

Опис

Даний винахід відноситься до фармацевтично корисних сполук, зокрема, до сполук, що зв'язуються з опіатними рецепторами (наприклад, міу-, каппа- і дельта-опіоїдними рецепторами). Сполуки, що зв'язуються з такими рецепторами, імовірно, можуть використовуватися при лікуванні захворювань, що модулюються опіатними рецепторами, наприклад, синдрому збудженої товстої кишки, запору, нудоти, блювоти, і сверблячих дерматозів, таких як алергійний дерматит і атопія, у тварин і людей. Сполуки, що зв'язуються з опіатними рецепторами, були рекомендовані для лікування розладів апетиту, опіатного передозування, депресії, залежності від тютюну і хронічного алкоголізму, статевої дисфункції, удару, приступу, ушкодження спинного мозку і травми голови.

Вони особливо вимагаються для ефективного лікування сверблячки. Сверблячка є звичайним дерматологічним симптомом, що може приводити до посилення важкого патологічного стану як у людей, так і у тварин. Найчастіше сверблячка асоціюється з запальними захворюваннями шкіри, що можуть викликатися реакціями підвищеної чутливості, включаючи реакції на укуси комах, такі як укуси бліх, і на алергени навколишнього середовища, такі як кліщ домашнього пилу або пилок, бактеріальними і грибковими інфекціями шкіри або інфекціями ектопаразитів.

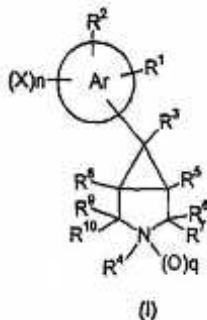
Існуючі методи лікування, використовувані для лікування сверблячки, включають застосування кортикостероїдів і антигістамінів. Однак обидва ці методи лікування, як відомо, володіють небажаними побічними ефектами. Інші терапевтичні методи, що використовувалися раніше, включають застосування харчових добавок незамінних жирних кислот, хоча їх недоліком є повільна дія й обмежена ефективність у відношенні алергійного дерматиту. Застосовувалися також різні зм'якшуючі засоби, такі як м'який парафін, гліцерин і ланолін, але з обмеженим успіхом.

Таким чином, необхідні альтернативні і/або більш довершені методи лікування сверблячки.

Деякі похідні 4-арилпіперидину описані серед інших сполук у Європейських заявках на патент EP 287339, EP 506468 і EP 506478 як опіоїдні антагоністи. Крім того, у Міжнародній Заявці на патент WO 95/15327 описані азабіциклоалкан-похідні, що можуть використовуватися як нейролептичні засоби.

У Міжнародній Заявці на патент WO00/39089, поданої раніше дати пріоритету по даному винаходу, але опублікованої пізніше і уведеної у всій повноті в даний винахід у виді посилання, описані азабіциклоалкани структури, аналогічної представлений нижче, але з іншими R⁴ групами.

Відповідно до даного винаходу, запропонована сполука формули I



де кільце «Ar» являє собою бензо-конденсовані феніл, або 5- або 6-членне гетероарильне кільце;

R¹, узятий окремо, являє собою H, галоген, NO₂, NH₂, NY²WY¹, Het¹, AD, CO₂R⁷, C(O)R⁸, C(=NOH)R⁸ або OE,

Y² являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₆ алкеніл (кожний із зазначених алкілу й алкенілу необов'язково заміщений арилом, арилоксигрупою або Het¹),

W являє собою SO₂, CO, C(O)O, P(Y¹)=O, P(Y¹)=S,

Y¹ являє собою C₁₋₁₀ алкіл (необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно обраними з галогену, OH, C₁₋₄алкокси-, C₁₋₆ алканоліоксигрупи, CONH₂, C₁₋₆ алкоксикарбонілу, NH₂, арилу, моно- або ди(C₁₋₄ алкіл) аміногруп, C₃₋₈циклоалкілу, фталіміділу, Het¹), Het, арил (необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, незалежно обраними з C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ галогеналкілу або галогену), NH₂, N(C₁₋₆ алкіл) 2 або NH(C₁₋₆ алкіл),

Het¹ являє собою гетероциклічну групу, що містить до 4 гетероатомів, обраних з N, O і S, що може включати до 3 кілець (переважно, гетероарильна група, необов'язково, бензо- або піридин-конденсований гетероарил), необов'язково заміщених одним або декількома замісниками, незалежно обраними з C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкоксигрупи, C₃₋₆ циклоалкілу, C₁₋₆ галогеналкоксигрупи, C₁₋₆ галогеналкілу, C₃₋₆ галогенциклоалкілу, =O, OH, галогену, NO₂, SiR^{19a}R^{19b}R^{19c}, CON^{20a}R^{20b}, NR^{20a}R^{20b}, SR^{21a}, NR^{21b}SO₂R^{22a}, NR^{21c}(O)OR^{22b}, NR^{21d}COR^{22d}, і C₁₋₆ алкоксикарбонілу,

і якщо атом S є присутнім у кільці, він може бути представлений як частина групи -S-, S(O)- або S(O)₂-,

і атоми вуглецю в кільці можуть бути представлені як частина карбонільного фрагмента;

R^{19a}, R^{19b}, R^{19c}, кожен, незалежно, являють собою C₁₋₆ алкіл або арил,

R^{20a} і R^{20b}, кожен, незалежно, являють собою H, C₁₋₆ алкіл, арил, (C₁₋₄ алкіл) феніл, і кожний із зазначених алкілу, арилу і алкілфенілу необов'язково заміщений одним або декількома C₁₋₄ алкілом, C₁₋₄алкоксигрупою, OH, NO₂, NH₂ і/або галогеном, або R^{20a} і R^{20b} разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-6-членне кільце, необов'язково заміщене одним або декількома замісниками, незалежно обраними з одного або декількох C₁₋₄ алкілу, C₁₋₄ алкоксигрупи, OH, =O, NO₂, NH₂ і/або галогену,

R^{21a}, R^{21b}, R^{21c}, R^{21d}, кожен, незалежно, являють собою H, C₁₋₆ алкіл, арил або C₁₋₄ алкілфеніл, і кожний із зазначених алкілу, арилу й алкілфенілу необов'язково заміщений одним або декількома C₁₋₄ алкілом, C₁₋₄ алкокси, OH, NO₂, галогеном, NH₂,

R^{22a}, R^{22b}, R^{22c}, R^{22d}, кожен незалежно, являють собою C₁₋₆ алкіл, арил або C₁₋₄ алкілфеніл, і кожний із зазначених

алкілу, арилу й алкілфенілу необов'язково заміщений одним або декількома C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкокси-, OH, NO_2 , галогеном, NH_2 ,

A являє собою C_{1-4} алкілен, C_{2-4} алкенілен або C_{2-4} алкінілен, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкокси-, галогеном і/або OH,

D являє собою H, OH, CN, $NR^{25}R^{26}$, $CONR^{25}R^{26}$, NHR^{27} , CO_2R^{28} , COR^{29} , $C(=NOH)R^{29}$,

або AD являє собою CN, $NR^{25}R^{26}$, $CONR^{25}R^{26}$,

де R^{25} і R^{26} , кожен, незалежно, являють собою H, C_{1-3} алкіл, C_{3-8} циклоалкіл, арил, C_{1-4} алкілфеніл (кожний із зазначених C_{1-3} алкілу, C_{3-8} циклоалкілу, арилу і C_{1-4} алкілфенілу необов'язково заміщений одним або декількома NO_2 , галогеном, C_{1-4} алкілом і/або C_{1-4} алкокси- (кожний із зазначених останніх C_{1-4} алкілу і/або C_{1-4} алкокси- необов'язково заміщений одним або декількома галогенами)), або R^{25} і R^{26} разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-7-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить один або декілька додаткових гетероатомів, обраних з N, O і S, і зазначене кільце необов'язково заміщене одним або декількома C_{1-4} алкілом, OH, =O, NO_2 , NH_2 і/або галогеном,

R^{27} являє собою COR^{30} , CO_2R^{31a} , SO_2R^{31b} ,

R^{28} і R^{29} , кожен, незалежно, являють собою H, C_{1-6} алкіл, C_{3-8} циклоалкіл, арил або C_{1-4} алкілфеніл, і кожний із зазначених C_{1-6} алкілу, C_{3-8} циклоалкілу, арилу або C_{1-4} алкілфенілу необов'язково заміщений одним або декількома NO_2 , галогеном, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкокси- (кожний з останніх C_{1-4} алкілу і C_{1-4} алкокси- необов'язково заміщений одним або декількома галогенами),

R^{30} являє собою H, C_{1-4} алкіл, C_{3-8} циклоалкіл, C_{1-4} алкокси-, C_{3-8} циклоалкоксигрупу, арил, арилоксигрупу, C_{1-4} алкілфеніл, феніл (C_{1-4} алкоксигрупу (кожний із зазначених C_{1-4} алкілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{1-4} алкокси-, C_{3-8} циклоалкокси-, арилу, арилокси-, C_{1-4} алкілфенілу, феніл (C_{1-4} алкокси- необов'язково заміщений одним або декількома NO_2 , галогеном, C_{1-4} алкілом C_{1-4} алкокси (і останні алкіл і алкокси необов'язково заміщені одним або декількома галогенами))),

R^{31a} і R^{31b} , кожен, незалежно, являють собою C_{1-4} алкіл, C_{3-8} циклоалкіл, арил або C_{1-4} алкілфеніл, кожний з яких необов'язково заміщений одним або декількома NO_2 , галогеном, C_{1-4} або алкілом C_{1-4} алкокси-, і кожний з останніх алкілу й алкокси- необов'язково заміщений одним або декількома галогенами,

E являє собою H, $CONR^{32}R^{33}$, $CSNR^{32}R^{33}$, COR^{34} , CO_2R^{34} , $COCH(R^{34a})NH_2$, R^{35} , $CH_2CO_2R^{35a}$, $CHR^{35b}O_2R^{35a}$, $CH_2OCO_2R^{35c}$, $CHR^{35d}OCO_2R^{35c}$, $COCR^{36}=CR^{37}NH_2$, $COCHR^{36}CHR^{37}NH_2$ або $PO(OR^{38})_2$,

R^{32} і R^{33} , кожен, незалежно, являють собою H, C_{3-10} алкілалкеніл, C_{3-7} циклоалкіл (необов'язково заміщений C_{1-4} алкілом), феніл (необов'язково заміщений $(X)_n$), C_{1-10} алкіл (необов'язково заміщений C_{4-7} циклоалкілом (необов'язково заміщеним C_{1-4} алкілом) або фенілом, необов'язково заміщеним $(X)_n$),

або R^{32} і R^{33} разом з атомом N, до якого приєднані, можуть утворювати 5-8-членний гетероцикл, що необов'язково включає додаткові гетероатоми, обрані з N, O і S, і зазначений гетероцикл необов'язково заміщений C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним одним або декількома галогенами,

R^{34} являє собою H, C_{4-7} циклоалкіл (необов'язково заміщений одним або декількома C_{1-4} алкілами), феніл (необов'язково заміщений $(X)_n$), C_{1-4} алканолілоксигрупи, $NR^{32}R^{33}$, $CONR^{32}R^{33}$ і/або OH) або C_{1-6} алкіл (необов'язково заміщений одним або декількома галогенами, C_{4-7} циклоалкілом (необов'язково заміщеним одним або декількома C_{1-4} алкілами), або фенілом (необов'язково заміщеним $(X)_n$), C_{1-4} алканолілоксигрупою, $NR^{32}R^{33}$, $CONR^{32}R^{33}$ і/або OH)),

R^{34a} являє собою H, C_{1-6} алкіл (необов'язково заміщений одним або декількома галогенами, C_{4-7} циклоалкілом (необов'язково заміщеним одним або декількома C_{1-4} алкілами) або фенілом (необов'язково заміщеним $(X)_n$), C_{1-4} алканоліокси, $NR^{32}R^{33}$, $CONR^{32}R^{33}$ і/або OH)), C_{4-7} циклоалкіл (необов'язково заміщений одним або декількома C_{1-4} алкілами), феніл (необов'язково заміщений $(X)_n$), C_{1-4} алканоліокси, $NR^{32}R^{33}$, $CONR^{32}R^{33}$ і/або OH) або природний амінокислотний замісник,

R^{35} являє собою C_{4-7} циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома C_{1-4} алкілом, фенілом (необов'язково заміщеним одним або декількома $(X)_n$), C_{1-4} алканолілом, NHR^{32} , $CON(R^{32})_2$ і/або OH), C_{1-6} алкілом (необов'язково заміщеним C_{4-7} циклоалкілом, необов'язково заміщеним одним або декількома C_{1-4} алкілом або фенілом (необов'язково заміщеним одним або декількома $(X)_n$), C_{1-4} алканолілом, NHR^{32} , $CON(R^{32})_2$ і/або OH)), C_{1-4} алкокси(C_{1-4} алкілом), феніл (C_{1-4} алкілокси (C_{1-4} алкілом, тетрагідропіранілом, тетрагідрофуранілом, циннамілом або триметилсилілом,

$R^{35a,b,c}$ і d , кожен, незалежно, являють собою H, C_{4-7} циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома C_{1-4} алкілом, фенілом, необов'язково заміщеним одним або декількома $(X)_n$ або C_{1-6} алкілом (необов'язково заміщеним C_{4-7} циклоалкілом, необов'язково заміщеним одним або декількома C_{1-4} алкілом або фенілом, необов'язково заміщеним одним або декількома $(X)_n$),

R^{36} і R^{37} , кожен, незалежно, являють собою H, C_{3-6} алкілалкеніл, C_{4-7} циклоалкіл, феніл, необов'язково заміщений одним або декількома $(X)_n$ або C_{1-6} алкілом (необов'язково заміщеним C_{4-7} циклоалкілом, необов'язково заміщеним одним або декількома C_{1-4} алкілом або фенілом, необов'язково заміщеним одним або декількома $(X)_n$),

R^{38} являє собою C_{4-7} циклоалкіл, необов'язково заміщений одним або декількома C_{1-4} алкілом, фенілом, необов'язково заміщеним одним або декількома $(X)_n$ або C_{1-6} алкілом (необов'язково заміщеним C_{4-7} циклоалкілом, необов'язково заміщеним одним або декількома C_{1-4} алкілом або фенілом, необов'язково заміщеним одним або декількома $(X)_n$),

R^2 , узятий окремо, являє собою H або галоген;

або R^1 і R^2 , приєднані до сусідніх атомів вуглецю, можуть разом з атомами вуглецю, до яких приєднані, представляти Net^{1a} ;

Net^{1a} являє собою гетероциклічну групу, що містить до 4 гетероатомів, обраних з N, O і S, що може включати до 3 кілець (і переважно являє собою 5-7-членне гетероциклічне кільце, необов'язково конденсоване з бензольним кільцем),

і зазначена група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, незалежно обраними з OH, =O, галогену, C_{1-4} алкілу, C_{1-4} галогеналкілу, C_{1-4} алкокси- і C_{1-4} галогеналкоксигрупи,

і зазначені C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ галогеналкіл, C₁₋₄ алкокси- і C₁₋₄ галогеналкоксигрупа можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома C₃₋₆ циклоалкілом, арил (C₁₋₆) алкілом,

і арильна група є необов'язково заміщеною одним або декількома галогеном, C₁₋₄ алкілом, C₁₋₄ галогеналкілом, C₁₋₄ алкокси- і C₁₋₄ галогеналкоксигрупою,

і останні C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ галогеналкіл, C₁₋₄ алкокси- і C₁₋₄ галогеналкоксигрупа можуть бути необов'язково заміщені одним або декількома NR²³R²⁴, NR²³S(O)_nR²⁴, NR²³C(O)_mR²⁴,

і якщо в кільці присутній атом S, він може бути представлений як частина групи -S-, S(O)- або -S(O₂)-,

і R²³ і R²⁴, кожний окремо, незалежно являють собою H, C₁₋₄ або алкіл C₁₋₄ галогеналкіл;

або R²³ і R²⁴ разом з атомом N, до якого вони приєднані, можуть утворювати 4-6-членне гетероциклічне кільце, що необов'язково містить один або декілька додаткових гетероатомів, обраних з N, O або S, і зазначене гетероциклічне кільце є необов'язково заміщеним одним або декількома галогеном, C₁₋₄ алкілом, C₁₋₄ галогеналкілом, C₁₋₄ алкокси- і/або C₁₋₄ галогеналкоксигрупами;

R³ являє собою H, CN, галоген, C₁₋₆ алкоксигрупу, C₂₋₆ алкоксикарбоніл, C₂₋₆ алканойл, C₂₋₆ алканойлокси, C₃₋₈ циклоалкіл, C₃₋₈ циклоалкілокси, C₄₋₉ циклоалканойл, арил, арилоксигрупу, гетероарил, насичений гетероцикл, NR¹²R¹³, CONR¹²R¹³, NY²WY¹ C₁₋₆ алкіл, C₂₋₁₀ алкеніл, C₂₋₁₀ алкініл (кожна з зазначених алкільної, алкенільної і алкінільної груп є необов'язково заміщеною одним або декількома CN, галогеном, OH, C₁₋₆ алкоксигрупою, C₁₋₆ алкоксикарбонілом, C₂₋₆ алкілоксикарбонілоксигрупою, C₁₋₆ алканойлом, C₁₋₆ алканойлоксигрупою, C₃₋₈ циклоалкілом, C₃₋₈ циклоалкілоксигрупою, C₄₋₉ циклоалканойлом, арилом, арилоксигрупою, гетероарилом, насиченим гетероциклом, NR¹²R¹³, CONR¹²R¹³ і/або NY²WY¹),

R⁴ являє собою C₁₋₁₀ алкіл, C₁₋₁₀ алкеніл або C₁₋₁₀ алкініл, і кожна з цих груп приєднана до атома N через sp³ вуглець і заміщена одним або декількома замісниками, обраними з наступних груп:

C₂₋₆ алкоксигрупа [заміщена однією або декількома групами, обраними з OH, NR²⁵R²⁶, CONR²⁵R²⁶, галогену, C₁₋₆ алкоксигрупи, C₂₋₄ алкінілу, C₂₋₄ алкенілу, гетероарилу¹, арилу¹, COCH₂CN, C(гетероарилу¹), CO(арилу¹), CO₂(гетероарилу¹), COCH₂(арилу¹), COCH₂(гетероарилу¹), CO₂CH₂(арилу¹), CO₂CH₂(гетероарилу¹), S(O)_n(C₁₋₆ алкілу), S(O)_n(арилу¹), S(O)_n(гетероарилу¹), SO₂NR²⁵R²⁶ і циклоалкілу¹],

