислотою або активованим похідним кислоти, таким як хлорангідрид кислоти. Сполуки формули (IV) можна отримати взаємодією сполуки формули (V);

$\text{ONC-CH}_2\text{-CHAr}^1\text{-CH}_2\text{-NHR}^3$ (V)

в якій Ar^1 і R^3 мають значення визначені вище, з $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ в умовах відновного амінування, при необхідності із захистом функціональних груп. Наприклад, коли бажано отримати сполуку формули (IV), в якій R^3 представляє водень, функціональна група – NHR^3 сполуки формули (V) може бути захищена фталімідо групою, видалення якої здійснюють, наприклад, гідролізом. Сполуки формули (V) є відомими або їх можна отримати звичайним способом, наприклад, з відповідного заміщеного гідроксибутиламіну.

Сполуки формули (I) можуть бути перетворені в інші сполуки формули (I), наприклад, сполука формули (I), в

якій R¹ представляє водень, може бути ацилована звичайним способом з утворенням відповідної сполуки, в якій R¹ представляє ацилкарбоніл або алканойлкарбоніл.

Представлені нижче методи біологічних випробувань, дані і приклади служать для ілюстрації і більш докладного опису винаходу.

Корисність сполуки винаходу або її фармацевтично прийнятної солі (далі це узагальнено називається "сполукою") можна продемонструвати за допомогою стандартних випробувань і клінічних досліджень, включаючи ті, які розкриті в публікаціях, описаних нижче.

Аналіз скріплення рецептора SP (Випробування А)

Здатність сполуки винаходу діяти як антагоніст скріплення SP на рецепторі NK1 можна продемонструвати за допомогою аналізу, що використовує рецептор NK1 людини, експресований в клітинах еритролейкемії мишей (MEL). Рецептор NK1 людини був виділений і охарактеризований, як описано у: B.Hopkins, et al. "Isolation and characterization of human lung NK1 receptor cDNA" Biochem.Biophys.Res.Comm., 1991, 180, 1110-1117; і рецептор NK1 експресували в клітинах еритролейкемії мишей (MEL), використовуючи процедуру, подібну описаній Aharony, D., et al. "Isolation and Pharmacological Characterization of Hamster Neurokinin A Receptor cDNA" Molecular Pharmacology, 1994,45, 9-19.

Легенева артерія кролика: in vitro функціональний аналіз NK1 (Випробування С)

Здатність сполуки винаходу антагонізувати дію агоніста Ac-[Arg⁶, Sar⁹, Met (02)¹¹]Речовина Р(6-11), ASMSP, в легеневій тканині можна продемонструвати відповідно до опублікованих методів; J.Pharmacol-Exp.Ther.1993, 267, 1168; Buckner CK, Liberati N, Dea D, Lengel D, Stinson-Fisher C, Campbell J, Miller S₅ Shenvi A, Krell RD.

Чоловічі особи ново-зеландських білих кроликів еутанізували шляхом в/в ін'єкції у вушну вену 60мг/кг нембуталу (50мг/мл). Перед імбутагом у вену вводили гепарин (1000 одиниць/мл) при 0,0025мл/кг як антикоагулянт. Грудну порожнину розкривали від верху грудної клітини до грудни і серце, легені і частину трахеї видаляли. Легеневі артерії відділяли від іншої тканини і розрізали навпіл, щоб використати у вигляді пар.

Сегменти підвішували між скобами з неіржавіючої сталі так, щоб не відділявся ендотелій, і вміщували у ванночки для тканин на водяній бані (37,0°C), що містять фізіологічний розчин наступного складу (мМ): NaCl, 118,0; KCl, 4,7; CaCl₂, 1,8; MgCl₂, 0,54; NaH₂PO₄, 1,0; NaHCO₃, 25,0; глюкоза, 11,0; індометацин, 0,005 (для інгібування циклооксигенази); і dl-пропранолол, 0,001 (для блокування В рецепторів); безперервно продували 95% O₂-5%CO₂. Реакції у відповідь вимірювали на поліграфі Grass з використанням перетворювачів сигналу Grass FT-03 і одержаних електричних сигналів (даних), а також з використанням системи програмного забезпечення/апаратних засобів Mi² для подальшого перетворення в заходи релаксації.

Початкове розтягуюче напруження, прикладене до кожної тканини, становило 2 грами, і його підтримували протягом періоду урівноваження 1 годину. Тканини промивали фізіологічним розчином з 15-хвилинними інтервалами. При промивках на 30 і 45 хвилині додавали наступну обробку; 1x10⁻⁶М тіорфану (для блокування E.C.3.4.24.11), 3x10⁻⁸М

(S)-N-[2-(3,4-дихлорфеніл)-4-[4-(2-оксопергідропіримідин-1-іл)піперидино]бутил]-N-метилбензамід (для блокування NK₂ рецепторів), і задані концентрації сполуки, яку випробовували. У кінці 1-годинного періоду урівноваження додавали 1x10⁻⁶М гідрохлориду L-фенілефрину протягом 1,0 години. У кінці 1-годинного періоду будували криву залежності дози для релаксації від ASMSP. Кожну тканину обробляли окремо, і обробка вважалася закінченою, коли більше не спостерігалось релаксації протягом двох послідовних дозувань. По завершенні цього розділу протоколу додавали 1x10⁻⁶М папаверину для максимальної релаксації.

Для неконкуруючих антагоністів процентне інгібування релаксації визначали при заданій концентрації антагоніста. Процентне інгібування визначали, коли сплука, що випробовується, давала статистично значуще (p<0,05) зменшення загальної релаксації, яке підраховували з використанням загальної релаксації як процент від контролю. Ефективність конкуруючих сполук визначали шляхом обчислення констант уявної дисоціації (K_v) для кожної концентрації, що випробовується, з використанням стандартного рівняння:

$K_v = [\text{антагоніст}] / (\text{дозовий коефіцієнт} - 1)$

в якому дозовий коефіцієнт = антилог[агоніст - log молярної EC₅₀ без Сполуки) - (-log молярної EC₅₀ зі Сполукою)]. Значення K_v можуть бути перетворені в негативні логарифми і виражені як -log молярної K_v (тобто pK_v). Для даної оцінки отримували повні криві концентрація-відповідь для агоніста в присутності і відсутності Сполуки, що тестується, з використанням парних кілець легених артерій. Ефективність агоніста визначали при 50% його власної максимальної релаксації на кожній кривій. Значення EC₅₀ перетворювали в негативні логарифми і виражали як - log молярної EC₅₀.

In vivo функціональний аналіз NK₁ (Випробування Е)

Активність сполуки як антагоніста NK₁ рецепторів також можна продемонструвати in vivo на лабораторних тваринах, як описано у: Buckner et al. "Differential Blockade by Tachykinin NK₁ and NK₂ Receptor Antagonists of Bronchoconstriction Induced by Direct-Acting Agonists and the Indirect-Acting Mimetics Capsaicin, Serotonin and 2-Methyl-Serotonm in the Anesthetized Guinea Pig." J.Pharm.Exp.Ther., 1993, Vol 267(3), pp 1168-1175.

Результати випробувань характерних представників сполук даного винаходу вказаними вище методами представлені у таблиці 1:

Таблиця 1	
Приклад	NK ₁ pK _v (Випробування С)
4	8,3

Клінічні дослідження

Клінічні дослідження для демонстрації ефективності Сполук винаходу можуть бути здійснені з використанням стандартних методів.

Випробування надають свідчення загального антагонізму SP. SP залучений до патології різних захворювань, включаючи: ревматоїдний артрит, хворобу Альцгеймера, рак, шизофренію, набряк, алергічний риніт, запалення, біль, гіперкінезію шлунково-кишкового тракту, шлункову астму, гастроезофагеальний рефлюкс, неспокій, блювоту, хворобу Гентінгтона, психози, включаючи депресію, гіпертензію, мігрень і кропивницю.

Відповідно, однією з ознак винаходу є застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при лікуванні захворювань людей або інших ссавців, потребуючих такого лікування, в які залучено SP і бажаний антагонізм його дії.

Існує імовірність того, що антагоністи речовини Р грають роль в лікуванні депресії, Отже, ще однією особливістю винаходу є застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі при лікуванні депресії у людини або іншого ссавця, потребуючого такого лікування.

Оскільки існує цілий ряд ефектів, що приписуються діям SP, сполуки, які здатні блокувати їх дію, можуть бути також корисними як інструменти для подальшої оцінки біологічної дії інших нейротрансмітерів в сімействі тахікініну. Як результат, ще одна особливість винаходу полягає у використанні сполуки формули (I) або її солі як фармакологічний стандарт для розробки і стандартизації нових моделей захворювань або аналізів для застосування у розробці нових терапевтичних засобів для лікування захворювань, у які залучене SP, або для аналізів для їх діагностування.

Винахід ілюструється представленими нижче не обмежуючими його прикладами, в яких це є застосовним і якщо не вказане інше:

(i) операції здійснюють при кімнатній температурі або температурі навколишнього середовища, тобто при температурі в межах 18-25°C;

(ii) органічні розчини сушать над безводним сульфатом магнію; випаровування розчинника здійснюють з використанням роторного випарника при зниженому тиску (600-4000Па; 4,5-30мм рт.ст.) з температурою бані до 60°C;

(iii) точки плавлення є не скоригованими;

(iv) кінцеві продукти мають задовільні спектри протонного ядерного магнітного резонансу (ЯМР);

(N) Має-спектрометричний аналіз (МС) здійснюють з використанням автоматичної системи з хімічною іонізацією при атмосферному тиску (APCI). Як правило, коли спостерігають вихідні маси, повідомляються тільки спектри.