S(O)_nC₁₋₆ алкіл [необов'язково заміщений однією або декількома групами, обраними з OH, NR²⁵R²⁶, CONR²⁵R²⁶, галогену, C₁₋₆ алкоксигрупи, C₂₋₄ алкінілу, C₂₋₄ алкенілу, гетероарилу¹, арилу¹, COCH₂CN, CO(гетероарилу¹), C(арилу¹), CO₂ (гетероарилу¹), COCH₂ (арилу¹), COCH₂ (гетероарилу¹), CO₂CH₂ (арилу¹), CO₂CH₂ (гетероарилу¹), S(O)_n(C₁₋₆ алкілу), S(O)_n(арилу¹), S(O)_n(гетероарилу¹), SO₂NR²⁵R²⁶ і циклоалкілу¹],

арил¹,

CO₂CH₂ (гетероарил¹),

CO₂CH₂(арил¹),

циклоалкіл¹,

CO(гетероарил¹),

CO(арил¹),

OCO(арил¹),

OCO (гетероарил¹),

OCO(C₁₋₆ алкіл),

OSOCH₂CN,

CO₂ (гетероарил¹),

CO₂ (арил¹),

COCH₂(гетероарил¹),

S(O)_nарил¹,

S(O)_nCH₂арил¹,

S(O)_n(гетероарил¹),

S(O)_nCH₂ (гетероарил¹),

NHSO₂ арил¹,

NHSO₂ (C₁₋₆ алкіл),

NHSO₂ (гетероарил¹),

NHSO₂CH₂ (гетероарил¹),

NHSO₂CH₂(арил¹)

NHSOарил¹,

NHCO(C₁₋₆ алкіл),

NHCONH арил¹,

NHCONH(C₁₋₆ алкіл),

NHCOгетероарил¹,

NHCONH гетероарил¹,

NHCO₂ (арил¹),

NHCO₂(C₁₋₆ алкіл),

NHCO₂(гетероарил¹),

арил²окси,

гетероарил¹окси,

C₁₋₆ алкоксикарбоніл, заміщений C₁₋₆ алкілом, арилом, C₁₋₆ алкоксигрупою, CH₂ (арилом¹), C₁₋₄ галогеналкілом, галогеном, OH, CN або NR²⁵R²⁶,

C₂₋₆ алканойл, заміщений C₁₋₆ алкілом, арилом, C₁₋₆ алкоксигрупою, CH₂ (арилом¹), C₁₋₄ галогеналкілом, галогеном, OH, CN або NR²⁵R²⁶,

C₂₋₆ алканойлокси-, заміщений C₁₋₆ алкілом, арилом, C₁₋₆ алкоксигрупою, CH₂ (арилом¹), C₁₋₄ галогеналкілом, галогеном, OH, CN або NR²⁵R²⁶,

Циклоалкіл¹ окси,

SOциклоалкіл¹,

гетероцикл, заміщений одним або декількома замісниками, обраними з C₁₋₆ алкілу (заміщеного OH), CONR²⁵R²⁶, CH₂CONR²⁵R²⁶, NR²⁵R²⁶, NHCONR²⁵R²⁶, CO(C₁₋₆ алкілу), SO₂NR²⁵R²⁶, SO₂ (C₁₋₆ алкілу), CO₂(C₁₋₆ алкілу), CH₂CO₂(C₁₋₆ алкілу), OCH₂CO₂(C₁₋₆ алкілу), арилу, гетероциклілу, арилоксигрупи, арил(CH₂) оксигрупи, арил(CH₂)-, CN і C₃₋₇ циклоалкілу,

гетероциклілоксигрупа, заміщена одним або декількома замісниками, обраними з C₁₋₆ алкілу (заміщеного OH), CONR²⁵R²⁶, CH₂CONR²⁵R²⁶, NR²⁵R²⁶, NHCONR²⁵R²⁶, CO(C₁₋₆ алкілу), SO₂NR²⁵R²⁶, SO₂(C₁₋₆ алкілу), CO₂(C₁₋₆ алкілу), CH₂CO₂(C₁₋₆ алкілу), OCH₂CO₂(C₁₋₆ алкілу), арилу, гетероциклілу, арилоксигрупи, арил (CH₂) оксигрупи, арил(CH₂), CN і C₃₋₇ циклоалкілу,

де арил¹ являє собою феніл, необов'язково конденсований з C₅₋₇ карбоциклічним кільцем, і зазначена група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, обраними з C₁₋₆ алкілу (необов'язково заміщеного OH, CN або галогеном), C₁₋₆ галогеналкоксигрупи, OH, =O, NY²WY¹, галогену, C₁₋₆ алкоксигрупи, CONR²⁵R²⁶, CH₂CONR²⁵R²⁶, NR²⁵R²⁶, NHCONR²⁵R²⁶, CO(C₁₋₆ алкілу), CO-арилу, CO-гетероарилу, SO₂NR²⁵R²⁶, S(O)_n(C₁₋₆ алкілу), S(O)_n(арилу), S(O)_n(гетероарилу), CO₂(C₁₋₆ алкілу), CO₂(арилу), CO₂(гетероарилу), CO₂H, (CH₂)₁₋₄CO₂(C₁₋₆ алкілу), (CH₂)₁₋₄CO₂H, (CH₂)₁₋₄CO₂(арилу), (CH₂)₁₋₄CO₂(гетероарилу), O(CH₂)₁₋₄CO₂(C₁₋₆ алкілу), O(CH₂)₁₋₄CO₂H, O(CH₂)₁₋₄CO₂(арилу), O(CH₂)₁₋₄CO₂(гетероарилу), арилу, гетероциклілу, арилоксигрупи, арил (CH₂) оксигрупи, арил(CH₂), CN, O(CH₂)₁₋₄CONR²⁵R²⁶ і C₃₋₇ циклоалкілу,

арил² являє собою феніл, необов'язково конденсований з C₅₋₇ карбоциклічним кільцем, зазначена група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, обраними з C₁₋₆ алкілу (заміщеного OH), CONR²⁵R²⁶, CH₂CONR²⁵R²⁶, NR²⁵R²⁶, NHCONR²⁵R²⁶, CO(C₁₋₆ алкілу), CO-арилу, CO-гетероарилу, SO₂NR²⁵R²⁶, S(O)_n(C₁₋₆ алкілу), S(O)_n(арилу), S(O)_n(гетероарилу), CO₂(C₁₋₆ алкілу), CO₂(арилу), CO₂(гетероарилу), CO₂H, (CH₂)₁₋₄CO₂(C₁₋₆ алкілу), (CH₂)₁₋₄CO₂H, (CH₂)₁₋₄CO₂(арилу), (CH₂)₁₋₄CO₂(гетероарилу), O(CH₂)₁₋₄CO₂(C₁₋₆ алкілу), O(CH₂)₁₋₄CO₂H,

O(CH₂)₁₋₄CO₂(арилу), O(CH₂)₁₋₄CO₂(гетероарилу), арилу, гетероциклілу, арилоксигрупи, арил (CH₂) оксигрупи, арил(CH₂), CN, O(CH₂)₁₋₄CONR²⁵R²⁶ і C₃₋₇ циклоалкілу,

гетероарил¹ являє собою гетероарил, необов'язково конденсований з C₅₋₇ карбоциклічним кільцем, зазначена група є необов'язково заміщеною одним або декількома замісниками, обраними з C₁₋₆ алкілу (необов'язково заміщеного OH, CN або галогеном), C₁₋₆ галогеналкоксигрупи, OH, =O, NY²WY¹, галогену, C₁₋₆ алкоксигрупи, CONR²⁵R²⁶, CH₂CONR²⁵R²⁶, NR²⁵R²⁶, NHCONR²⁵R²⁶, CO(C₁₋₆ алкілу), CO-арилу, CO-гетероарилу, SO₂NR²⁵R²⁶, S(O)_n(C₁₋₆ алкілу), S(O)_n(арилу), S(O)_n(гетероарилу), CO₂(C₁₋₆ алкілу), CO₂(арилу), CO₂(гетероарилу), CO₂H, (CH₂)₁₋₄CO₂(C₁₋₆ алкілу), (CH₂)₁₋₄CO₂H, (CH₂)₁₋₄CO₂(арилу), (CH₂)₁₋₄CO₂(гетероарилу), O(CH₂)₁₋₄CO₂(C₁₋₆ алкілу), O(CH₂)₁₋₄CO₂H, O(CH₂)₁₋₄CO₂(арилу), O(CH₂)₁₋₄CO₂(гетероарилу), арилу, гетероциклілу, арилоксигрупи, арил (CH₂) оксигрупи, арил(CH₂), CN, O(CH₂)₁₋₄CONR²⁵R²⁶ і C₃₋₇ циклоалкілу,

циклоалкіл¹ являє собою C₁₋₁₀ карбоциклічну систему з одним або трьома кільцями, що заміщена C₁₋₆ алкілом, арилом, C₁₋₆ алкоксигрупою, CH₂ (арилом¹), C₁₋₄ галогеналкілом, галогеном, OH, CN або NR²⁵R²⁶,

За умови, що відсутні N-R4 групи, в яких гетероатом з'єднаний з іншим гетероатомом с через один sp³ вуглець

Z являє собою одинарний зв'язок, CO або S(O)_n групу,

У являє собою (CH₂)_n,

R₁₂ і R₁₃, кожен, незалежно, являють собою H або C₁₋₄ алкіл,

або R¹² і R¹³ разом з атомом N, до якого приєднані, можуть утворювати 4-7-членний гетероцикл, що необов'язково включає додаткову гетерогрупу, обрану з NR¹⁶, O і/або S, і зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або декількома C₁₋₄ алкілами,

R¹⁴ і R¹⁵, кожен, незалежно, являють собою H, C₁₋₁₀ алкіл, C₃₋₁₀ алкеніл, C₃₋₁₀ алкініл, C₃₋₈ циклоалкіл, арил або гетероарил,

або R¹⁴ і R¹⁵ разом з атомом N, до якого приєднані, можуть утворювати 4-7-членний гетероцикл, що необов'язково включає додаткову гетерогрупу, обрану з NR¹⁶, O і/або S, і зазначений гетероцикл необов'язково заміщений одним або декількома C₁₋₄ алкілами,

R¹⁶ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₈ циклоалкіл, (C₁₋₆ алкілен) (C₃₋₈ циклоалкіл) або (C₁₋₆ алкілен) арил,

R⁵ і R⁸, коли розглядаються окремо, кожен, незалежно, являють собою H, C₁₋₆ алкіл,

R⁵ і R⁸, разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, можуть утворювати C₃₋₈ циклоалкільне кільце,

R⁶, R⁷, R⁹ і R¹⁰, коли розглядаються окремо, являють собою H,

R⁵ і R⁶ або R⁷ разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, можуть утворювати C₃₋₈ циклоалкільне кільце,

X являє собою галоген, C₁₋₄ алкіл, C₁₋₄ алкоксигрупу, C₁₋₄ галогеналкіл або C₁₋₄ галогеналкоксигрупу,

m дорівнює 1 або 2;

n дорівнює 0, 1 або 2;

p дорівнює 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 або 10;

q дорівнює 0 або 1;

термін «природний амінокислотний замісник» означає α-замісник, що зустрічається в кожній з наступних природних амінокислот: гліцин, аланін, валін, лейцин, ізолейцин, фенілаланін, триптофан, тирозин, гістидин, серин, треонін, метіонін, цистеїн, аспаргінова кислота, глутамінова кислота, аспаргін, глутамін, лізин, аргінін або пролін;

термін «гетероарил» означає ароматичне кільце, що містить до чотирьох гетероатомів, незалежно обраних з N, O і S, і, якщо атом S є присутнім у кільці, він може бути представлений як частина груп -S-, S(O)- або -S(O)₂-, зазначена група може з'єднуватися з залишком сполуки через будь-який(і) доступний(і) атом(и);

термін «гетероцикл» означає групу з 1, 2 або 3 кілець, що містить до 4 кільцевих гетероатомів, обраних з N, O і S, і до 18 кільцевих атомів вуглецю;

термін «арил», що входить у визначення «арилокси» і т.д., означає групу, що включає фенільне кільце, може містити додаткове карбоциклічне кільце, конденсоване з зазначеним фенільним кільцем, і може з'єднуватися з залишком сполуки через будь-який(і) доступний(і) атом(и) (прикладом таких груп є нафтил,

інданіл і т.д.);

«алкільна», «алкенільна» і «алкінільна» групи можуть бути лінійними або, якщо кількість атомів дозволяє, розгалуженими групами;

«циклоалкільні» групи можуть бути поліциклічними, якщо кількість атомів вуглецю дозволяє;

або її фармацевтично або ветеринарно прийнятне похідне або проліки.

У тому випадку, коли має місце конденсована гетероциклічна група, вона може приєднуватися до залишку сполуки через будь-який(і) доступний(і) атом(и).

«Галогеналкільні», «галогеналкокси» групи і т.п. можуть містити кілька атомів галогену і, наприклад, можуть бути пергалогенованими (вичерпно галогенованими).

Деякі сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у виді однієї або декількох геометричних і/або стереометричних формах. Даний винахід включає всі такі окремі ізомери і їхні солі і проліки.

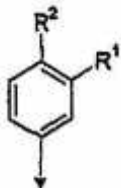
Деякі сполуки згідно з даним винаходом можуть існувати у виді декількох таутомерних форм. Аналогічно, деякі сполуки згідно з винаходом можуть бути у виді цвіттеріонних форм. Варто врахувати, що винахід включає всі такі таутомери, цвіттеріони і їхні похідні.

Фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) включають їхні кислотно-адитивні солі і солі з основами. Придатні кислотно-адитивні солі утворюються при використанні кислот, що дають нетоксичні солі, і приклади таких солей включають гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, сульфати, гідросульфати, нітрати, фосфати, гідрофосфати, ацетати, малеати, фумарати, лактати, тартрати, цитрати, глюконати, сукцинати, бензоати, метансульфонати, бензолсульфонати і п-толуолсульфонати. Придатними солями з основами є солі, одержані з основ, що дають нетоксичні солі, і прикладами таких солей є солі алюмінію, кальцію, літію, магнію, калію, натрію, цинку і диетаноламініні солі. Огляд таких солей приведений у публікації Berge et al., J. Pharm. Sci., 66, 1-19 (1977).

Фахівцю в даній області зрозуміло, що деякі захищені похідні сполук формули (I), що можуть утворюватися перед кінцевою стадією зняття захисту, самі по собі можуть не мати фармакологічну активність, але в деяких випадках після введення в організм або нанесення на організм, наприклад, під дією обміну речовин, можуть перетворюватися в сполуки формули (I), що є фармакологічно активними. Такі похідні охоплюються терміном «проліки». Кваліфікованому в даній області техніки фахівцю буде також зрозуміло, що деякі фрагменти, відомі як «профрагменти», наприклад описані в публікації «Design of Prodrugs» (H. Bundgaard (Elsevier), 1985), можуть вводитися в придатні функціональні групи, коли такі функціональні групи присутні в сполуках формули (I), також для одержання «проліків». Крім того, деякі сполуки формули I можуть діяти як проліки інших сполук формули I. Усі захищені похідні і проліки сполук формули I включені в область згідно з даним винаходом.

Переважно, кільце «Ag» являє собою феніл або піридил.

Найбільше переважно, кільце «Ag» являє собою групу формули.



Переважно, R¹, взятий окремо являє собою OH, CN, галоген, NO₂, NH₂, NY²WY¹ або Het¹. Більш переважно, R¹, узятий окремо, являє собою OH, CN, I, Cl, NH₂, NO₂, гетероарил, необов'язково конденсований з бензольним кільцем, NHSO₂Y¹, NHCOY¹ або NHCO₂Y¹. Ще більш переважно, R¹, узятий окремо, являє собою OH, CN, I, Cl, NH₂, NO₂, 1,2,3-триазоліл, 1,2,4-триазоліл, імідазол-2-іл, піридин-2-іл, тієн-2-іл, імідазол-4-іл, бензімідазол-2-іл, NHSO₂(C₁₋₆ алкіл), NHSO₂(C₁₋₆ алкіл, заміщений метоксигрупою, CONH₂, OH, CO₂(C₂₋₆ алкілом), фталімідогрупою, NH₂ або галогеном), NHSO₂NH₂, NHSO₂NH(C₁₋₆ алкіл), NHSO₂N(C₁₋₆ алкіл)₂, NHSO₂Het^{1a}, NHCO(C₁₋₆ алкіл) або NHCO₂(C₁₋₆ алкіл). Ще більш переважно, R¹ представляє OH, NHSO₂CH₃, NHSO₂C₂H₅, NHSO₂(n-C₃H₇), NHSO₂(i-C₃H₇), NHSO₂(n-C₄H₉), NHSO₂NH(i-C₃H₇), NHSO₂(N-метилімідазол-4-іл), NHSO₂(CH₂)₂OCH₃, NHSO₂(CH₂)₂OH, 1,2,4-триазоліл або імідазол-2-іл. Найбільше переважно, R¹ являє собою OH, NHSO₂CH₃, NHSO₂C₂H₅ або імідазол-2-іл.

Переважно, R², узятий окремо, являє собою H.

R¹ і R² разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, переважно являють собою бензо-конденсоване 5-7-членне гетероарильне кільце, необов'язково заміщене C₁₋₄ алкілом або C₁₋₄ галогеналкілом. Більш переважно, R¹ і R² разом з атомами вуглецю, до яких приєднані, являють собою 5-членну гетероарильну групу, необов'язково заміщену C₁₋₄ алкілом або C₁₋₄ галогеналкілом. Ще більш переважно, R¹ і R² разом з атомами вуглецю, до яких приєднані, являють собою імідазолну групу, необов'язково заміщену в 2 положенні групою CF₃.

Переважно, X являє собою Cl.

Переважно, n дорівнює 0.

Переважно, q дорівнює 0.

Переважно, R³ являє собою H, CM, C₁₋₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або декількома галогеном, OH, C₁₋₆ алкоксигрупою, C₁₋₆ алкоксикарбонілом, C₂₋₆ алканолілом, C₂₋₆ алканолілоксигрупою, C₂₋₆ алкілоксикарбонілоксигрупою, NR¹²R¹³, CONR¹²R¹³ і/або NY²WY¹). Більш переважно, R³ являє собою H, CH₃, C₂H₅, i-C₃H₇, n-C₃H₇ або CH₂OCH₃. Найбільше переважно, R³ являє собою CH₃.