Скорочення: СО - монооксид вуглецю; ДХМ - дихлорметан або метилен-хлорид, ДМФА - N,N-диметилформамід, ДМСО диметилсульфоксид, Et₂O - діетиловий ефір, EtOAc - етилацетат, год - година(и), хв. - хвилини, ЯМР - ядерний магнітний резонанс, ф/дм² - фунти на квадратний дюйм, ТГФ - тетрагідрофуран.

Стандартне ацилювання відноситься до типової процедури, в ході якої хлорангідрид кислоти (1-1,2 еквіваленти) додають до розчину аміну (1-1,2 еквіваленти) і триетиламіну (2 еквіваленти), що перемішується, у ДХМ. Через 1-16год. Реакційну суміш необов'язково концентрують, розчиняють у ДХМ і промивають насиченим бікарбонатом натрію, а потім очищують за допомогою хроматографії.

Стандартне відновне амінування відноситься до типової процедури, в ході якої розчин аміну (1-1,2 еквіваленти), альдегіду (1-1,2 еквіваленти) і оцтової кислоти (2 еквіваленти) перемішують у метанолі протягом 5-60 хвилин перед додаванням NaBH₃CN (1,7 еквівалентів). Через 1-16год. реакційну суміш необов'язково концентрують, розчиняють у ДХМ і промивають насиченим бікарбонатом натрію, а потім очищують за допомогою хроматографії.

Кінцеві сполуки перетворювали у нітратну сіль. Вільну основу об'єднували з лимонною кислотою (1,0екв.) у метанолі, концентрували при зниженому тиску і сушили у вакуумі (25-50°C).

Приклад 1

N-[(S)-2-(3,4-Дихлорфеніл)-4-(феніламіно)бутил]-N-метил-2-метокси-3-ціано-1-нафтамід

N-[(S)-2-(3,4-Дихлорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-2-метокси-3-ціано-1-нафтамід піддавали взаємодії з аніліном у стандартних умовах відновного амінування з одержанням вказаної у заголовку сполуки, яку перетворювали у цитратну сіль. Н ЯМР (300 МГц, nMSO-d₆) δ 8,64-8,61(м), 8,07-7,98(м), 7,79-7,55(м), 7,51-7,47(м), 7,37-7,32(т), 7,08-7,00(м), 6,53-6,49(м), 6,31-6,28(д), 4,60-4,50(т), 4,07-3,96(м), 3,92(с), 3,90-3,78(м), 3,86(с), 3,45-3,11(м), 3,00-2,88(м), 2,79(с), 2,73(с), 2,68(с), 2,56-2,44 (м), 2,03-1,88 (м); МС APCI, m/z = 523 (M⁺).

N-[(S)-2-(3,4-Дихлорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-2-метокси-3-ціано-1-нафтамід отримували таким чином:

(а) 3-Гідрокси-4-йод-2-нафтойна кислота.

Суміш NaOH (2,12г) у метанолі (100мл) перемішували доти, поки розчин не ставав гомогенним. Додавали йодид натрію (3,98г) і 3-гідрокси-2-нафтойну кислоту (5,00г) і суміші давали можливість перемішуватися протягом 30хв. Одержану суспензію охолоджували до 0°C і додавали краплями 5,25%(мас/об) водний розчин гіпохлориту натрію і продовжували перемішування протягом 1год. Додавали насичений тіосульфат натрію (25мл) і через 5хв. розчин підкислювали до pH2 додаванням 6н HCl, що призводило до утворення жовтого осаду, який відфільтровували і промивали водою (50мл). Осад переносили у круглодонну колбу, розчиняли у метанолі (70мл) і толуолі (100мл), концентрували, знов розчиняли у метанолі (70мл), концентрували, ще раз розчиняли у

метанолі (70мл) і толуолі (100мл) і концентрували з одержанням продукту у вигляді жовтої твердої речовини (6,26г). МС m/z 313 (М-1). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 12,41 (широкий, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,05-7,97 (м, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,42(м, 1H).

(b) Метил-3-метокси-4-йод-2-нафтоат.

Розчин 3-гідрокси-4-йод-2-нафтоїної кислоти (8,0г), диметилсульфату (8,03г), порошкоподібного карбонату калію (8,80г) і безводного ацетону (150мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 18 год. Розчин охолоджували до кімнатної температури, додавали триетиламін (15мл) і продовжували перемішування протягом 30 хвилин. Розчин фільтрували через шар целіту і промивали безводним ацетоном (50мл). Фільтрат концентрували до жовтого масла, розбавляли EtOAc і промивали послідовно 1н HCl (100мл), насиченим водним бікарбонатом натрію (100мл) і насиченим сольовим розчином (100мл). Органічну фазу сушили (сульфат натрію), фільтрували, концентрували і очищали за допомогою хроматографії (0-10% EtOAc у гексані) з одержанням продукту у вигляді жовтого масла (5,53г). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,47 (с, 1H), 8,09(м, 2H), 7,74(м, 1H), 7,61(м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,87 (с, 3H).

(c) 1-Йод-2-метокси-3-ціанонафталін,

Відповідно до процедури, описаної Wood, JL; Khatrī, NA; Weinreb, SM; Tetrahedron Lett; 51, 4907(1979), метил 3-метокси-4-йод-2-нафтоат (5,0г) суспендували у ксилолі (100мл), охолоджували до 0°C, додавали розчин амідю диметилалюмінію (приблизно 37ммоль) і розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2,5 год. Потім розчин охолоджували до 0°C і підкислювали до pH2 додаванням 1н HCl і екстрагували EtOAc (3x100мл). Об'єднані EtOAc екстракти промивали насиченим водним бікарбонатом натрію (150мл) і насиченим сольовим розчином (150мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували, концентрували і очищали за допомогою хроматографії (1:1 EtOAc:ДХМ, потім 10-20% EtOAc в ДХМ) з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (3,29г). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,69(с, 1H), 8,24-8,04(м, 2H), 7,91-7,81 (м, 1H), 7,76-7,65(м, 1H), 3,99(с, 3H); МС m/z 311 (М+H).

(d) Метил 2-метокси-3-ціано-1-нафтоат.

Через суспензію і-йод-2-метокси-3-ціанонафталіну (0,250г), Pd(OAc) $_2$ (0,018г), триетиламіну (0,081г) і метанолу (20мл) барботували моноокис вуглецю протягом 25хв., потім перемішували у атмосфері моноокиси вуглецю (1атм) при 70°C протягом 18 год. Охолоджений розчин фільтрували, промивали метанолом (20мл) і ДХМ (20мл), концентрували, заздалегідь адсорбували на двоокисі кремнію (1г) і очищали за допомогою хроматографії (0-10% EtOAc у гексані) з одержанням продукту у вигляді білої твердої речовини (0,113г). ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 8,78(с, 1H), 8Д2-8,09(м, 1H), 7,84-7,78(м, 2H), 7,7-7,63 (м, 1H), 4,02-4,01 (м, 6H); 14 (см $^{-1}$): 2228, 1724, 1296, 1236, 1208, 1017.

(e) 2-Метокси-3-ціано-1-нафтоїна кислота

Розчин метил 2-метокси-3-ціано-1-нафтоату (0,113г), LiOH*H $_2$ O (0,0196г), ТГФ (3мл), води (1мл) і метанолу (1мл) перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчин розбавляли насиченим бікарбонатом натрію і екстрагували Et $_2$ O. Водний шар підкислювали до pH2 додаванням 1н HCl і екстрагували Et $_2$ O. Органічний шар промивали водою (30мл) і насиченим сольовим розчином (40мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і концентрували до білої твердої речовини. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): δ 14,06 (широкий, 1H), 8,08-8,02(м, 1H), 7,83-7,76 (м, 2H), 7,69-7,63 (м, 1H), 4,02 (с, 3H); МС m/z: 226 (М-1).

(f) 2-Метокси-3-ціано-1-нафтоїлхлорид

Карбонову кислоту перетворювали у хлорангідрид відповідної кислоти за допомогою реакції з оксалілхлоридом у ДХМ з каталітичною кількістю ДМФА. Після концентрування реакційної суміші досуха хлорангідрид кислоти використовували без очищення.

(g) N-[2-(S)-(3,4-Дихлорфеніл)-4-гідроксибутил]-N-метил-3-ціано-2-метокси-1-нафтамід.

Розчин N-[2-(S)-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідроксибутил]-N-метиламіну (Miller, SC; WO 9512577) у ДХМ об'єднували з 10% водним розчином бікарбонату натрію. Суміш охолоджували до 0°C і протягом 30хв. краплями додавали розчин 3-ціано-2-метокси-1-нафтоїлхлориду у ДХМ. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі органічну фазу концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії з одержанням N-[2-(8)-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідроксибутил]-N-метил-3-ціано-2-метокси-1-нафтаміду. ^1E ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,70-9,64(м), 8,67-8,57(м), 8,07-7,97(м), 7,80(с), 7,72-7,55(м), 7,52-7,48(м), 7,40-7,33(м), 7,12-7,10(д), 7,04-7,02(д), 6,87-6,83(м), 6,37-6,29(д), 4,53-4,44(т), 4,11-4,00(м), 3,94(с), 3,92(с), 3,91-3,73(м), 3,71 (с), 3,45-3,38(м), 3,33(с), 3,14(с), 2,97-2,95(д), 2,63(с), 2,60(с); МС APCI, m/z - 455 (M $^+$). Дана сполука була охарактеризована як суміш атропоізомерів.