Переважно, R⁴ являє собою C₁₋₁₀ алкіл, заміщений одним або декількома замісниками, обраними з наступних груп:

C₂₋₆ алкоксигрупа [заміщена однією або декількома групами, обраними з OH, NR²⁵R²⁶, CONR²⁵R²⁶, галогену, C₁₋₆ алкоксигрупи, C₂₋₄ алкінілу, C₂₋₄ алкенілу, гетероарилу¹, арилу¹, COCH₂CN, CO(гетероарилу¹), CO(арилу¹), CO₂(гетероарилу¹), COCH₂(арилу¹), COCH₂(гетероарилу¹), CO₂CH₂(арилу¹), CO₂CH₂(гетероарилу¹), S(O)_n(C₁₋₆ алкілу), S(O)_n(арилу¹), S(O)_n(гетероарилу¹), SO₂NR²⁵R²⁶ і циклоалкілу¹],

$S(O)_n C_{1-6}$ алкіл [необов'язково заміщений однією або декількома групами, обраними з OH , $NR^{25}R^{26}$, $CONR^{25}R^{26}$, галогену, C_{1-6} алкоксигрупи, C_{2-4} алкінілу, C_{2-4} алкенілу, гетероарилу¹, арилу¹, $COCH_2CN$, CO (гетероарилу¹), CO (арилу¹), CO_2 (гетероарилу¹), $COCH_2$ (арилу¹), $COCH_2$ (гетероарилу¹), CO_2CH_2 (арилу¹), CO_2CH_2 (гетероарилу¹), $S(O)_n(C_{1-6}$ алкілу), $S(O)_n$ (арилу¹), $S(O)_n$ (гетероарилу¹), $SO_2NR^{25}R^{26}$ і циклоалкілу¹],

арил²,

CO_2CH_2 (гетероарил¹),

CO_2CH_2 (арил¹),

циклоалкіл¹,

CO (гетероарил¹),

CO (арил¹),

OSO (арил¹),

OSO (гетероарил¹),

$OSO(C_{1-6}$ алкіл),

$OSOCH_2CN$,

CO_2 (гетероарил¹),

CO_2 (арил¹),

$COCH_2$ (гетероарил¹),

$S(O)_n$ арил¹,

$S(O)_nCH_2$ арил¹,

$S(O)_n$ (гетероарил¹),

$S(O)_nCH_2$ (гетероарил¹),

$NHSO_2$ арил¹,

$NHSO_2(C_{1-6}$ алкіл),

$NHSO_2$ (гетероарил¹),

$NHSO_2CH_2$ (гетероарил¹),

$NHSO_2CH_2$ (арил¹)

$NHSO$ арил¹,

$NHCO(C_{1-6}$ алкіл),

$NHCON$ арил¹,

$NHCONH(C_{1-6}$ алкіл),

$NHCO$ гетероарил¹,

$NHCONH$ гетероарил¹,

$NHCO_2$ (арил¹),

$NHCO_2(C_{1-6}$ алкіл),

$NHCO_2$ (гетероарил¹),

арил²окси,

гетероарил¹окси,

C_{1-6} алкоксикарбоніл, заміщений C_{1-6} алкілом, арилом, C_{1-6} алкоксигрупою, CH_2 (арилом¹), C_{1-4} галогеналкілом, галогеном, OH , CN або $NR^{25}R^{26}$,

C_{2-6} алканол, заміщений C_{1-6} алкілом, арилом, C_{1-6} алкоксигрупою, CH_2 (арилом¹), C_{1-4} галогеналкілом, галогеном, OH , CN або $NR^{25}R^{26}$,

C_{2-6} алканолікси-, заміщений C_{1-6} алкілом, арилом, C_{1-6} алкоксигрупою, CH_2 (арилом¹), C_{1-4} галогеналкілом, галогеном, OH , CN або $NR^{25}R^{26}$,

Циклоалкіл оксигрупа,

Социклоалкіл¹,

гетероцикл, заміщений одним або декількома замісниками, обраними з C_{1-6} алкілу (заміщеного OH), $CONR^{25}R^{26}$, $CH_2CONR^{25}R^{26}$, $NR^{25}R^{26}$, $NHCONR^{25}R^{26}$, $CO(C_{1-6}$ алкілу), $SO_2NR^{25}R^{26}$, $SO_2(C_{1-6}$ алкілу), $CO_2(C_{1-6}$ алкілу), $CH_2CO_2(C_{1-6}$ алкілу), $OCH_2CO_2(C_{1-6}$ алкілу), арилу, гетероциклілу, арилоксигрупи, арил (CH_2) оксигрупи, арил(CH_2), CN і C_{3-7} циклоалкілу,

гетероциклілоксигрупа, заміщена одним або декількома замісниками, обраними з C_{1-6} алкілу (заміщеного OH), $CONR^{25}R^{26}$, $CH_2CONR^{25}R^{26}$, $NR^{25}R^{26}$, $NHCONR^{25}R^{26}$, $CO(C_{1-6}$ алкілу), $SO_2NR^{25}R^{26}$, $SO_2(C_{1-6}$ алкілу), $CO_2(C_{1-6}$ алкілу), $CH_2CO_2(C_{1-6}$ алкілу), $OCH_2CO_2(C_{1-6}$ алкілу), арилу, гетероциклілу, арилоксигрупи, арил (CH_2) оксигрупи, арил(CH_2), CN і C_{3-7} циклоалкілу.

Більш переважно, R^4 являє собою C_{1-10} алкіл, заміщений циклоалкілом¹.

Ще більш переважно, R^4 являє собою C_{2-4} алкіл, заміщений циклоалкілом¹.

Ще більш переважно, R^4 являє собою пропіл, заміщений циклоалкілом.

Ще більш переважно, R^4 являє собою пропіл, заміщений C_{1-10} карбоциклічною системою з одним або двома кільцями, і яка заміщена OH .

Ще більш переважно, R^4 являє собою пропіл, заміщений циклогексилем, заміщеним OH .

Найбільш переважно, R^4 являє собою (1-гідроксициклогексил)проп-3-іл.

Іншою групою переважних сполук є сполуки, в яких R^4 приймає значення, що зазначені в прикладах 145-203 нижче.

Переважно, R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 і R^{10} присутні окремо і являють собою H .

Групою переважних сполук є сполуки, в яких кільце « Ar », R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , q і $(X)_n$ приймають значення, описані в прикладах нижче.

Винахід також відноситься до одержання сполук і солей згідно з даним винаходом, що описані нижче й у прикладах і способах одержання. Кваліфікованому фахівцю буде зрозуміло, що сполуки згідно з даним винаходом можуть бути одержані й іншими способами з використанням методів, відомих у даній області техніки або описаних у підручниках, таких як «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Transformations», RC Larock, VCH (1989 або більш пізні редакції), «Advanced Organic Chemistry -

Reactions, Mechanisms and Structure», J. March, Wiley-Interscience (3rd edition або більш пізні редакції), «Organic Synthesis - The Disconnection Approach», S. Warren (Wiley), (1982 або більш пізні редакції), «Designing Organic Syntheses», S. Warren (Wiley) (1983 або більш пізні редакції), «Guidebook to Organic Synthesis», R.K. Mackie and D.M. Smith (Longman) (1982 або більш пізні редакції) і т.д., і в приведених у них посиланнях.

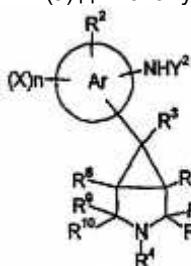
Варто представляти, що способи синтетичних перетворень, приведені в даному описі, є лише прикладами і можуть реалізовуватися в різних послідовностях для ефективного одержання цільових сполук. Кваліфікований хімік буде приймати рішення і здійснювати найбільш ефективну послідовність реакцій синтезу даної цільової сполуки. Наприклад, замісники можуть вводитися в різні проміжні сполуки і/або з ними можуть проводитися хімічні перетворення до одержання проміжних продуктів, зазначених нижче, у поєднанні з конкретною реакцією. Це буде залежати, крім іншого, від таких факторів, як природа інших функціональних груп, що є присутніми у конкретній сполуці, доступності ключових проміжних продуктів і стратегії використання захисних груп (якщо вони застосовуються). Зрозуміло, що тип використовуваних хімічних перетворень буде впливати на вибір реагенту, що використовується в зазначених стадіях синтезу, необхідність застосування і тип застосовуваних захисних груп і послідовність здійснюваного синтезу. Методики можуть адаптуватися з урахуванням реагентів і інших параметрів реакцій способом, що буде очевидним для кваліфікованого фахівця при звертанні до стандартних навчальних посібників і прикладів, приведених далі.

Для кваліфікованого фахівця буде очевидно, що в процесі синтезу сполуки згідно з даним винаходом реакційноздатним функціональним групам може знадобитися захист і видалення захисту. Це може досягатися традиційними способами, наприклад, описаними в монографії T.W. Greene and P.G.M. Wuts «Protective Groups in Organic Synthesis», John Wiley & Sons Inc. (1999) і в посиланнях, приведених у ній. Функціональні групи, яким може знадобитися захист, включають оксогрупу, гідроксильну групу, аміногрупу і групу карбонової кислоти. Придатні захисні групи для оксогрупи включають ацеталі, кеталі (наприклад, етиленкеталі) і дитіани. Придатні захисні групи для гідроксильної групи включають триалкілсилільну і діарилалкілсилільну групи (наприклад, трет-бутилдиметилсиліл, трет-бутилдифенілсиліл або триметилсиліл) і тетрагідропіраніл. Придатні захисні групи для аміногрупи включають трет-бутоксикарбоніл, 9-флуоренилметоксикарбоніл або бензилоксикарбоніл. Придатні захисні групи для груп карбонової кислоти включають складні C₁₋₆ алкілові або бензилові ефіри.

Якщо не зазначене інше значення, то в способах, представлених далі, замісники приймають значення, що визначені вище з посиланням на сполуки формули (I).

Винахід надає спосіб одержання сполук формули I, визначеної вище, або їхніх фармацевтично або ветеринарно прийнятних похідних, що включає:

(a) для сполук формули I, у яких q дорівнює 0 і R¹ являє собою NY²WY¹, взаємодія сполуки формули II,



II

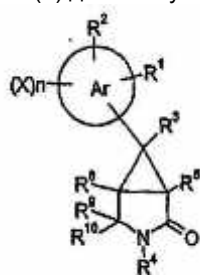
з сполукою формули III,

Z¹-WY¹

III

де Z¹ являє собою придатну групу, що видаляється, таку як галоген або Y¹SO₂O-;

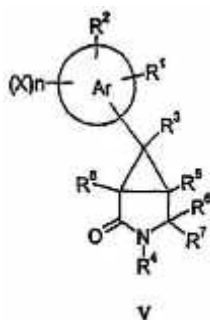
(b) для сполук формули I, у яких q дорівнює 0 і R⁶ і R⁷ являють собою H, відновлення сполуки формули IV,



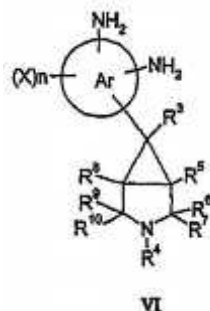
IV

з використанням придатного відновника;

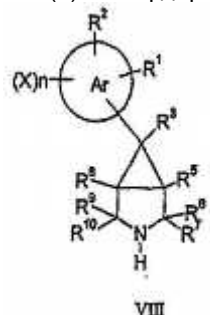
(c) для сполук формули I, у яких q дорівнює 0 і R⁹ і R¹⁰ являють собою H, відновлення сполуки формули V



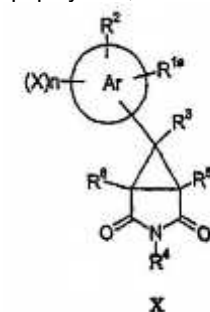
з використанням придатного відновника;
 (d) для сполук формули I, у яких q дорівнює 0 і R^1 і R^2 приєднані до сусідніх атомів вуглецю і разом з атомами вуглецю, до яких приєднані, утворюють Het^{1a} , де Het^{1a} являє собою імідазольний фрагмент, взаємодія відповідної сполуки формули VI



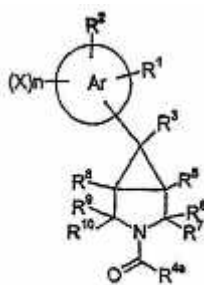
з сполукою формули VII
 RYCO_2H VII
 де RY являє собою H або будь-які необов'язкові замісники на Het^{1a} (які визначені вище), переважно H, C_{1-4} алкіл або C_{1-4} гаологеналкіл;
 (e) коли q дорівнює 0, взаємодія сполуки формули VIII



з сполукою формули IX,
 $\text{R}^4\text{-Lg}$ IX
 де Lg являє собою групу, що видаляється;
 (f) для сполук формули I, у яких q дорівнює 0 і R^6 , R^7 , R^9 і R^{10} являють собою H, відновлення сполуки формули X,



придатним відновником;
 (g) для сполук формули I, у яких q дорівнює 0 і R являє собою OH, взаємодія сполуки формули II, де Y^2 являє собою H, як визначено вище, із фторборною кислотою і ізоамілітримом;
 (h) для сполук формули I, у яких q дорівнює 0 і R^1 являє собою Cl, взаємодія сполуки формули II, де Y^2 являє собою H, як визначено вище, з нітритом натрію в присутності розведеної кислоти з наступною взаємодією з хлоридом міді(I) у присутності концентрованої кислоти;
 (i) для сполук формули I, у яких q дорівнює 1, взаємодія сполуки формули I, де q дорівнює 0, із придатним окислювачем, таким як водняний пероксид водню;
 (j) для сполук формули I, де q дорівнює 0, відновлення відповідної сполуки формули XXXI

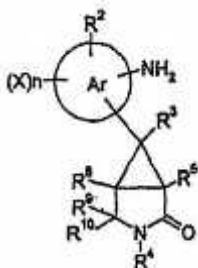


XXXI

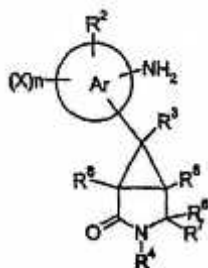
де $R^{4a}CH_2$ приймає такі ж значення, що і R^4 , визначений вище; або
(к) для сполук формули (I), де q дорівнює 0, відновне амінування аміну формули VIII, представленої вище, з альдегідом формули $R^{4a}-CHO$, де $R^{4a}CH_2$ приймає такі ж значення, що і R^4 , визначений вище, і де бажане або необхідне перетворення одержаної сполуки формули I у фармацевтично або ветеринарно прийнятне похідне або навпаки.

У способі (а) взаємодія може проводитися при температурі в інтервалі від $0^\circ C$ до кімнатної температури в присутності придатної основи (наприклад, піридину) і придатного органічного розчинника (наприклад, дихлорметану).

Сполуки формули II можуть бути одержані відновленням відповідної сполуки формули XI або формули XII,



XI

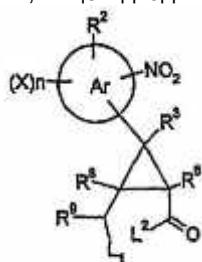


XII

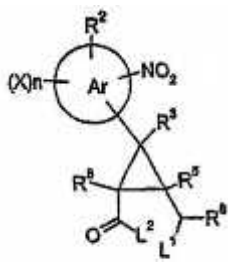
у присутності придатного відновника, такого як алюмогідрид літію. Реакція може проводитися при температурі в інтервалі від кімнатної до температури кипіння в присутності придатного розчинника (наприклад, тетрагідрофурану).

Сполуки формули XI і XII можуть бути одержані відновленням відповідних $-NO_2$ -похідних в умовах, добре відомих кваліфікованому фахівцю (наприклад, з використанням H_2/Ni Ренею або в присутності $CaCl_2$ і порошкоподібного заліза в присутності придатної системи розчинників (наприклад, EtOH, EtOAc і/або води)). Для кваліфікованого фахівця зрозуміло, що при одержанні сполуки формули II, у якій Y^2 являє собою H, з відповідної $-NO_2$ сполуки дві описані вище стадії відновлення можуть здійснюватися в одну стадію або послідовно в будь-якому порядку.

Зазначені відповідні $-NO_2$ -сполуки можуть бути одержані взаємодією сполуки формули XII або формули XIV, як це підходить,



XIII



XIV

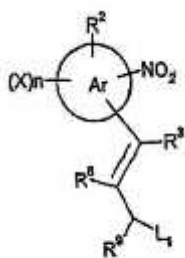
де L^1 являє собою придатну групу, що видаляється, [таку як галоген (наприклад, хлор або бром)], L^2 являє собою придатну групу, що видаляється, (таку як C_{1-3} алкоксигрупа) і R^3 приймає значення, визначені вище, зі сполукою формули XV,



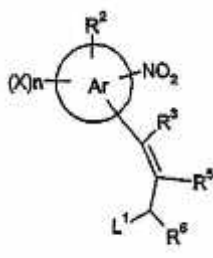
XV

Реакція може проводитися при температурі в інтервалі від кімнатної до температури кипіння в присутності придатної основи (наприклад, $NaHCO_3$) і відповідного органічного розчинника (наприклад, диметилформаміду) або при більш високій температурі (в інтервалі від 50 до $200^\circ C$, переважно в інтервалі від 100 до $160^\circ C$) у присутності чистої сполуки формули XV.

Сполуки формули XIII і XIV можуть бути одержані у відповідності до стандартних методів. Наприклад, сполуки формули XIII і XIV можуть бути одержані взаємодією відповідної сполуки формули XVI або XVII,



XVI



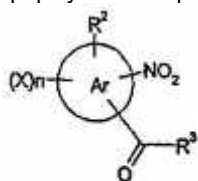
XVII

із сполукою формули XVIII або XIX, відповідно,
 $N_2CHR^5COL^2$ XVIII

$N_2CHR^8COL^2$ XIX

де L^2 приймає значення, визначені вище. Реакція може проводитися при кімнатній температурі в присутності придатного каталізатора [наприклад, $Rh_2(OAc)_4$] і придатного апротонного органічного розчинника (наприклад, дихлорметану).

Сполуки формули XVI і формули XVII доступні або можуть бути одержані відомими методами. Сполуки формули XVI і формули XVII можуть бути одержані, наприклад, з відповідних сполук формули XX,

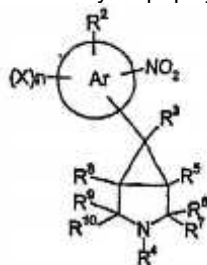


XX

наприклад, реакцією Віттіга з використанням придатного постачальника нуклеофільної групи RO_2C-CR^5H - або RO_2C-CR^8H - (де R являє собою придатний нижчий алкіл (наприклад C_{1-3} алкіл), в умовах, добре відомих кваліфікованому фахівцю. Група CO_2R одержаної сполуки може піддаватися перетворенню у відповідну $-CH_2L^1$ групу стандартними методами (наприклад, відновленням складного ефіру в первинний спирт і перетворенням останнього в алкілгалогенід) в умовах, добре відомих кваліфікованому фахівцю.