(h) N-[2-(S)-(3,4-Дихлорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-3-ціано-2-метокси-1-нафтамід.

Спирт зі стадії (g) окислювали з використанням оксалілхлориду і ДМСО у стандартних умовах Сверна (Swern) з одержанням альдегіду. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,70-9,64(м), 8,67-8,57(м), 8,07-7,97(м), 7,80(с), 7,72-7,55(м), 7,52-7,48(м), 7,40-7,33 (м), 7,12-7,10(д), 7,04-7,02(д), 6,87-6,83(м), 6,37-6,29(д), 4,53-4,44(т), 4,11-4,00(т), 3,94 (с), 3,92(с), 3,91-3,73(м), 3,71(с), 3,45-3,38(м), 3,33(с), 3,14(с), 2,91-2,95(д), 2,63(с), 2,60(с); МС APCI, m/z = 455 (M $^+$). Дана сполука була охарактеризована як суміш атропоізомерів.

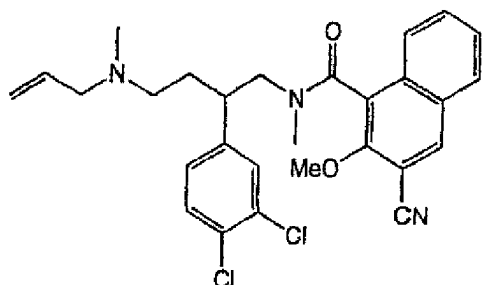
Приклади 2-6

Для прикладів 2, 3, 4 і 6 N-[2-(S)-(3,4-дихлорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-2-метокси-3-ціано-1-нафтамід піддавали взаємодії з відповідним аміном в стандартних умовах відновного амінування. Приклад 5 здійснювали аналогічним чином, за винятком того, що

N-[(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-оксобутил]-M-метил-2-метокси-3-ціано-1-нафтамід замінювали
N-[(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-3-ціано-1-нафтамідом.

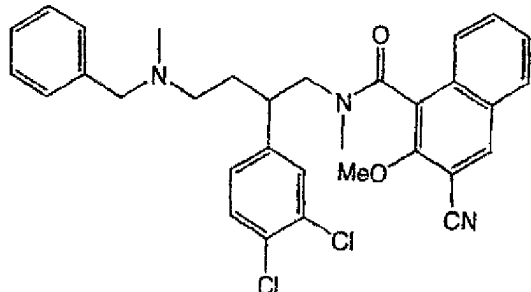
Всі сполуки перетворювали у відповідні цитратні солі.

Приклад 2



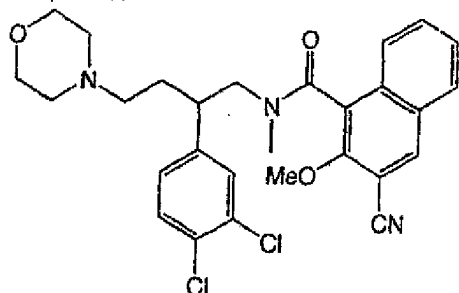
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65-8,63(м), 8,12-7,98(м), 7,77-7,55(м), 7,51-7,46(т), 7,39-7,34(т), 7,07-7,02(м), 6,89-6,80(м), 6,32-6,29(д), 5,87-5,76(м), 5,39-5,21(м), 4,55-4,47(т), 3,94(с), 3,93-3,77(м), 3,70(с), 3,64-3,17(м), 3,11-2,74(м), 2,67-2,47(м), 2,38-2,14(м), 2,00(шир.с), 1,35-1,07(м); МС АРСТ, m/z - 510 (M^+).

Приклад 3



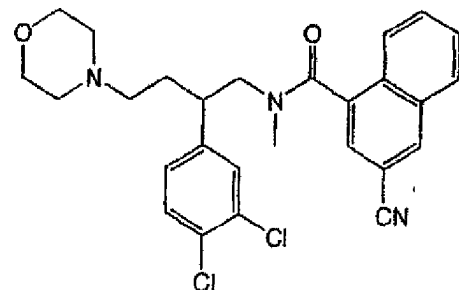
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,65-8,63(м), 8,08-7,97(м), 7,71-7,69(м), 7,67-7,49(м), 7,40-7,37(м), 1,31-7,22(м), 7,03-7,00(д), 6,89-6,85(д), 6,77-6,74(д), 6,31-6,29(д), 4,53-4,46(т), 4,01-3,96(м), 3,94(с), 3,92(с), 3,88-3,76(м), 3,68(с), 3,47-3,16(м), 3,10(с), 3,01 (с), 2,70-2,45 (м), 2,34(шир.с), 2,06-1,96(м); МС АРСІ, m/z = 560 (M^+).

Приклад 4



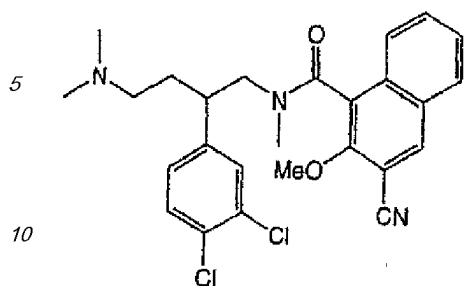
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , 373 К) δ 8,6-8,7(м), 7,9-8,1(м), 7,3-7,8(м), 6,8-7,1 (м), 6,3(д), 4,5(т), 3,0-4,0(м), 2,6-2,7(м), 1,8-2,4(м); МС АРСІ, m/z = 526(M^+); Аналіз, розраховано для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}_2\text{O}_3$, 1,0 лимонна кислота, 1,0 вода, С 55,44, Н 5,34, N 5,70, знайдено С 55,57, Н 5,12, N 5,65.

Приклад 5



Аміном є морфолін, за винятком того, що
N-[2-(S)-(3,4-дихлорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-3-ціано-1-нафтамід використали замість
N-[2-(S)-3,4-дихлорфетл)-4-оксобутил]-N-метил-3-ціано-2-метокси-1-нафтаміду. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , 373 К) δ 8,4(с), 8,0(д), 7,2-7,7(м), 3,8(с), 3,5(м), 3,2(с), 2,6-2,8(м), 2,2-2,4(м), -1,6-2,0(м); МС АРСІ, m/z = 496 (M^+); Аналіз, розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3$, 1,0 лимонна кислота, 1,0 вода, С 56,10, Н 5,28, N 5,95, знайдено С 56,40, Н 5,07, N 5,95.

Приклад 6



^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,64(д), 8,04(м), 7,79-7,56(м), 7,49(д), 7,40-7,32(м), 7,08(м), 6,84(м), 6,32(д), 4,50(т), 3,95(м), 3,89-3,75(м), 3,71 (с), 3,49(м), 3,32(м), 3,14(м), 3,07(с), 2,95(м), 2,64(с), 2,58(с), 2,54(с), 2,50(с), 2,45(м), 2,38(м), 2,18(м), 2,08-1,98(м); МС АРСІ, m/z = 484 (M^+).

Для прикладу 5, проміжну сполуку N-[2-(S)-(3,4-дихлорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-3-піано-1-нафтамід отримували таким чином:

(i) 3-Ціано-1-нафтоїлхлорид.

Використовуючи процедуру Rule, HG and Thompson, SB; J.Chem. Soc. 1764-1767 (1937), 1,8-нафталевий ангідрид бронювали і перетворювали у 3-бром-1-нафтоїну кислоту. Дану кислоту етерифікували у 3-бром-1-нафтоат у відповідності з наступною процедурою. 3-Бром-1-нафтоїну кислоту (103,0г, 410ммоль) розчиняли у ДХМ (1250мл) і розчин охолоджували до 0°C . Додавали оксалілхлорид (67,5г, 532ммоль) однією порцією, а потім каталітичну кількість ДМФА (1,5мл) і одержаний розчин залишали підігріватися до температури навколишнього середовища і перемішуватися протягом 4 годин. Суміш упарювали у вакуумі, і залишок концентрували ще раз з толуолу. Одержаний хлорангідрид кислоти розчиняли у метанолі (1250мл) і перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18год. Суміш упарювали у вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії (елюент: ДХМтексан 1:3) з одержанням метил 3-бром-1-нафтоату у вигляді білої твердої речовини (106,9г, 98%). ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 4,01 (с, 3H, CO_2CH_3); 7,50-7,69 (м, 2H, ароматичний); 7,78-7,87 (д, 1H, ароматичний); 8,18 (с, 1H, ароматичний); 8,25 (с, 1H, ароматичний); 8,80-8,94 (д, 1H, ароматичний). Використовуючи процедуру Dewar, JS and Grisdale, PJ; J.Amer.Chem.Soc, 84, 3541-3546 (1962), 3-бром-1-нафтоат перетворювали у метил 3-ціано-1-нафтоат і потім за допомогою омилення (LiOH) отримували 3-ціано-1-нафтоїну кислоту. 3-Ціано-1-нафтоїну кислоту (15,9г, 80,6ммоль) суспендували у ДХМ (450мл). До суміші, що перемішується, додавали однією порцією оксалілхлорид (12,8г, 100ммоль), а потім каталітичну кількість (5 крапель) ДМФА. Суміш перемішували протягом 5 годин при кімнатній температурі, отримуючи прозорий розчин. Суміш концентрували у вакуумі і залишок двічі концентрували з толуолу з одержанням неочищеного хлорангідриду кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (17,4г, кількісний). ^1H -ЯМР (300 МГц, d_6 ацетон) δ 7,86-7,91 (т, 1H, ароматичний); 7,98-8,04 (т, 1H, ароматичний); 8,28-8,32 (д, 1H, ароматичний); 8,66-8,72 (д, 1H, ароматичний); 8,80 (с, 1H, ароматичний); 8,93 (с, 1H, ароматичний).