У способах (b) і (c) придатні відновники включають алюмогідрид літію. Реакція може проводитися при температурі в інтервалі від кімнатної до температури кипіння в присутності придатного розчинника (наприклад, тетрагідрофурану).

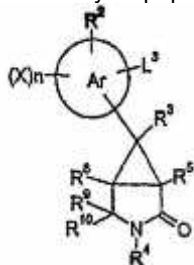
Сполуки формули II можуть бути одержані відновленням відповідної сполуки формули XXX,



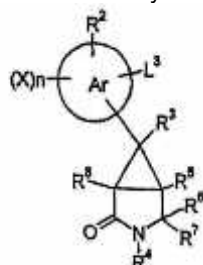
XXX

аналогічно способу, описаному вище.

Сполуки формули IV і V можуть бути одержані відповідно зі сполук формули XXI і XII



XXI



XXII

де L являє собою групу, що здатна піддаватися перетворенням функціональних груп (наприклад, ціаногрупа) з використанням стандартного заміщення функціональної групи або стандартних способів перетворення.

Наприклад:

(1) Сполуки формули IV і V, у яких R^1 являє собою 1,2,4-триазол-3-іл, можуть бути одержані взаємодією відповідної сполуки формули XXI або XXII, у якій L^3 являє собою $-CN$, із HC^1 (газ.) у присутності придатного

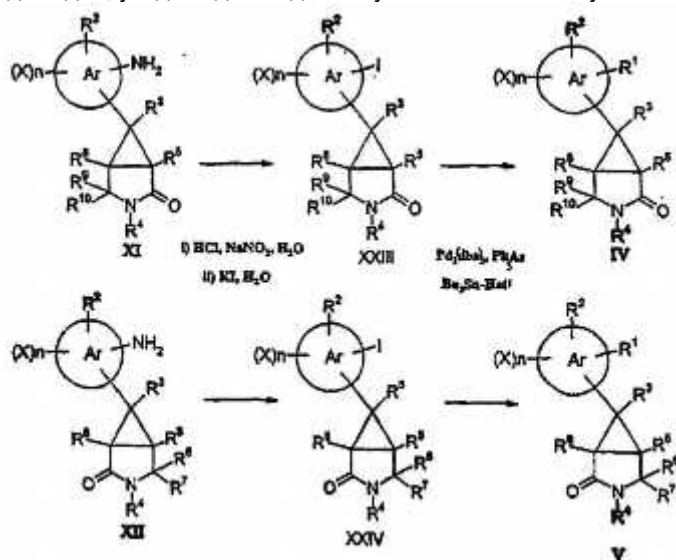
нижчого алкілового спирту (наприклад, етанолу), наприклад, при температурі в інтервалі від 0°C до кімнатної температури з наступною взаємодією одержаного проміжного продукту з гідрaziном мурашиної кислоти (наприклад, при температурі кипіння в присутності органічного розчинника (наприклад, метанолу) або без нього з наступним видаленням розчинника (якщо це необхідно) і нагріванням одержаного залишку до високої температури (наприклад, до приблизно 150°C)).

(2) Сполуки формули IV і V, у яких R¹ являє собою імідазол-2-іл, можуть бути одержані взаємодією відповідної сполуки формули XXI або XXII, у якій L³ являє собою -CN, із HCl (газ.) у присутності придатного нижчого алкілового спирту (наприклад, етанолу), наприклад, при температурі в інтервалі від 0° до кімнатної температури з наступною взаємодією одержаного проміжного продукту з аміноацетальдегідом діалкілацеталем (наприклад, диметилацеталем) (наприклад, при температурі кипіння або близької до цієї температури в присутності придатного розчинника, такого як метанол),

(3) Сполуки формули IV і V, у яких R¹ являє собою 1,2,3-триазол-5-іл, можуть бути одержані взаємодією придатної сполуки формули XXI або XXII, у якій L³ являє собою -CN, з діазометаном або його захищеного похідного (наприклад, триалкілсиліл-похідного), наприклад, при температурі в інтервалі від 0°C до кімнатної температури в присутності придатної основи (наприклад, n-BuLi) і, необов'язково, придатного органічного розчинника (наприклад, ТГФ) з наступним видаленням захисної групи, як це необхідно.

(4) Сполуки формули IV і V, у яких R¹ являє собою бензімідазол-2-іл, можуть бути одержані взаємодією відповідної сполуки формули XXI або XXII, у якій L³ являє собою C=NH(OEt), з 1,2-діамінобензолом. Реакція може проводитися в розчиннику, такому як метанол, при підвищеній температурі (наприклад, при температурі кипіння розчинника). Приклади одержання 81 і т.д. надають більш докладні описи.

Сполуки формули IV і V, у яких R¹ являє собою Het¹, можуть бути одержані зі сполук формули XI і XII, відповідно, у відповідності до наступної схеми синтезу:



де Het¹ приймає значення, визначені вище. Більш докладний опис можна знайти в Прикладах одержання 67, 68 і т.д. у публікації WO00/39089, що цілком введена в даний опис у виді посилання.

Сполуки формули XXI і XXII можуть бути одержані способами, аналогічними описаним в даній заявці, наприклад, способами, представленими вище для одержання сполук формули II.

Інші сполуки формули (IV) і (V) можуть бути одержані за аналогією із способами, описаними в даній заявці (наприклад за аналогією із способами, описаними вище для одержання сполук формули XI і XII (зокрема, відповідної -NO₂ сполуки)).

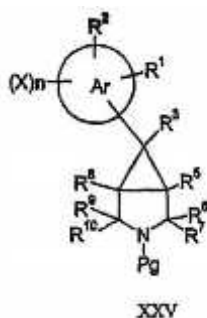
У способі (d) реакція може проводитися при кип'ятінні зі зворотним холодильником у присутності придатного органічного розчинника або без нього.

Сполуки формули VI можуть бути одержані відомими способами. Наприклад, сполуки формули VI можуть бути одержані нітруванням (у 4-положення) відповідної 3-амінобензольної сполуки (сполука формули II), остання сполука може бути активована перетворенням 3-аміногрупи в 3-амідогрупу з наступним гідролізом амідів, що відновленням 4-нітробензольного похідного. Усі ці реакції можуть проводитися з використанням методів, що відомі кваліфікованому фахівцю й описані в Прикладах одержання 45-48 і т.д., приведених нижче.

У способі (e) придатні групи, що видаляються, які може представляти Lg, включають галоген, такий як бром, або сульфатну групу, таку як тозилат, мезилат або трифлат. Реакція може проводитися в полярному розчиннику, що не робить несприятливого впливу на реакцію, при придатній температурі, наприклад 0-150°C, у присутності основи. Необов'язково може додаватися каталізатор, такий як йодид натрію.

Переважаючими умовами є легкий надлишок R⁴-Lg, де Lg = Cl або Br, надлишок основи (2,0-4,0екв.), такої як K₂CO₃, NaHCO₃ або третинний амін, такий як триетиламін або основи Ханігса (Hunigs base), у полярному розчиннику, такому як ТГФ, ДМФА або MeCN, при температурі в інтервалі від 40 до 120°C, необов'язково в присутності каталізатора, такого як NaI або KI, протягом 2-24 годин (див. R.C. Larock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», VCH, (1989), p. 397 і посилання, приведеш в цій монографії).

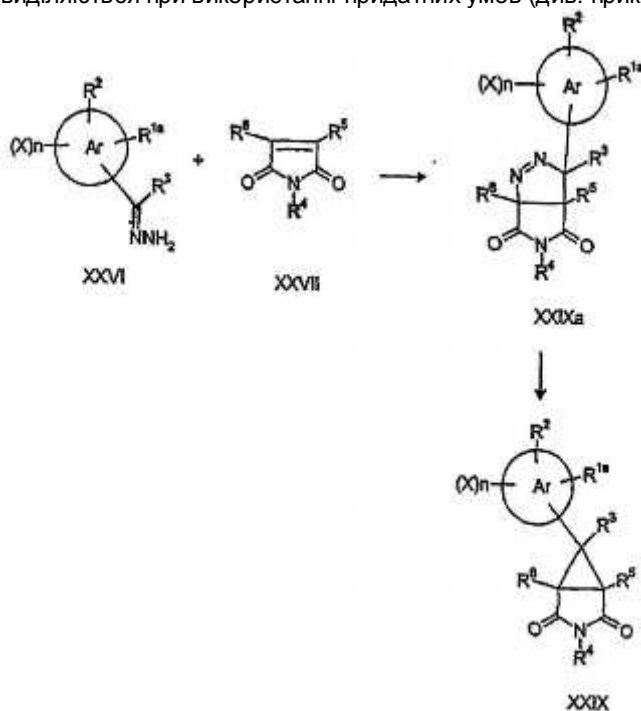
Сполуки формули VIII можуть бути одержані із сполук формули XXV



де Pg являє собою придатну захисну групу. Придатні захисні групи включають аліл, що може віддалятися з використанням паладієвого (0) каталізатора і N,N-диметилбарбітурової кислоти (див. Приклад одержання 53 і т.д. нижче). Сполуки формули XXV можуть бути одержані способами, аналогічними описаним для одержання сполук формули I.

У способі (f) придатні відновники включають алюмогідрид літію. Реакція може проводитися в розчиннику, що не робить шкідливого впливу на реакцію (наприклад, тетрагідрофурані), при підвищеній температурі (наприклад, при температурі кипіння розчинника).

Сполуки формули X можуть бути одержані взаємодією сполуки формули XXVI зі сполукою формули XXVII у присутності окислювача. Придатні окислювачі включають діоксид магнію. Реакція може проводитися в розчиннику, що не робить шкідливого впливу на реакцію (наприклад, у діоксані), при підвищеній температурі, такий як температура кипіння розчинника (див. приклад одержання 77, WO00/39089). Проміжні сполуки XXIXa виділяються при використанні придатних умов (див. приклад одержання 58, WO00/39089).



Сполуки формули XXVI можуть бути одержані зі сполук формули XXVIII взаємодією відповідного кетону з гіdraзином моногідратом відомими методами (і як описано в прикладі одержання 76 і т.д. у WO00/39089).

Спосіб (f) особливо корисний, коли Ar являє собою 5- або 6-членне гетероарильне кільце, необов'язково конденсоване з бензольним кільцем. Аналогічна методика може використовуватися для одержання сполук формули II: вихідна нітросполука може бути одержана зі сполуки формули XX, як описано вище, з використанням стадій, описаних вище (див. приклади одержання 57-61 WO00/39089).

У способі (g) реакція може проводитися в розчиннику, що не робить шкідливого впливу на реакцію (наприклад, в етанолі), спочатку при температурі нижче кімнатної температури, потім при підвищеній температурі (у прикладі 79 і т.д. WO00/39089 приводиться більш докладний опис).

У способі (h) придатні кислоти включають водяну соляну кислоту і концентровану соляну кислоту, відповідно. Реакція може проводитися при кімнатній температурі або температурі, близької до кімнатної, із завершенням при підвищеній температурі (наприклад, при 90°C). У прикладі 51, приведеному в публікації WO00/39089, даний спосіб описується більш докладно.

У способі (j) сполука формули XXXI може бути одержана ацилюванням сполуки формули VIII, що описана вище, ацилюючим агентом формули R^{4a}COLg, де Lg являє собою придатну групу, що видаляється, описану в способі (e), і включає галоген, (алкіл, галогеналкіл- або арил)сульфонат, OCOR^{4a} (тобто ангідрид кислоти) і т.д., що добре відомо фахівцю-практику в даній області техніки. Див., наприклад, умови, використовувані в способі одержання 47. Зв'язування може, необов'язково, проводитися в присутності каталізатора, наприклад, ДМАП, у придатному розчиннику (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), p. 1941-1949 і посилання, приведені в цій публікації).

Переважно, карбонову кислоту (0,9-1,1екв.), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, HCl (1-1,5екв.) і 1-гідроксибензотриазол (1,0екв.) перемішують у ДМФА або ДХМ при кімнатній температурі протягом 5-15 хв., потім додають аміную сіль (1екв.) і основу (NaHCO₃, органічну основу, Et₃N або основи Ханігса (2-4екв.)), реакція протікає протягом 2-24 годин при кімнатній температурі.

Амідний зв'язок може відновлюватися придатним відновником, наприклад, алюмогідридом літію або бораном, в ефірному розчиннику, такому як ТГФ, при 0-100°C з одержанням бажаного третинного аміну (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», VCH, (1989), p. 432-434 і посилання, приведені в цій публікації). Переважно, амід (1,0екв.) обробляється алюмогідридом літію (1,0-3екв.) при температурі в інтервалі від 0°C до кімнатної температури в ТГФ протягом 1-24 годин.

У способі (к) придатний альдегід піддається взаємодії з аміном, необов'язково в присутності кислотно-адитивної солі в присутності придатного відновника (такого як ціаноборгідрид натрію, триацетоксиборгідрид натрію, або каталітичне гідрування з Pd, Pt або Ni каталізаторами). Реакція прийнятно проводиться в присутності оцтової кислоти при 0-100°C в ТГФ, метанолі, ДХМ (дихлорметані) або ДХЕ (1,2-дихлоретані) протягом придатного інтервалу часу, такого як 1-24 годин.

Переважно, аміну сіль, таку як аміну сіль трифтороцтової кислоти (ТФОК), обробляють органічною основою (1-3 молями-еквівалентами), такою як триетиламін або основи Ханігса, потім альдегідом (1-1,5моль-еквівалента) і далі триацетоксиборгідридом натрію (1-2,0моль-еквівалента) у ДХМ або ДХЕ при кімнатній температурі протягом 2-24 годин (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), p. 835-842 і посилання, приведені в цій публікації, і Abdel-Magic et al., J. Org. Chem, 1996, 61,3849).

Альдегіди, використовувані в даному способі, можуть бути одержані з відповідних спиртів з використанням придатних окислювачів (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), pp. 1234-1236 і 1238-1247 і посилання, приведені в цій публікації). Кращими окислювачами є тетрапропіламоній перхлорат (Ley et al., Synthesis, 1994, 639-666), окислювання Сверна (Swern oxidation) і аналогічні способи (Tidwell, Organic Reactions, 1990, 39, 297-572) і періодований реагент Деса-Мартіна (Dess-Martin Periodinane reagent) (Dess et al., J. Org. Chem., 1983, 48, 4155-4156).

Для одержання різних сполук формули (I) або їхніх проміжних продуктів можуть здійснюватися взаємоперетворення різних функціональних груп сполук формули (I) або їхніх проміжних продуктів. Деякі з них описані нижче.

Аніліни можуть перетворюватися в сечовину з використанням ціанату калію (надлишок) у водяному кислотному розчині (див. Cross et al., J. Med. Chem., 1985, 28, 1427-1432).

Складні ефіри можуть перетворюватися у відповідні спирти з використанням придатного відновника (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), pp. 1117-1120 і посилання, приведені в цій публікації). Придатні відновники включають гідрид діізобутилалюмінію (diisobutylaluminium hydride - DIBAL) (див. Winterfeldt, Synthesis, 1975, 617) і алюмогідрид літію (LiAlH₄) (див. Brown, Org. Reaction, 1951, 6, 469). Реакція має вид:



Спирти можуть бути одержані з відповідної кислоти з використанням придатного відновника (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), pp. 1114-1116). Переважно, відновник являє собою або боран (BH₃ (1-2екв.)), J. Org. Chem., 1973, 38, 2786), або LiAlH₄ (1-4екв.) в ефірному розчиннику, такому як ТГФ, при 0-80°C протягом 1-24 годин. Реакція має вид:



Способи прямого одержання алкілгалогенідів і алкілсульфонатів з їхніх спиртів описані в публікації R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), pp. 689-700 і посилання, приведені в ній.

Бензилацеталі можуть піддаватися обробці придатним відновником у присутності кислоти Л'юїса або органічної кислоти з одержанням бензилокиспиртів. Типові приклади приведені в публікаціях Organic Preparations and Procedures, Int., 1991, 23, 4, 427-431 (ZrCl₄/LiAlH₄); J. Org. Chem., 1987, 52, 2594 (Zn(BH₄)₂/Me₃SiCl); Organic Preparations and Procedures, Int., 1985, 17(1), 11-16 (NaBH₄/ТФО). Реакція має вид:



Для кваліфікованого фахівця буде ясно, що сполуки формули I можуть перетворюватися в інші сполуки формули I з використанням відомих методів. Наприклад, сполуки формули I, у яких Y¹ являє собою алкоксикарбоніл, можуть перетворюватися в сполуки, у яких Y¹ являє собою алкіл, заміщений OH, відновленням за допомогою LiAlH₄ (більш докладний опис приводиться в прикладі 57). Аналогічно, проміжні сполуки можуть піддаватися взаємоперетворенням з використанням відомих методів (див. приклад одержання 85).

Проміжні сполуки, такі як сполуки формул III, XV, XVIII, XIX, XX, VII, IX, XXVI, XXVII і XXVIII і їхні похідні, коли не є комерційно доступними або не послідовно описані, можуть бути одержані за аналогією зі способами,

описаними в даній заявці, або за допомогою загальновідомих методик синтезу у відповідності до стандартних способів з доступних вихідних речовин при використанні придатних реагентів і умов реакцій.

Винахід, крім того, відноситься до проміжних сполук формул II, IV, V, VI, X, X^a, XI, XII, XXI, XXII, XXIII, XXIV, XXIX, XXXIXa, XXX і XXXI, що визначені вище.

Коли бажано або необхідно, сполука формули (I) може бути перетворена в її фармацевтично прийнятну сіль, звичайно, змішанням розчинів сполуки формули (I) і потрібної кислоти або потрібної основи, як це підходить. Сіль може бути висаджена з розчину і зібрана фільтруванням або може бути зібрана іншими способами, наприклад випаром розчинника. Солі обох типів також можуть бути одержані або піддаватися взаємному перетворенню за допомогою способів, у яких застосовуються іонно-обмінні смоли.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути очищені звичайними методами, наприклад, поділ діастереомерів може досягатися такими традиційними способами, як фракційна кристалізація, хроматографія або ВЕРХ стереоізомерної суміші сполуки формули (I) або її солі. Окремий енантіомер сполуки формули (I) також може бути одержаний з відповідного чистої проміжної сполуки або поділом, наприклад ВЕРХ відповідного рацемата з використанням придатної хиральної основи або фракційною кристалізацією діастереомерних солей, одержаних взаємодією відповідного рацемата з придатною оптично активною основою або кислотою.

Сполуки згідно з даним винаходом є корисними, оскільки мають фармакологічну активність стосовно тварин, зокрема ссавцям, включаючи людину. Отже, вони рекомендуються для застосування як фармацевтичні засоби і, зокрема, для застосування як лікарські засоби для тварин.

Відповідно до додаткового аспекту згідно з даним винаходом, запропоновані сполуки згідно з даним винаходом для застосування як лікарські засоби, такі як фармацевтичні засоби і лікарські засоби для лікування тварин, наприклад, для лікування опіат-провідних захворювань і станів.

Термін «лікування» у даному описі включає як терапевтичне (лікувальне), так і профілактичне застосування.

Зокрема, було встановлено, що речовини згідно з даним винаходом можуть використовуватися при лікуванні захворювань і станів, що модулюються за допомогою опіатних рецепторів, таких як синдром збудженої товстої кишки, запор, нудота, блювота, сверблячка, розлад апетиту, опіатні передозування, депресія, залежність від тютюну і хронічний алкоголізм, статева дисфункція, удар, приступ, ушкодження спинного мозку і/або травма голови; і станів, що характеризуються наявністю сверблячки як симптому.

Отже, відповідно до ще одного аспекту згідно з даним винаходом, запропоноване застосування сполук згідно з даним винаходом при одержанні лікарського засобу для лікування захворювань, що модулюються за допомогою опіатного рецептора. Крім того, запропоноване застосування сполук згідно з даним винаходом при одержанні лікарського засобу для лікування синдрому збудженої товстої кишки, запору, нудоти, блювоти, сверблячки, розладів апетиту, опіатних передозувань, депресії, залежності від тютюну, хронічного алкоголізму, статевої дисфункції, удару, приступу, ушкодження спинного мозку і/або травми голови; і станів, що характеризуються наявністю сверблячки як симптому.

Отже очікується, що сполуки згідно з даним винаходом можуть використовуватися для або лікування профілактики сверблячих дерматозів, включаючи алергійний дерматит і атопію, у тварин і людей. Інші захворювання і стани, що можуть згадуватися в цьому зв'язку, включають контактний дерматит, псоріаз, екзему й укуси комах.

Таким чином, винахід відноситься до способу лікування або профілактики захворювання, що модулюється за допомогою опіатного рецептора. Запропонований також спосіб лікування синдрому збудженої товстої кишки, запору, нудоти, блювоти, сверблячки, розладів апетиту, опіатних передозувань, депресії, залежності від тютюну, хронічного алкоголізму, статевої дисфункції, удару, приступу, ушкодження спинного мозку і/або травми голови; і хворобливого стану у тварини (наприклад, ссавця), що характеризується наявністю сверблячки як симптому, що включає введення терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з даним винаходом тварині, що має потребу в такому лікуванні.

Сполуки згідно з даним винаходом звичайно можуть вводитися перорально або будь-яким парентеральним способом у формі фармацевтичних препаратів, що включають активний інгредієнт, необов'язково у виді нетоксичної органічної або неорганічної кислотно- або основно-адитивної солі у фармацевтично прийнятній дозованій лікарській формі. У залежності від захворювання і пацієнта, що підлягають лікуванню, а також від способу введення, композиції можуть вводитися в різних дозах (див. нижче).

Хоча можна вводити сполуку згідно з даним винаходом безпосередньо без будь-якої рецептури, сполуки переважно застосовуються у виді фармацевтичного або ветеринарного препарату, що включає фармацевтично або ветеринарно прийнятний носій, розріджувач або наповнювач і сполуку згідно з даним винаходом. Носій, розріджувач або наповнювач може вибиратися з урахуванням передбачуваного способу введення і стандартної фармацевтичної і/або ветеринарної практики. Фармацевтичні композиції, що включають сполуки згідно з даним винаходом, можуть містити від 0,1 до 90,0 відсотків активного інгредієнта з розрахунку на масу.

Способи, за допомогою яких сполуки можуть вводитися для ветеринарного застосування, включають пероральне введення у виді капсули, болюсу, таблетки або уливанням тварині, місцеве застосування у виді мазі, препарату для змочування, накладення на хворе місце, занурення, обприскування, у виді пінки, або шампуню у виді або нашійника або порошку, альтернативно, вони можуть вводитися ін'єкцією (наприклад, підшкірно, внутрішньом'язово або внутрішньовенно) або у виді імплантату. Такі препарати можуть бути одержані стандартним способом у відповідності до стандартної ветеринарної практики.

Препарати будуть змінюватися з урахуванням маси активної сполуки, що міститься в ньому, у залежності від виду тварини, що підлягає лікуванню, тяжкості і типу інфекції і маси тіла тварини. Для парентерального, місцевого і перорального введення звичайні інтервали доз активного інгредієнта складають від 0,01 до 100 мг на кг маси тіла тварини. Переважно, інтервал доз-складає від 0,1 до 10 мг на кг.

У будь-якому випадку, ветеринар, що практикує або кваліфікований фахівець буде здатний визначити

діючу дозу, що буде найбільш прийнятною для індивідуального пацієнта і яка може змінюватися в залежності від виду, віку, маси і чутливості конкретного пацієнта. Зазначені вище дозування є загальними прикладами; звичайно, можуть мати місце окремі випадки, у яких застосовні більш високі або більш низькі інтервали доз, і такі випадки охоплюються областю згідно з даним винаходом.

При ветеринарному застосуванні сполуки згідно з даним винаходом особливо важливі для лікування сверблячки в домашніх тварин, таких як кішки і собаки, а також у коней. Як альтернатива для лікування тварин сполуки можуть вводитися разом з кормом для тварин і для цієї мети можуть наготовлюватися концентрована харчова добавка або заздалегідь приготовлена суміш для змішування зі звичайним кормом для тварин.

При застосуванні для людей сполуки вводяться у виді фармацевтичного препарату, що містить активний інгредієнт у поєднанні з фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм. Такі композиції включають стандартну таблетку, капсулу або препарати у виді мазі, що виготовляються у відповідності до стандартної фармацевтичної практики.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть вводитися самі по собі або в поєднанні з одним або декількома лікарськими засобами, використовуваними для лікування або профілактики захворювання або для зниження або придушення симптомів. Приклади таких лікарських засобів (які приводяться для ілюстрації і не повинні розглядатися як обмеження) включають протипаразитні засоби, наприклад, фіпроніл (fipronil), лufenурон (lufenuron), імідаклоприд (imidacloprid), авермектини (avermectins) (наприклад, абамектин (abamectin), івермектин (ivermectin), дораемектин (doramectin)), мілбеміцини (milbemycins), фосфорорганічні речовини, піретроїди, антигістамінні речовини, наприклад, хлорфенірамін (chlorpheniramine), тримепразин (trimепразин), дифенгідрамін (diphenhydramine), доксиламін (doxylamine), противогрибкові засоби, наприклад, флуконазол (fluconazole), кетоконазол (ketokonazole), ітраконазол (itraconazole), гризеофулвін (griseofulvin), амфотерицин В (amphotericin B); протибактеріальні засоби, наприклад, енрофлаксамин (enrofloxacin), марбофлаксамин (marbofloxacin), ампіцилін (ampicillin), амоксицилін (amoxycillin); протизапальні засоби, наприклад, преднізолон (prednisolone), бетаметазон (betamethasone), дексаметазон (dexamethasone), капрофен (carprofen), кетопрофен (ketoprofen); харчові добавки, наприклад, гамма-лінолева кислота; і зм'якшувачі засоби. Отже, даний винахід додатково надає продукт, що містить сполуку згідно з даним винаходом й одну або кілька сполук, обраних із представленого вище переліку, у виді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування при лікуванні захворювань, що модулюються за допомогою опіатних рецепторів.

Кваліфікованому фахівцю також зрозуміло, що сполуки згідно з даним винаходом можуть прийматися у виді одиначної дози або «за вимогою» (наприклад, як необхідно або бажано).

Таким чином, відповідно до ще одного аспекту, даний винахід відноситься до фармацевтичного або ветеринарного препарату, що включає сполуку згідно з даним винаходом в суміші з фармацевтично або ветеринарно прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть також володіти тією перевагою при лікуванні людини і/або тварин пацієнтів, що вони можуть бути більш ефективними, менш токсичними, мати більш широкий спектр активності, робити більш сильну дію і легше абсорбуватися, а також вони можуть мати інші корисні фармакологічні властивості в порівнянні зі сполуками, відомими в даній області техніки.

Біологічні активності сполук згідно з даним винаходом визначалися за допомогою наступного методу.

Біологічний іспит

Сполуки згідно з даним винаходом, як встановлено, виявляють активність у трьох дослідках зв'язування рецепторів, обраних для мю-, каппа- і дельта опіоїдних рецепторів, у мозку собаки. Досліди проводилися в такий спосіб.

Як джерело тканини мозку собаки використовують лабораторних племінних гончих. Тварин безболісно умертвляють, їхній мозок видаляють і відокремлюють мозочок. Тканину мозку, що залишилася, поділяють на невеликі шматочки масою приблизно 3г. гомогенізують у 50мм Tris-буфера (рН 7,4) при 40°C, використовуючи гомогенізатор тканини марки Kinematica Polytron. Одержаний гомогенат центрифугують при 48,400хg протягом 10 хвилин і супернатант вивантажують. Пелет знову суспендують у Tris-буфері і витримують при 37°C протягом 10 хвилин. Центрифугування, повторне суспендування і інкубування повторюють ще двічі, кінцевий пелет знову суспендують у Tris-буфері і зберігають при -80°C. Мембранний матеріал, приготовлений таким чином, може зберігатися до чотирьох тижнів до застосування.

Для проведення оцінки на мю-, каппа- і дельта-опіоїдних рецепторах експериментальна речовина зі зростаючими концентраціями (5×10^{-12} - 10^{-5} M), Tris-буфер і ^3H ліганд (мю = $[\text{D-Ala}^2, \text{N-Me-Phe}^4, \text{Cly-ol}^5]\text{Enkephalin}$, DAMGO/ каппа= U-69,593 ; дельта= Enkephalin , $[\text{D-pep}^{2,5}]\text{DPDPE}$), об'єднують у полістирольних пробірках. Реакцію ініціюють додаванням тканини, і суміш витримують при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Реакцію закінчують швидким фільтруванням з використанням клітинного харвестера Brandel Cell Harvester™ через фільтри скловолокна Betaplate™ GF/A, попередньо змочені в 50мм Tris-0,1% поліетиленімінному буфері (рН 7,4). Фільтри після цього промивають три рази 0,5мол крижаного Tris-буфера (рН 7,4). Для мю-и дельта-дослідів промиті фільтри поміщають у мішки і додають TM Starscint сцинтилянт, для каппа-дослідів використовують твердий сцинтилянт Meltilex™ B/HS. Мішки, що містять фільтри і сцинтилянт, запаюють і обраховують за допомогою бета-лічильника Betaplate™ 1204.

Для кожної експериментальної сполуки виготовляють дублюючі зразки, і одержані дані аналізують з використанням програмного забезпечення IC₅₀ аналізу Graphpad Prism. Значення K_i обчислюють з використанням Graphpad Prism у відповідності до наступної формули:

$$K_i = IC_{50} / (1 + [^3\text{Hліганд}] / K_D)$$

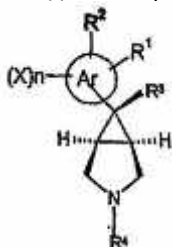
де IC₅₀ - концентрація, при якій 50% ^3H ліганду заміщається випробовуваною сполукою, і K_D константа дисоціації для ^3H ліганду на рецепторному сайті.

Біологічна активність

Значення K_i деяких сполук згідно з даним винаходом визначають у дослідках зв'язування опіоїдних рецепторів, і встановлюють, що сполуки мають значення K_i 4000нМ або менше для мю-рецептора.

Думають, що способи, використовувані в приведених далі прикладах, приводять до одержання сполук, що

володіють стереохімічною структурою, представленою нижче, і такі сполуки є переважними:



де R^{1-4} і $(X)_n$ приймають значення, визначені вище.

Винахід ілюструється представленими далі прикладами і способами одержання, в яких можуть використовуватися наступні аббревіатури:

APCI (atmospheric pressure chemical ionization) = хімічна іонізація при атмосферному тиску;

ДМФА - диметилформамід;

ДМСО = диметилсульфоксид;

д. (стосовно до часу) = день;

д (стосовно до ЯМР) = дуплет;

ES (стосовно до МС) = електророзпилення;

EtOAc = етилацетат;

EtOH = етанол;

година. = години;

MeOH = метанол;

хв. = хвилини;

МС = мас-спектр;

n-BuOH = n-бутанол;

ODS = октадецилсиліл;

ТГФ = тетрагідрофуран;

TSP = терморозпилення.

Температури плавлення визначені з використанням апарата визначення температури плавлення Gallenkamp і не коректувалися. Дані ядерного магнітного резонансу (ЯМР) відносяться до ^1H і одержані з використанням спектрометра Varian Unity 300 або 400, причому хімічні зрушення, що спостерігаються, (5) сумісні з передбачуваними структурами. Дані мас-спектроскопії (МС) одержані на Fisons Instruments Trio 1000, або на Fisons Instruments Trio 1000 APCI або на Finnigan Navigator MS або на Micromass Platform LC спектрометрі. Обчислені й іони, що спостерігаються, приведені в лапках, відносяться до ізотопної композиції найнижчої маси. Кімнатною температурою називається температура 20-25°C. Мас-спектрометр, що використовується як детектор на аналітичній ВЕРХ-МС-системі, являє собою апарат марки Micromass VG Platform II, що працює на програмному забезпеченні Masslynx/Openlynx. Система може визначати позитивний і негативний іон з електророзпилювальними або з APCI-зондами і калібрується до 1972 Дальтон, вона збирає повні дані діодної антенної решітки від 190нм до 600нм.

ВЕРХ означає вискоефективну рідинну хроматографію. Умови виконання ВЕРХ:

Умова 1: колонка Rainin Dynamax™, 8мкм ODS, 24x300мм, температура колонки 40°C, об'ємна швидкість потоку 45мл/хв., елюювання: метанол:вода (70:30), УФ виявлення продукту при 246нм.

Умова 2: колонка Rainin Dynamax™, 5мкм ODS, 21,6x250мм, температура колонки 40°C, об'ємна швидкість потоку 5мл/хв., елюювання: ацетонітрил:вода (50:50), УФ виявлення продукту при 246нм.

Умова 3: колонка Rainin Dynamax™, 8мкм ODS/ 41x250мм, температура колонки 40°C, об'ємна швидкість потоку 45мл/хв., елюювання: ацетонітрил:0,1М водяний ацетатамонієвий буфер (50:50), УФ виявлення продукту при 235нм.

Умова 4: колонка Phenomenex Magellan™, 5мкм C_{18} діоксид кремнію, 21,2x150мм, температура колонки 40°C, об'ємна швидкість потоку 20мл/хв., елюювання з градієнтом: ацетонітрил:0,1М водяний ацетатамонієвий буфер (від 30:70 до 95:5 протягом 10хв.), УФ виявлення продукту при 220нм.

Умова 5: колонка Phenomenex Magellan™, 5мкм ODS, 21,2x150мм, температура колонки 40°C, об'ємна швидкість потоку 20мл/хв., елюювання з градієнтом: ацетонітрил:0,1М водяний ацетатамонієвий буфер (від 5:95 до 95:5 протягом 20хв.), УФ виявлення продукту при 215нм.

Умова 6: колонка Phenomenex Magellan™, 5мкм C_{18} діоксиду кремнію, 4,6x150мм, температура колонки 40°C, об'ємна швидкість потоку 1мл/хв., елюювання з градієнтом: ацетонітрил:0,1М водяна гептансульфонова кислота (від 10:90 до 90:10 протягом 10хв.), УФ виявлення продукту при 220нм.

Умова 7: колонка Phenomenex Magellan™, 5мкм C_{18} діоксид кремнію, 21,2x150мм, температура колонки 40°C, об'ємна швидкість потоку 20мл/хв., елюювання з градієнтом: ацетонітрил:0,05М водяний ацетатамонієвий буфер (50:50 протягом 15хв., потім від 50:50 до 90:10 протягом 5хв.), УФ виявлення продукту при 220нм.

Умова 8: колонка Phenomenex Magellan™, 5мкм C_{18} діоксид кремнію, 21,2x150мм, температура колонки 40°C, об'ємна швидкість потоку 20мл/хв., елюювання з градієнтом: ацетонітрил:0,1М водяний ацетатамонієвий буфер (від 15:85 до 85:15), УФ виявлення продукту при 220нм.

Умова 9: колонка Phenomenex Magellan™, 5мкм ODS, 10x150мм, температура колонки 40°C, об'ємна швидкість потоку 5мл/хв., елюювання з градієнтом: ацетонітрил:0,1М водяний ацетатамонієвий буфер (від 5:95 до 30:70 протягом 5хв., потім 30:70 протягом додаткових 20 хв.), УФ виявлення продукту при 225 нм.

Умова 10: колонка Phenomenex Magellan™, 5мкм C_{18} діоксид кремнію, 21,2x150мм, температура колонки 40°C, об'ємна швидкість потоку 20мл/хв., елюювання з градієнтом: ацетонітрил:0,1М водяний ацетат амонію (від 5:95 до 40:60 протягом 5хв., потім 40:60 протягом додаткових 25хв.), УФ виявлення продукту при 210нм.

Умова 11: колонка Phenomenex Magellan™, 5мкм ODS, 10x150мм, температура колонки 40°C, об'ємна швидкість потоку 5мл/хв., елюювання з градієнтом: ацетонітрил:вода (від 5:95 до 55:45 протягом 5хв.), УФ виявлення продукту при 210нм.

Форма вільної основи азабіциклів може бути одержана з гідрохлоридної або ацетатної солей, наприклад, у такий спосіб. Сіль (0,3ммоль) розчиняють у дихлорметані (20мл) і промивають насиченим водяним розчином гідрокарбонату натрію (20мл). Основну суміш відокремлюють і водяний шар екстрагують дихлорметаном (2x20мл). Об'єднані органічні екстракти сушать (Na_2SO_4) і концентрують у вакуумі з одержанням вільної основи.