(ii) N-[(S)-2-(3,4-Дихлорфеніл)-4-гідроксибутил]-М-метил-3-ціано-1-нафтамід.

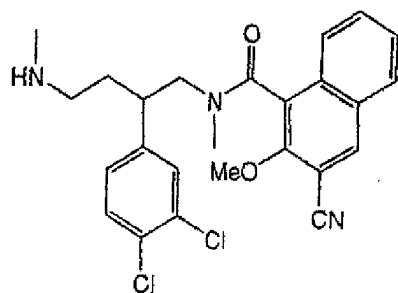
(S)-2-(3,4-Дихлорфеніл)-4-гідроксибутиламін (20,8г, 83,8ммоль) розчиняли у ДХМ (700мл). До розчину, що перемішується, додавали 10% водний бікарбонат натрію (300мл) і суміш охолоджували до 0°C . Протягом 30 хвилин додавали краплями розчин 3-ціано-1-нафтоїлхлориду (17,4г, 80,6ммоль) у ДХМ (300мл). Потім суміші давали підігрітися до температури навколишнього середовища і перемішуватися протягом 20 годин. Шари розділяли і водну фазу промивали ДХМ (300мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували і упарювали у вакуумі з одержанням білої піни. У результаті хроматографічного очищення (сілікагель; 0-25%ацетонітрилу у ДХМ) отримували бажаний продукт у вигляді білої піни (27,0г, 78%). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 1,46-1,60 (м, 1H, CH); 1,77-1,91(м, 3H, CH); 4,38-4,41 (т, 1H, CH); 4,54-4,57 (т, 2H, CH); 6,43 (широкий, 1H, OH); 6,84-7,26(м, 2H, ароматичний); 7,44-7,54(м, 3H, ароматичний); 7,57-7,80 (м, 7H, ароматичний); 8,04-8,33 (м, 2H, ароматичний); 8,61 (с, 1H, ароматичний).

(iii) N-[(S)-2-(3,4-Дихлорфеніл)-4-оксобутил]-N-метил-3-ціано-1-нафтамід.

Розчин оксалілхлориду (15,9г, 125,4ммоль), розчинений у ДХМ (350мл), охолоджували до -78°C . Протягом 10 хвилин додавали краплями ДМСО (19,6г, 251ммоль), підтримуючи при цьому температуру реакційної суміші нижче -70°C . Суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C . Розчин N-[(S)-2-(3,4-дихлорфеніл)-4-гідроксибутил]-N-метил-3-ціано-1-нафтаміду (26,8г, 62,7ммоль) розчиняли у ДХМ (350мл) і додавали краплями протягом 30 хвилин, підтримуючи при цьому температуру суміші нижче за -70°C . Суміш залишали перемішуватися протягом однієї години при -78°C , потім нагрівали до -50°C і перемішували ще 30 хвилин. Суміш охолоджували до -78°C і додавали краплями протягом 10 хвилин розчин триетиламіну (25,4г, 251ммоль), розчиненого у ДХМ (70мл). Потім суміші давали поступово підігрітися до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 20 годин. Суміш потім промивали 0,5н хлористоводневою кислотою (2x250мл), водою (250мл) і насиченим бікарбонатом натрію (250мл). Органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії (сілікагель; 0-20% Et_2O у ДХМ) з одержанням бажаного продукту у вигляді світло-жовтої піни (26,0г, 97%). МС: 425 ($\text{M}+\text{H}$). ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 2,63 (шир.с, 3H, NCH_3); 2,99-3,93(м, 5H, CH); 6,91-7,15(м, 1H, ароматичний); 7,33-7,81(м, 6H, ароматичний); 8,62 (с, 1H, ароматичний); 9,45 і 9,73 (синглети, усього 1H, CHO).

Приклад 7

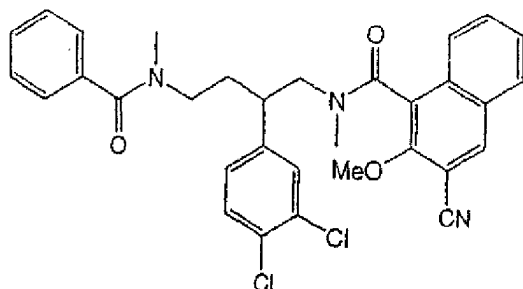
Алілну групу продукту Прикладу 2 видаляли за допомогою $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (тобто біс(добензиліденацетон)паладію) у присутності 2-меркаптобензойної кислоти відповідно до процедури Lemaire-Andoire et al, Tetr.Lett. 1995, 36, 1267, з одержанням відповідного метиламіну.