SPE картридж відноситься до картриджа твердофазної екстракції (solid-phase extraction). Вони можуть бути комерційно доступні від Varian (Mega Bond Elut®) або Isolate™.

Звертаємо увагу на те, що в прикладах 1-144 приведені сполуки, що відносяться до даного винаходу, але з іншими R^4 групами, і вони заявлені в Міжнародній заявці на патент №WO00/39089, що введена в опис у виді посилання.

Ряд додаткових прикладів, наприклад, приклади в таблиці нижче, можуть виконуватися з використанням способів А-К, описаних нижче, і в умовах, описаних у приведеній далі таблиці.

Спосіб А

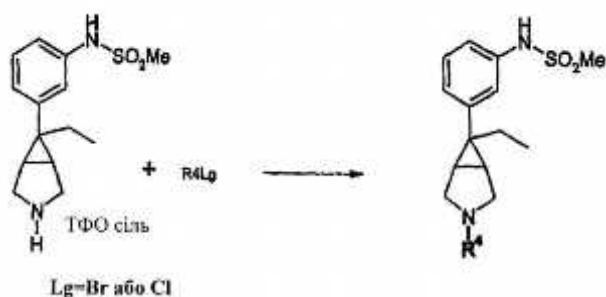
Алкилування

Алкилування аміну формули VIII або його солі за допомогою R^4Lg , де Lg являє собою придатну групу, що видаляється, таку як галоген, трифлат, мезилат і т.д., у присутності основи, необов'язково в присутності каталізатора, у полярному розчиннику при температурі в інтервалі від 0 до 150°C.

Переважно, алкилування проводять за допомогою R^4Lg (невеликий надлишок), де $\text{Lg}=\text{Cl}$ або Br з надлишком основи (2,0-4,0екв.), такої як K_2CO_3 , NaHCO_3 або третинний амін, наприклад триетиламін або основи Ханігса, у полярному розчиннику, такому як ТГФ, ДМФА або MeCN , при температурі в інтервалі від 40 до 120°C, необов'язково в присутності каталізатора, такого як NaI або KI , протягом 2-24 годин.

Див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations-A Guide to Functional Group Preparations», VCH, (1989), p.397 і посилання, приведені в ній.

Наприклад:



Умови: Амінна сіль (1,0екв.), RX (1,1екв.), NaHCO_3 (2-4,0екв.), ДМФА, NaI (кат.), 40

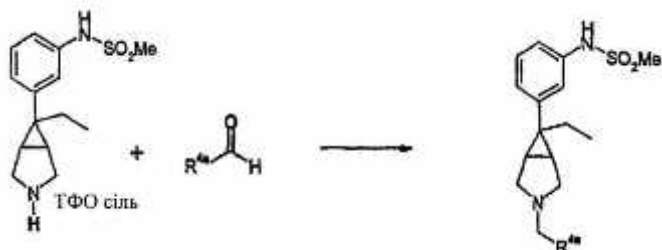
Спосіб У

Відновне амінування

Обробляють відповідний альдегід R^4CHO аміном формули VIII у присутності придатного відновника (такого як ціаноборгідрид натрію, триацетоксидборгідрид натрію або каталітичне гідрування з застосуванням Pd , Pt або Ni каталізаторів). Реакцію часто проводять у присутності оцтової кислоти при 0-100°C в ТГФ, MeOH , ДХМ або ДХЕ (1,2-дихлоретані) протягом 1-24 годин.

Переважно, амінну сіль обробляють органічною основою (1-3екв.), такою як триетиламін або основа Ханігса, і потім послідовно альдегідом (1-1,5екв.), триацетоксидборгідридом натрію (1-2,0екв.) у дихлорметані або ДХЕ при кімнатній температурі протягом 2-24 годин (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), p.835-842 і посилання, приведені в цій публікації, а також Abdel-Magid et al., J.Org. Chem., 1996, 61, 3849).

Наприклад:



Умови: Амінна сіль (1,0екв.), RCHO (1-1,5екв.), Et_3N (1-3екв.), $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (1-2екв.), ДХМ, кімнатна температура.

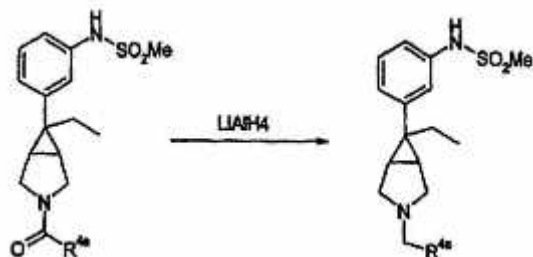
Спосіб С

Відновлення аміду формули XXXI

Карбоніламід може піддаватися відновленню придатним відновником, наприклад, алюмогідридом літію або бораном, в ефірному розчиннику, такому як ТГФ, при 0-100°C з одержанням бажаного третинного аміну (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», VCH, (1989), pp.432-434 і посилання, приведені в цій публікації).

Переважно амід (1,0екв.) обробляють алюмогідридом літію (1,0-3екв.) при температурі в інтервалі від 0°C

до кімнатної температури в ТГФ протягом 1-24 годин, наприклад:

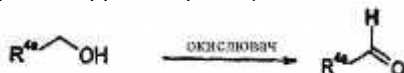


Спосіб D

Окислювання

Альдегіди, використовувані в способі B, можуть бути одержані за допомогою придатних окислювачів (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), pp.1234-1236, 1238-1247, і посилання, приведені в даній публікації).

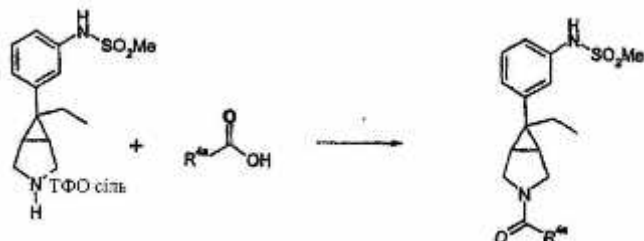
Переважаючими окислювачами є перутенат тетрапропіламонію (Ley et al., Synthesis, 1994, 639-666), окислювання Сверна й аналогічні методи (Tidwell, Organic Reactions, 1990, 39, 297-572) і періодований реагент Деса-Мартіна (Dess-Martin Periodinane reagent) (Dess et al., J. Org. Chem., 1983, 48, 4155-4156).



Спосіб E

Зв'язування солі кислоти/амінін приводить до одержання амідів формули XXXI або при використанні суміші хлорангідрид кислоти + амінін у придатному розчиннику або кислоти, активованої придатним реагентом, необов'язково в присутності каталізатора, наприклад, ДМАП у придатному розчиннику (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations-A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), pp.1941-1949 і посилання, приведені в цієї публікації). Переважно, карбонову кислоту (0,9-1,1екв.), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, HCl (1-1,5екв.) і 1-гідроксибензотриазол (1,0екв.) перемішують у ДМФА або ДХМ при кімнатній температурі протягом 5-15 хв. і потім додають аміну сіль (1екв.) і основу (NaHCO₃ або органічну основу, Et₃N або основу Ханігса (2-4екв.)), реакцію проводять протягом 2-24год. при кімнатній температурі.

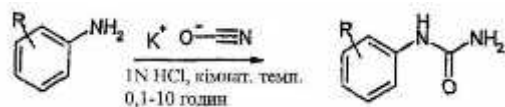
Наприклад:



Спосіб F

Одержання сечовини

Аніліни можуть перетворюватися в сечовину при використанні ціанату калію (надлишок) у водяному розчині кислоти (див. Cross et al., J. Med. Chem., 1985, 28, 1427-1432), тобто у відповідності до наступної реакції:



Спосіб G

Перетворення складного ефіру в спирт

Складні ефіри можуть перетворюватися у відповідний спирт при використанні придатного відновника (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations -A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), pp.1117-1120 і посилання, приведені в цій публікації). Придатні відновники включають гідрид діізобутилалюмінію (diisobutylaluminium hydride - DIBAL, див. Winterfeldt, Synthesis, 1975, 617) і алюмогідрид літію (lithium aluminium hydride - LiAlH₄, див. Brown, Org. Reactions, 1951, 6, 469). Реакція має наступний вигляд:



Спосіб H

Одержання спирту з кислоти

Варто представляти, що спирти, використовувані в способі D, можуть бути одержані з відповідної кислоти з використанням придатного відновника (див. R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), pp.1114-1116). Переважно, відновник являє собою боран (BH₃ (1-2екв.)) (J. Org. Chem., 1973, 38, 2786) або LiAlH₄ (1-4екв.) в ефірному розчиннику, такому як ТГФ,

температура реакції 0-80°C, тривалість 1-24 годин.



Спосіб I

Одержання галогеніду із спирту

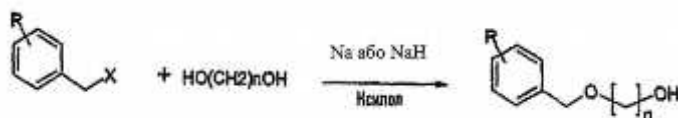
Варто представляти, що $R^{4a}Lg$, використовуваний у способі А, може бути одержаний з відповідного спирту $R^{4a}OH$.

Прямі способи одержання алкілгалогенідів і алкілсульфонатів з їхніх спиртів описані в публікації R.C. Larrock, «Comprehensive Organic Transformations - A Guide to Functional Group Preparations», second edition, (1999), pp. 689-700 і посиланнях, приведених у ній.

Спосіб J

Одержання бензилоксиспиртів з бензилгалогенідів

Бензилоксиспирти можуть бути одержані кип'ятінням зі зворотним холодильником відповідного бензилгалогеніду з натрієм або гідридом натрію і поліметиленгліколем у ксилолі (див. J. Am. Chem. Soc, 1951, 3159-3162). Реакція має наступний вигляд:

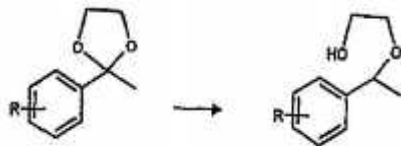


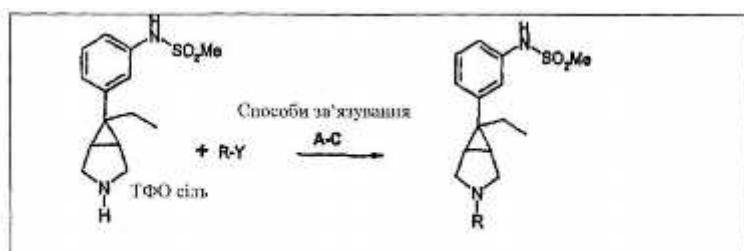
X- галогенід

Спосіб K

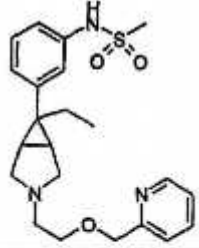
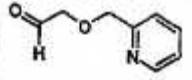
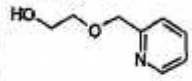
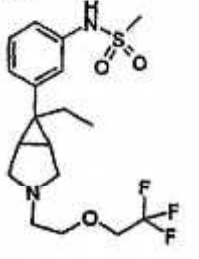
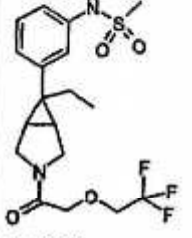
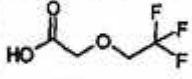
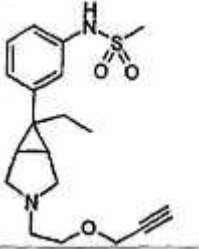
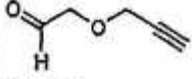
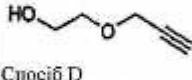
Одержання бензилоксиспиртів з ацеталів

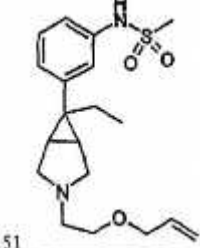
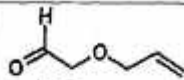
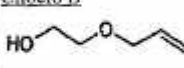
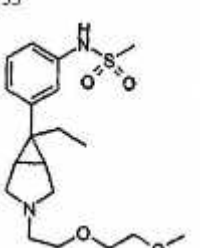
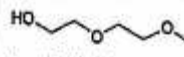
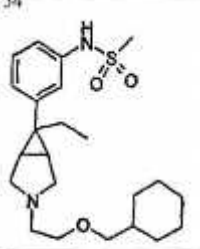
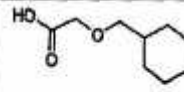
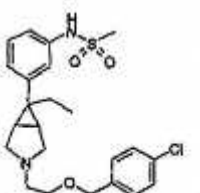
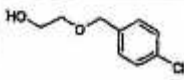
Ацеталі можуть оброблятися придатним відновником у присутності кислоти Л'юїса або органічної кислоти з одержанням бензилоксиспиртів. Типові приклади див. у публікаціях: Organic Preparations and Procedures, Int., 1991, 23, 4, 427-431, $ZrCl_4/LiAlH_4$; J.Org. Chem., 1987, 52, 2594, $Zn(BH_4)_2/Me_3SiCl$; і Organic Preparations and Procedures, Int., 1985, 17(1), 11-16, $NaBH_4/TFA$). Реакція має наступний вигляд:

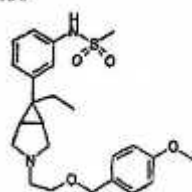
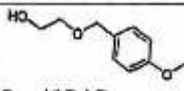
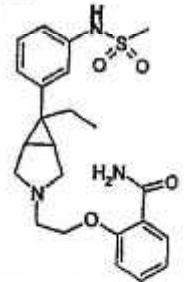
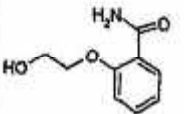
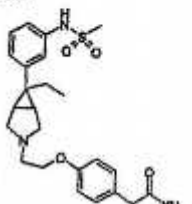
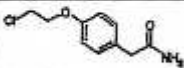


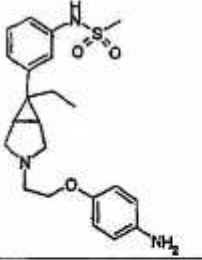
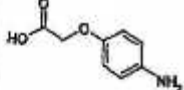
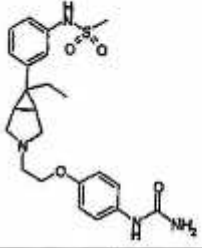
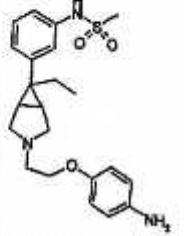
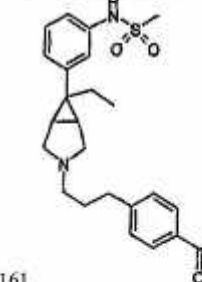
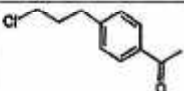
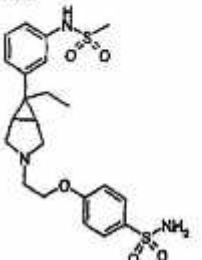
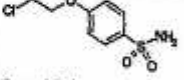


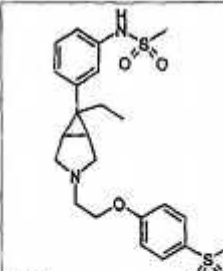
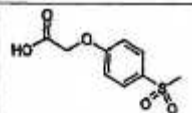
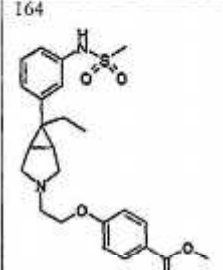
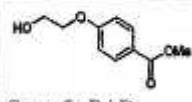
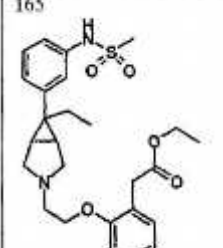
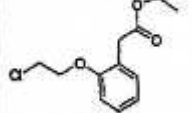
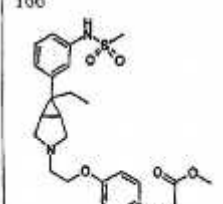
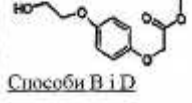
Приклад	Назва	Прекурсор(и) Спосіб зв'язування
-(CH ₂) _m (CH ₂) _n приклади		
<p>145</p>	N-(3-(6-етил-3-(2-(2-гідроксіетокси) етил) -3-азабіцикло[3.1.0] гекс-6-іл) феніл) метансульфонамід	<p>Спосіб А Алкілювання</p>
<p>146</p>	N-(3-(3-(2-(2-(диметиламіно) етокси) етил) -6-етил-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл) фенілметансульфонамід	<p>Спосіб В Відновне амінування</p> <p>Спосіб D Окислювання</p>
<p>147</p>	2-(2-(6-етил-6-(3-(метилсульфоніл) аміно) феніл)-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) етокси] ацетамід	<p>Спосіб В Відновне амінування</p> <p>Спосіб D Окислювання</p>

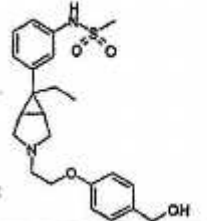
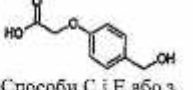
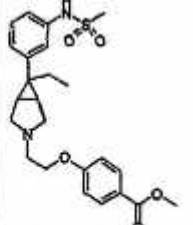
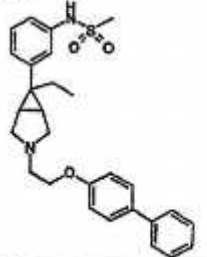
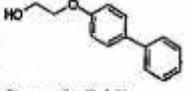
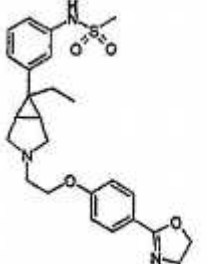
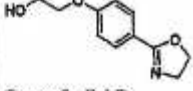
<p>148</p> 	<p>N-(3-{6-етил-3-[2-(2-піридинілметокси) етил] -3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл} феніл)метансульфонамід</p>	 <p>Спосіб В</p>  <p>Спосіб D</p>
<p>149</p> 	<p>N-(3-{6-етил-3-[2-(2,2,2-трифторетокси) етил] -3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл } феніл) метансульфонамід</p>	 <p>Спосіб С</p> <p>Амідне відновлення</p>  <p>Спосіб Е</p> <p>Одержання аміду</p>
<p>150</p> 	<p>N-(3-{6-етил-3-[2-(2-пропінілокси) етил] -3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл } феніл) метансульфонамід</p>	 <p>Спосіб В</p>  <p>Спосіб D</p>