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8, 66-8,64(м), 8,08-7,96(м), 7,80-7,56(м), 7,51-7,47 (м), 7,40-7,35(м), 7,07-7,05(м), 6,85-6,79(м), 6,35-6,32(д), 4,54-4,45(т), 3,95(с), 3,92(с), 3,90-3,70(м), 3,72(с), 3,50-3,10(м), 2,86-2,50(м), 2,44-1,69(м); МС АРСІ, m/z = 470 (M^+).

Приклад 8

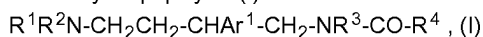
Розчин продукту Прикладу 7 у ДХМ перемішували з 10% розчином карбонату натрію. До даної суміші додавали розчин бензоїлхлориду. Через дві години органічний шар відділяли, промивали і очищали флеш-хроматографією.



^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,26(шир.с), 8,63(д), 8,04(м), 7,81-7,22(м), 6,83(м), 6,32(м), 5,18(м), 4,45(м), 3,93(с), 3,70(м), 3,33(шир.с), 3,14-2,97(м), 2,84(м), 2,05(шир.м); МС АРСІ, m/z = 574 (M^+).

Формула винаходу

1. Сполука формули (I)



у якій:

R^1 являє собою водень, C_{1-6} алкіл, C_{2-6} алкеніл, арил, C_{1-6} алканойл, C_{1-6} алкоксикарбоніл або арилкарбоніл; причому будь-яка з таких груп є необов'язково заміщеною;

R^2 являє собою водень або C_{1-6} алкіл; або

R^1 або R^2 пов'язані з утворенням необов'язково заміщеного морфолінового кільця;

Ar^1 являє собою феніл, моно- або дизаміщений галогеном;

R^3 являє собою водень або C_{1-6} алкіл;

R^4 являє собою необов'язково заміщений нафт-1-ил,

і їх фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, в якій R^1 являє собою водень, C_{2-6} алкеніл, феніл, бензоїл або C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений фенілом.

3. Сполука за п. 1, в якій R^1 являє собою водень, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, пропен-2-іл, феніл або бензоїл.

4. Сполука за п. 1, в якій R^2 являє собою водень або метил.

5. Сполука за п. 1, в якій

R^1 являє собою метил або етил і

R^2 являє собою водень або метил; або R^1 і R^2 разом з атомом азоту, з яким вони пов'язані, утворюють морфолінове кільце.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2, 3, 4 або 5, в якій R^4 являє собою нафтил, який є незаміщеним або має до трьох замісників, вибраних з ціано, нітро, C_{1-6} алкілсульфонілу, галогену, C_{1-6} алкокси, метилендіокси ($-\text{OCH}_2\text{O}-$), C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, C_{1-6} алкілкарбамоїлу, ді- C_{1-6} алкілкарбамоїлу, C_{1-6} алканойлу, C_{1-6} алканойламіно, аміносульфонілу і ціано C_{1-6} алкілу.

7. Сполука за п. 6, в якій R^4 являє собою нафтил, який є незаміщеним або має до трьох замісників, вибраних з ціано, метокси, етокси, ізопропокси, фтору, бром, хлору, йоду, нітро, ціанометилу, карбокси, карбамоїлу,

етинілу, метилу, етилу, диметилкарбамоїлу, метилсульфонілу, аміносульфонілу, проп-2-енілу, ацетилу і ацетиламіно.

8. Сполука за п. 6, в якій R⁴ являє собою нафтил, який є незаміщеним або має до двох замісників, вибраних з ціано, метокси, етилу, фтору і нітро.

9. Сполука за п. 8, в якій R⁴ являє собою 3-ціанонафт-1-ил, 3-ціано-2-метоксинафт-1-ил, 2,3-диметоксинафт-1-ил або 3-ціано-2-етилнафт-1-ил.

10. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп.1-9 і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

11. Спосіб лікування хворобливих станів, вибраних з ревматоїдного артрити, хвороби Альцгеймера, раку, шизофренії, набряку, алергічного риніту, запалення, болю, гіперкінезії шлунково-кишкового тракту, шлункової астми, гастроєзофагеального рефлюксу, неспокою, блювоти, хвороби Гентінгтона, психозів, включаючи депресію, гіпертензію, мігрень і кропивницю, при якому теплорозчинній тварині вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-9.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 7, 15.07.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A

6 7 8 3 9

C 2

U A 6 7 8 3 9 C 2