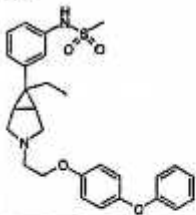
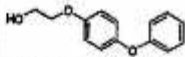
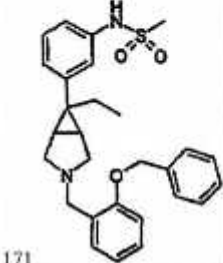
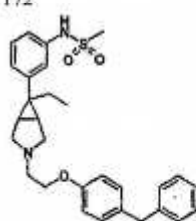
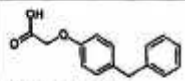
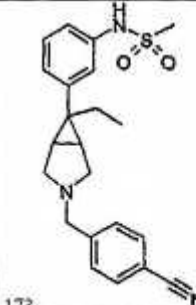
<p>151</p> 	<p>N-(3-{3-[2-(алілокси) етил]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл} феніл) метансульфонамід</p>	 <p>Спосіб В</p>  <p>Спосіб D</p>
<p>153</p> 	<p>N-(3-{6-етил-3-[2-(2-метоксіетокси) етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл} феніл) метансульфонамід</p>	 <p>Спосіб В і D</p>
<p>154</p> 	<p>N-(3-{3-[2-(циклогексил-метокси) етил]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл} феніл) метансульфонамід</p>	 <p>Спосіб С і E</p>
<p>Приклади (CH₂)₆O(CH₂)₆Ar</p>		
<p>155</p> 	<p>N-(3-{3-[2-[(4-хлорбензил)окси]етил]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл} феніл) метансульфонамід</p>	 <p>Спосіб В і D</p>

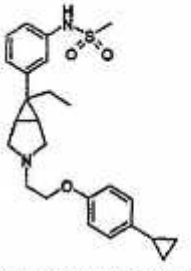
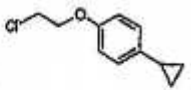
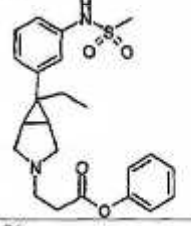
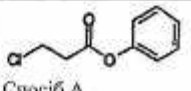
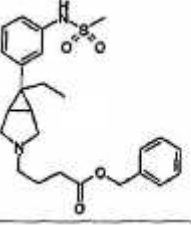
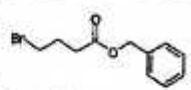
<p>156</p> 	<p>N-[3-(6-етил-3-{2-[(4-метоксибензил)окси]етил}-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл) феніл]метан-сульфонамід</p>	 <p>Спосіб В і D</p>
<p>Всі інші $(\text{CH}_2)_n(\text{CH}_2)_m\text{Ar}$ приклади можуть бути одержані двостадійним способом з бензильового спирту або бензилхлориду.</p>		<p>Загальну методику див. у J. Am. Chem. Soc., 1951, 3159-3162.</p>
<p>Арильні замісники (суміш арильних і арилокси-прикдадів):</p>		
<p>157</p> 	<p>2-[2-(6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) етокси] бензиламід</p>	 <p>Спосіб В і D</p>
<p>158</p> 	<p>2-[4-{2-(6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) етокси] феніл} ацетамід</p>	 <p>Спосіб А</p>

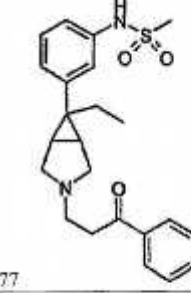
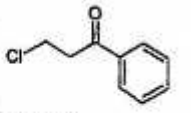
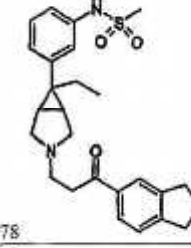
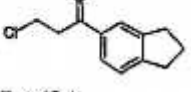
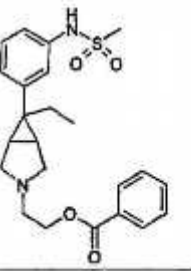
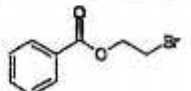
159		<p>N-(3-{3-[2-(4-амінофенокси)етил]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл}феніл)метансульфонамід</p>  <p>Способ C1E</p>
160		 <p>Способ F</p>
161		 <p>Заявка Великобританії 156607 Способ A</p>
162		 <p>Способ A</p>

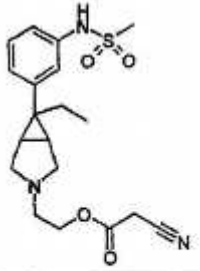
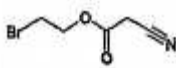
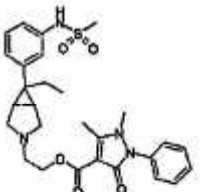
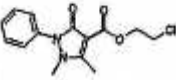
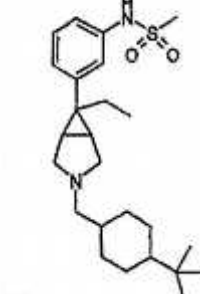
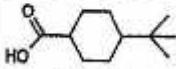
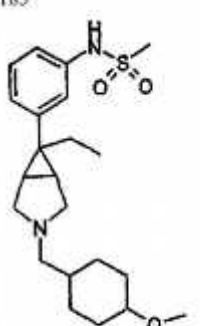
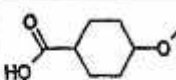
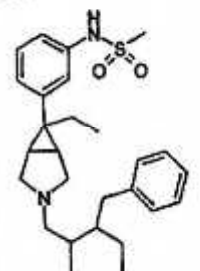
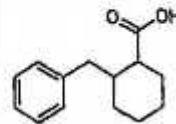
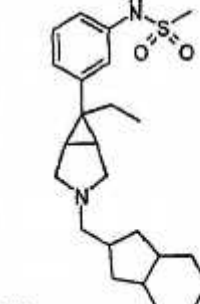
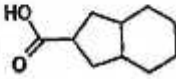
<p>163</p> 	<p>N-[3-(6-етил-3-{2-[4-(метилсульфоніл) фенокси] етил}-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл) фенол] метансульфонамід</p>	 <p>Способи C і E</p>
<p>164</p> 	<p>Метил 4-[2-(6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл) аміно] фенол]-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) етокси] бензоат</p>	 <p>Способи B і D</p>
<p>165</p> 	<p>Етил {2-[2-(6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл) аміно] фенол]-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) етокси] фенол] ацетат</p>	 <p>Способі А</p>
<p>166</p> 	<p>Метил {4-[2-(6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл) аміно] фенол]-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) етокси] фенокси] ацетат</p>	 <p>Способи B і D</p>

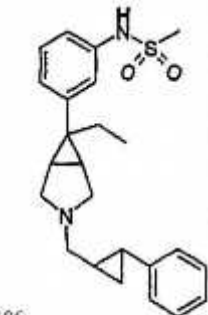
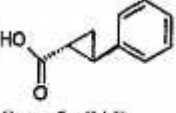
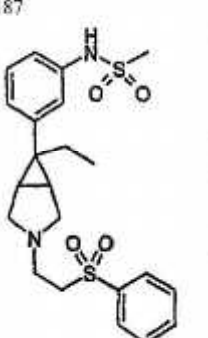
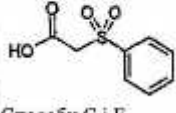
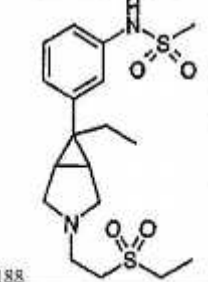
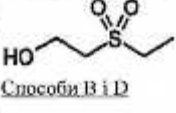
<p>167</p> 	<p>N-[3-(6-етил-3-{2-[4-(гідроксиметил) фенокси] етил}-3-азабіцикло [3.1.0] гекс- 6-іл) феноіл] метансулфонамід</p>	 <p>Способи С і Е або з відновлення прикладу 19 - спосіб G</p>
		
<p>168</p> 	<p>N-(3-{3-[2-([1,1'-біфеніл] -4-ілокси) етил] -6-етил-3-азабіцикло[3.1.0] гекс-6-іл) феноіл)метансулфонамід</p>	 <p>Способи В і D</p>
<p>169</p> 	<p>N-[3-(3-{2-[4-(4,5-дигідро-1,3-оксазол-2-іл) фенокси]етил}-6-етил-3-азабіцикло [3.1.0] гекс- 6-іл) феноіл] метансулфонамід</p>	 <p>Способи В і D</p>

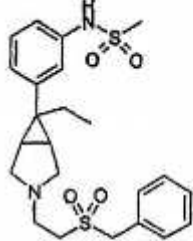

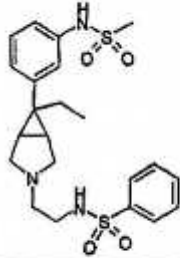
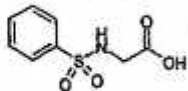
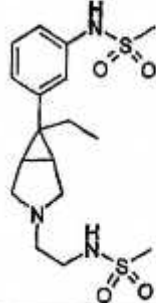
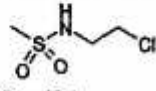
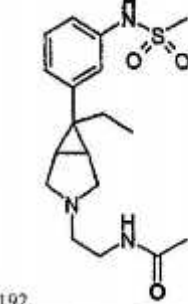
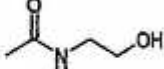
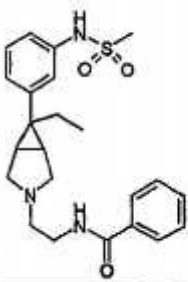
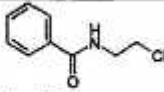
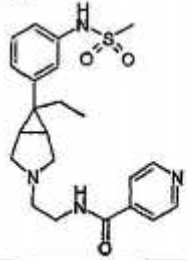
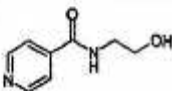
170		N-(3-{6-етил-3-[2-(4-феноксифенокси) етил] -3-азабіцикло [3.1.0] гекс- 6-іл } феніл) метансульфонамід	 <u>Способи В і D</u>
171		N-(3-{3-[2-(бензилокси)бензил] -6-етил-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл} феніл) метансульфонамід	<u>Комерційно доступний альдегід</u> Спосіб В
172		N-(3-{3-[2-(4-бензилфенокси) етил] -6-етил-3-азабіцикло [3.1.0] гекс- 6-іл} феніл) метансульфонамід	 <u>Способи С і Е</u>
173		N-(3-{3- (4-ціанобензил) -6-етил-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл } феніл) метансульфонамід	<u>Комерційно доступний альдегід</u> Спосіб В

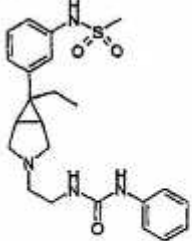
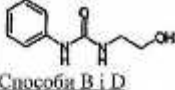
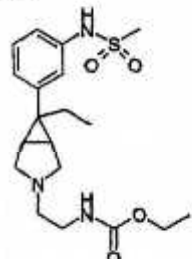
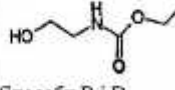
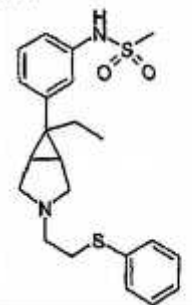
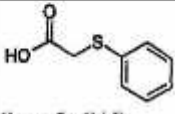
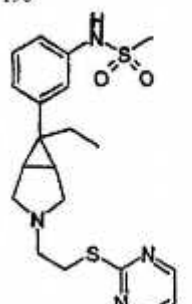
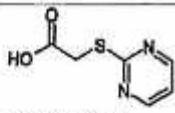
174	 <p>Заявка Великобританії UK-419966</p>	<p>N-(3-{2-[2-(4-циклопропилфенокси) этил] -6-этил-3-азабисцикло [3.1.0] гекс-6-іл} феніл) метансульфонамід</p>  <p>Заявка Великобританії 180220 Спосіб А</p>
Замісники основних ацил/алкенил/алкінільних ланцюгів:		
175		<p>Феніл 3- (6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл)аміно] феніл} -3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) пропаноат</p>  <p>Спосіб А</p>
176		<p>Бензил 4- (6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл) аміно] феніл}-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) бутаноат</p>  <p>Спосіб А</p>

177		<p>N-(3- {6-етил-3- (3-оксо-3-фенілпропіл) -3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл} феніл) метансульфонамід</p>  <p>Спосіб А</p>
178		<p>N- (3-{ 3- [3- (2, 3-дигідро-1H-інден-5-іл) -3-оксопропіл] -6-етил-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл } феніл) метансульфонамід</p>  <p>Спосіб А</p>
179		<p>2- (6-етил-{3-[(метилсульфоніл) аміно] феніл} - 3 -азабіцикло[3.1.0] гекс-3-іл) етилбензоат</p>  <p>Спосіб А</p>

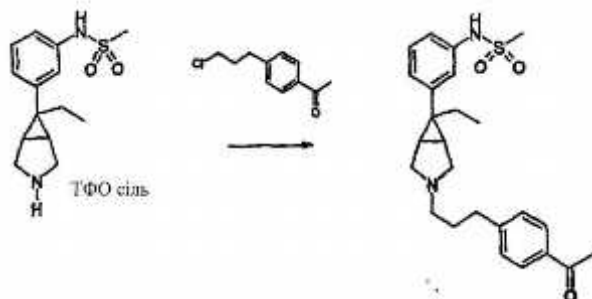
<p>180</p> 	<p>2-(6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл)етилціаноацетат</p>	 <p>Спосіб А</p>
<p>181</p> 	<p>2-(6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл)аміно]феніл}-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-3-іл)етил-1,5-диметил-3-оксо-2-феніл-2,3-дигідро-1Н-піразол-4-карбоксилат</p>	 <p>Спосіб А</p>
<p>182</p> 	<p>N-(3-{3-[(4-трет-бутилциклогексил)метил]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл}феніл)метансульфонамід</p>	 <p>Способи С і Е</p>
<p>183</p> 	<p>N-(3-{3-[(4-метоксициклогексил)метил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл}феніл)метилметансульфонамід</p>	 <p>Способи С і Е</p>
<p>184</p> 	<p>N-(3-{3-[(2-бензилциклогексил)метил]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл}феніл)метансульфонамід</p>	 <p>Способи С і Е</p>
<p>185</p> 	<p>N-(3-{3-[(6-етил-3-(октагидро-1Н-інден-2-іл)метил)-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл}феніл)метансульфонамід</p>	 <p>Способи С і Е</p>

<p>186</p> 	<p>N-(3-{6-етил-3-[(2-фенілциклопропіл) метил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл}феніл) метансульфонамід</p>	 <p>Способи С і Е</p>
<p>187</p> 	<p>N-(3-{6-етил-3-[2-(фенілсульфоніл) етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл}феніл) метансульфонамід</p>	 <p>Способи С і Е</p>
<p>188</p> 	<p>N-(3-{6-етил-3-[2-(етилсульфоніл) етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл}феніл) метансульфонамід</p>	 <p>Способи В і D</p>

189		<p>N-(3-{3-[2-(бензилсульфоніл) етил] -6-етил-3-азабіцикло[3.1.0] гекс-6-іл } феніл) метансульфонамід</p>  <p>Способ А</p>
190		<p>N-[2-(6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл) аміно] феніл } -3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) етил] бензолсульфонамід</p>  <p>Способи С і Е</p>
191		<p>N-[3-(6-етил-3-{2-[(метилсульфоніл) аміно] етил} -3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл } феніл) метансульфонамід</p>  <p>Способ А</p>
192		<p>N-[2-(6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл) аміно] феніл}-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл) етил] ацетамід</p>  <p>Способи В і D</p>
193		<p>N-[2-(6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл) аміно] феніл}-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) етил] бензамід</p>  <p>Способ А</p>
194		<p>N-[2-(6-етил-6-{3-[(метилсульфоніл) аміно] феніл } -3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) етил] ізонікотинамід</p>  <p>Способи В і D</p>

195		N-[3-(3-[2-(анілінокарбоніл) аміно] етил } -6-етил-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл } феніл) метансульфонамід	 Способи В і D
196		Етил 2-(6-етил-6-(3-[(метилсульфоніл) аміно] феніл)-3-азабіцикло [3.1.0] гекс-3-іл) етилкарбамат	 Способи В і D
197		N-(3-(6-етил-3-[2-(фенілсульфаніл) етил] -3-азабіцикло [3.1.0] гекс-6-іл } феніл) метансульфонамід	 Способи С і Е
198		N-(3-(6-етил-3-[2-(2-піридинсульфаніл) етил] -3-азабіцикло [3.1.0] гекс- 6-іл } феніл) метансульфонамід	 Способи С і Е

Приклад 199: N-3-[3-(4-ацетилфеніл)пропіл]6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл)феніл)метансульфонамід і сіль мурашиної кислоти



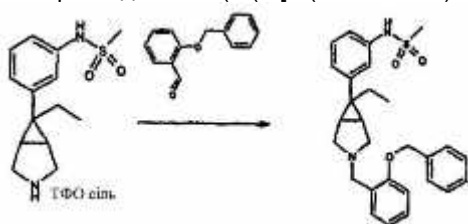
До розчину солі трифтороцтової кислоти N-[3-(6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл)феніл)метансульфонамід (106мг, 0,27ммоль) в N,N-диметилформаміді (4мл) додають гідрокарбонат натрію (90мг, 1,1ммоль), 1-[4-(3-хлорпропіл)феніл]етанон (58мг, 0,29ммоль) і йодид натрію (каталітична кількість), реакційну суміш нагрівають до 70°C і витримують при цій температурі протягом 20 годин. Після охолодження розчинник видаляють у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Залишок очищають на хроматографічній колонці із силікагелем (14г) (елюент: суміш етилацетат/гексан (75:25), потім чистий етилацетат). Об'єднання і випарювання відповідних фракцій приводить до одержання частково очищеного продукту. Одержаний продукт додатково очищають препаративною ВЕРХ (умова 1) з одержанням солі мурашиної кислоти зазначеної в заголовку сполуки (16мг, 12%) у виді жовтої олії.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃, дані для солі мурашиної кислоти): 0,85 (т, 3H), 1,70 (кв., 2H), 2,05 (квінтет, 2H),

2,15 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,70 (т, 2H), 2,80-2,85 (м, 4H), 2,95 (с, 3H), 3,70-3,80 (м, 2H), 7,00 (д, 1H), 7,05-7,10 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 3H), 7,90 (д, 2H), 8,40 (с, 1H).

МС (електророзпилення): M/Z (M-H) 439; обчислено для $C_{25}H_{32}N_2O_3S$ - H 439,2.

Приклад 200: N-(3-(3-[2-(бензилокси)бензил]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл)метансульфонамід

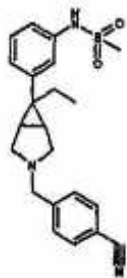


До розчину 2-бензилоксибензальдегіду (27мг, 0,13ммоль) в дихорметані (5мл) при кімнатній температурі додають сіль трифтороцтової кислоти N-[3-(6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл]метансульфонаміду (50мг, 0,13ммоль) і триетиламін (0,05мл, 0,38ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. У цей час додають триацетоксиборгідрид натрію (40,8мг, 0,19ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Після цього до реакційної суміші додають воду (5мл) і два шари розділяють, використовуючи трубку Ватману (Whatman) для фільтрувального тигля (гідрофобна політетрафторетиленова мембрана). Потім органічний шар роздувають досуха потоком азоту. Залишок очищають колонковою хроматографією, використовуючи Sep-Pak™ картридж із силікагелем (10г) (елювання: гексан:етилацетат 100:0, 1:1, 1:3, 1:6, 1:9 і 0:100), у результаті одержують зазначену в заголовку сполуку (28мг, 46%) у виді олії.

1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): 0,85 (т, 3H), 2,80 (с, 2H), 2,00-2,10 (м, 2H), 2,85 (д, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,10-3,20 (дд, 2H), 3,80 (с, 2H), 5,10 (с, 2H), 6,90-7,05 (м, 3H), 7,10 (м, 2H), 7,20-7,30 (м, 3H), 7,40-7,50 (м, 6H).

МС (електророзпилення): M/Z (M+H) 477; обчислено для $C_{28}H_{32}N_2O_3S$ + H 477.

Приклад 201: N-(3-[3-(4-ціанобензил)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл]метансульфонамід

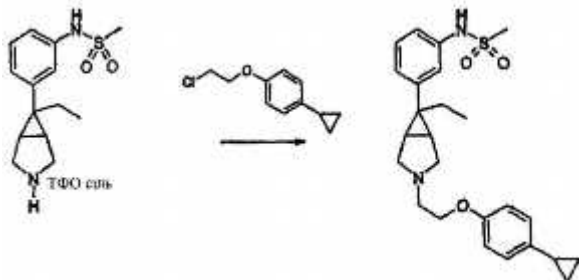


Сполуку, представлена вище, одержують способом, аналогічним описаному у прикладі 167, використовуючи трифтороцтову сіль N-[3-(6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл]метан-сульфонаміду (100мг, 0,25ммоль) і ціанобензальдегід (33мг, 0,25ммоль) як вихідні речовини. Продукт очищають препаративною ВЕРХ (умова 3) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (28 мг, 28%) у виді твердої не зовсім білої речовини.

1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$): 0,85(т, 3H), 1,80 (с, 2H), 2,05кв., 2H), 2,80 (д, 2H), 3,00 (с, 3H), 3,10 (д, 2H), 3,70 (с, 2H), 7,00-7,20 (м, 3H), 7,20 (м, 1H), 7,40 (д, 2H), 7,60 (д, 2H).

МС (електророзпилення): M/Z(M+H) 396; обчислено для $C_{22}H_{25}N_3O_2S$ -H 396.

Приклад 202: N-(3-[3-[2-(4-циклопропілфенокси)етил]-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл]метансульфонамід



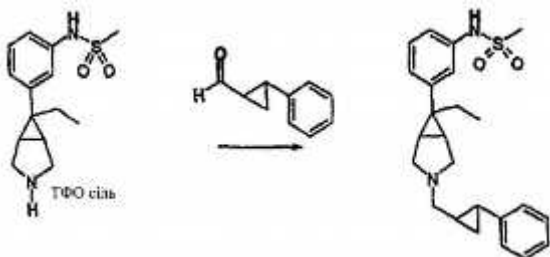
До розчину солі трифтороцтової кислоти N-[3-(6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл]метансульфонаміду (75мг, 0,19ммоль) у N,N-диметилформаміді (3мл) додають гідрокарбонат натрію (64мг, 0,8ммоль), 1-(2-хлоретокси)-4-циклопропілбензол (41мг, 0,21ммоль) і йодид натрію (3мг, каталізатор), реакційну суміш нагрівають до 60°C і витримують при цій температурі протягом 20 годин. Після охолодження розчинник видаляють у вакуумі з одержанням неочищеного залишку. Залишок очищають препаративною ВЕРХ (умова 2), у результаті одержують сіль мурашиної кислоти зазначеної в заголовку сполуки (4мг, 5%) у виді коричневої смоли.

1H ЯМР (300МГц, $CDCl_3$, дані для солі мурашиної кислоти): 0,55-0,60 (м, 2H), 0,80-0,95 (м, 5H), 1,80-1,90 (м, 3H), 2,25 (ушир.с, 2H), 2,95 (с, 3H), 3,15 (д, 2H), 3,45 (т, 2H), 3,80-3,90 (м, 2H), 4,20 (т, 2H), 6,90 (д, 2H), 7,00 (д, 2H), 7,05-7,15 (т, 2H), 7,20 (с, 1H), 7,30 (т, 1H).

МС (електророзпилення): M/Z (M-H) 439; обчислено для $C_{25}H_{32}N_2O_3S$ -H 439,2.

Приклад 203: N-(3-[6-етил-3-[(2-фенілциклопропіл)метил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл]метансульфонамід

іл)феніл)метансульфонамід



До суміші транс-2-фенілциклопропілкарбоксальдегіду (J. Org. Chem., 1992, 57, 1526) (30мг, 0,2ммоль) і солі трифтороцтової кислоти N-[3-(6-етил-3-азабікло[3.1.0]гекс-6-іл)феніл]-метансульфонаміду (50мг, 0,13ммоль) у сухому 1,2-дихлоретані додають основу Ханігса (0,02мл, 0,12ммоль). Суміш обробляють ультразвуком протягом 3 хвилин і потім перемішують протягом додаткових 30 хвилин з наступним додаванням триацетоксиборгідриду натрію (50мг, 0,25ммоль). Після перемішування протягом 72 годин реакційну суміш розбавляють етилацетатом (50мл) і поділяють на частини за допомогою насиченого розчину гідрокарбонату натрію (2x25мл). Органічний шар промивають насиченим розчином солі (2x20мл), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і розчинник видаляють під зниженим тиском з одержанням жовтувато-коричневої олії. Цю олію розчиняють у мінімальній кількості дихлорметану й очищують, використовуючи Biotage картридж (6г) (елювання з градієнтом: етилацетат:гексан від 30:70 до 100:0), у результаті одержують зазначену в заголовку сполуку (32мг, 62%) у виді олії.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 0,78-0,90 (м, 3H), 0,97 (м, 1H), 1,24 (м, 1H), 1,72 (м, 1H), 1,76-1,79 (м, 2H) 1,90-2,05 (м, 2H) 2,45 (дд, 1H), 2,60 (дд, 1H), 2,84-2,95 (м, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,02-3,08 (м, 2H) 6,89-7,3 (м, 9H).

МС (електророзпилення): M/Z (M+H) 411; обчислено для C₂₄H₃₀SO₂N₂+H 411.

Способи одержання

NB Способи одержання з 1 по 148 з Міжнародної заявки на патент №WO00/39089 введени в опис у виді посилаю, і ця ж нумерація використовується в даній заявці.

Спосіб одержання 149

1-[4-(3-хлорпропіл)феніл]етанон



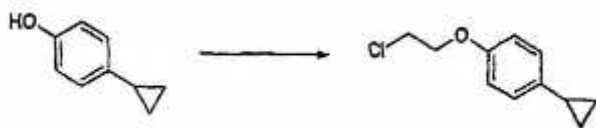
Хлорид алюмінію (15,0г, 0,11ммоль) і ацетилхлорид (16,0г, 0,20ммоль) розчиняють у дихлорметані (50мл) при кімнатній температурі. Потім цю суміш по краплях протягом 15 хвилин при кімнатній температурі додають до розчину 1-хлор-3-фенілпропану (15,5г, 0,10ммоль) в дихлорметані (25мл). Суміш перемішують протягом 1 години і потім обережно виливають у лід. Водяний шар екстрагують дихлорметаном (450мл). Органічну частину промивають водою і насиченим розчином солі, потім сушать (MgSO₄) і концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (19,2г, 98%) у виді олії.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 2,10 (квінтет, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,85 (т, 2H), 3,55 (т, 2H), 7,30 (д, 2H), 7,90 (д, 2H).

МС (терморозпилення): M/Z [M+NH₄]⁺ 214; обчислено C₁₁H₁₃ClO+NH₄ 214,1.

Спосіб одержання 150

1-(2-хлоретокси)-4-циклопропілбензол



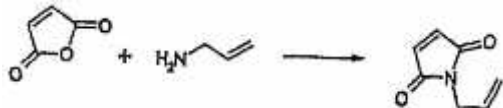
4-хлорпропілфенол (6,75г, 50,3ммоль, Horrom et al., Org. Prep. Proceed. Int., 1992, 24(6), 696-698), 2-хлоретил-п-толуолсульфонат (17,71г, 75,5ммоль) і карбонат калію (10,4г, 75,4ммоль) у безводному ацетонітрілі (500мл) кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні під атмосферою азоту протягом 30 годин. Реакційної суміші дають остигнутися до кімнатної температури і розбавляють етилацетатом (1000мл). Органічну частину промивають водою (3x250мл), сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Неочищений продукт очищують колонковою хроматографією на силікагелі (елювання: гексан:дихлорметан 4:1, потім гексан:дихлорметан 3:1), у результаті одержують зазначену в заголовку сполуку (8,7г, 88%) у виді твердої речовини. Т, пл. 47-48°C.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 0,60-0,70 (м, 2H), 0,85-0,95 (м, 2H), 1,80-1,95 (м, 1H), 3,81 (т, 2H), 4,21 (т, 2H), 6,82 (д, 2H), 7,02 (д, 2H).

МС (терморозпилення) M/Z (M) 196; обчислено для C₁₁H₁₃OCl 196,1.

Приклад одержання 151

1-аліл-1H-пірол-2,5-діон (див. J. Org. Chem., 1997, 62, 2652)



До розчину ангідриду малеїнової кислоти (98г, 1,00ммоль) у сухому толуолі (3000мл) при кімнатній температурі під атмосферою азоту по краплях протягом 1 години додають розчин аліламіну (57,1г, 1,00ммоль) у толуолі (1000мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин, потім додають хлорид

цинку (136,3г, 1,00моль) і реакційну суміш нагрівають до 80°C. До одержаної суміші по краплях протягом години додають 1,1,1,3,3,3-гексаметилдисилазан (242г, 1,5моль) у толуолі (1000мл) і суміш перемішують при 80°C протягом додаткових 4 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури і потім виливають в 1N HCl (4000мл). Два шари розділяють і органічний шар промивають водою (2000мл), насиченим розчином бікарбонату натрію (2000мл) і насиченим розчином солі (2000мл). Органічну частину концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (74г, 54%) у виді твердої речовини.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 4,05 (д, 2H), 5,00-5,15 (м, 2H), 5,60-5,80 (м, 1H), 6,65 (2H, с).

Приклад одержання 152

1-(3-нітрофеніл)-1-пропанонгідразон



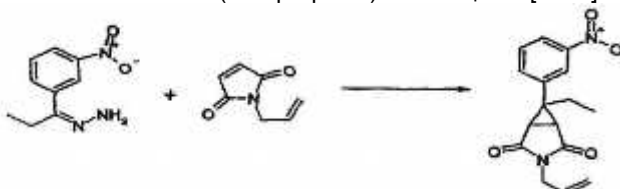
До розчину 3-нітрофенону (168г, 0,93моль) в етанолі (830мл) при кімнатній температурі повільно за допомогою краплинної лійки додають гідразин моногідрат (96,8г, 1,93моль). Реакційну суміш кип'ять зі зворотним холодильником протягом 4 годин, потім прохолоджують до кімнатної температури. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок розподіляють між дихлорметаном (750мл) і водою (750мл). Два шари розділяють, органічний шар промивають насиченим розчином солі (250мл), сушать (N₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням жовтогогарячої олії. Одержаний залишок кристалізують із простого діізопропілового ефіру при -20°C, одержуючи зазначену в заголовку сполуку (110г, 61%) у виді твердої кристалічної речовини жовтого кольору. Т. пл. 32°C.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 1,20 (т, 3H), 2,70 (кв., 2H), 5,65 (ушир.с, 2H), 7,50 (т, 1H), 7,95 (д, 1H), 8,10 (д, 1H), 8,50 (с, 1H).

МС (електророзпилення) M/Z[MH]⁺ 194; обчислено для C₉H₁₁N₃O₂+H 194,1.

Приклад одержання 153

3-аліл-6-етил-6-(3-нітрофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон

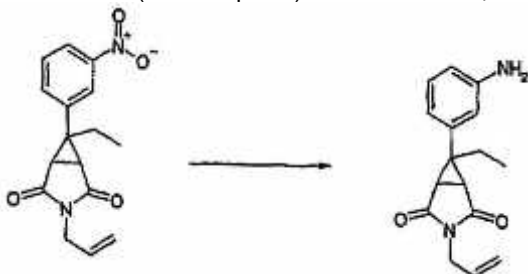


До розчину 1-(3-нітрофеніл)-1-пропанон гідразону (84,7г, 439ммоль) у 1,4-діоксані (1000мл) при кімнатній температурі з перемішуванням швидко додають діоксид магнію (сорт CMD-1 від Sumitomo, 175г, 2,01мл), потім насичений етанольний розчин гідроксиду калію (40мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 хвилин, і протягом цього часу температура реакційної суміші зростає від 19 до 25°C. Перемішування припиняють і суміші дають відстоятися. Суміш фільтрують через пухкий шар целіту (Celite®) по краплях безпосередньо в розчин 1-аліл-1H-пірол-2,5-діону (57,3г, 418ммоль) у 1,4 діоксані (200мл). Целіт (Celite®) промивають 1,4 діоксаном (100мл) для забезпечення повного додавання реагентів. Після перемішування при кімнатній температурі протягом однієї години суміш кип'ять зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Суміш прохолоджують до кімнатної температури і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок кристалізують із простого діізопропілового ефіру (100мл) при 0°C з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (83г, 66%) у виді твердої кристалічної речовини не зовсім білого кольору. Т.пл. 128-129°C.

¹H ЯМР (300МГц, CDCl₃): 0,90 (т, 3H), 1,80 (кв., 2H), 2,80 (с, 2H), 4,05 (д, 2H), 5,20 (д, 1H), 5,30 (д, 1H), 5,75-5,85 (м, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,70 (дд, 1H), 8,20 (дд, 1H), 8,25 (с, 1H).

Приклад одержання 154

3-аліл-6-(3-амінофеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон



До суспензії 3-аліл-6-етил-6-(3-нітрофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діону (93г, 310ммоль) і порошкоподібного заліза (151г, 2,70моль) в етанолі (6,75л) при перемішуванні додають хлорид кальцію (16,7г, 0,15моль) у воді (1,2л). Суміш кип'ять зі зворотним холодильником протягом трьох годин, потім прохолоджують до кімнатної температури і фільтрують через целіт (Celite®).

Фільтрат концентрують у вакуумі з одержанням вологої твердої речовини. Цей продукт розчиняють у дихлорметані (500мл) і одержані два шари розділяють. Органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням блідо-жовтої твердої речовини (81г). Одержану речовину кристалізують з етилацетату і гексану (1:1; 6мл на грам) при кімнатній температурі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (54г, 65%) у виді твердої кристалічної речовини блідо-жовтого кольору.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 0,90 (т, 3Н), 1,75 (кв., 2Н), 2,75 (с, 2Н), 3,95 (ушир.з, 2Н), 4,05 (д, 2Н), 5,25 (д, 1Н), 5,35 (д, 1Н), 5,75-5,85 (м, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 6,70 (с, 1Н), 6,75 (д, 1Н), 7,10 (т, 1Н).

Приклад одержання 155

3-(3-аліл-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл)анілін



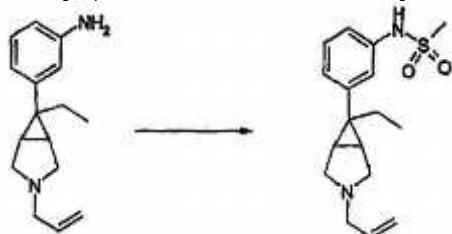
До розчину алюмогідриду літію (1М розчин у ТГФ; 400мл, 400ммоль) у тетрагідрофурані (400мл) в атмосфері азоту при -15°C по краплях за допомогою краплинної лійки протягом 0,5 години додають 3-аліл-6-(3-амінофеніл)-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон (44г, 163ммоль) у тетрагідрофурані (250мл). Суміші дають повільно нагрітися до кімнатної температури протягом години. Суміш нагрівають до 50°C і витримують при цій температурі протягом 3 годин, потім прохолоджують до 5°C . До охолодженої реакційної суміші (5°C) обережно додають воду (400мл). Твердий осад видаляють фільтруванням через шар целіту (Celite®), промивають етилацетатом (400 мл). Фільтрат сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (38,1г, 96%) у виді золотавої олії.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 0,85 (т, 3Н), 1,80-1,95 (м, 4Н), 2,85-3,00 (м, 4Н), 3,15 (д, 2Н), 3,60 (ушир.с, 2Н), 5,10 (д, 1Н), 5,20 (д, 1Н), 5,80-5,95 (м, 1Н), 6,50 (д, 1Н), 6,60 (с, 1Н), 6,65 (д, 1Н), 7,05 (т, 1Н).

МС (AP^+) M/Z [MH^+] 243; обчислений для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2 + \text{H}$ 243,2.

Приклад одержання 156

N-[3-(3-аліл-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл)феніл]метан-сульфонамід

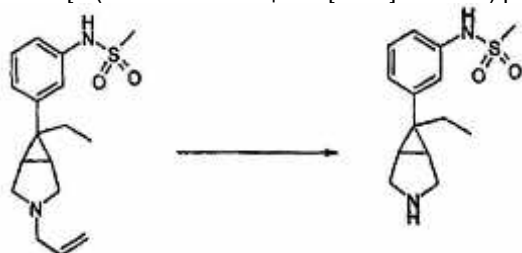


До розчину 3-(3-аліл-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл)аніліну (41г, 169ммоль) і триетиламіну (34г, 337ммоль) у дихлорметані (750мл) при -40°C по краплях за допомогою краплинної лійки додають метансульфонілхлорид (23,7г, 206ммоль). Реакційній суміші дають повільно протягом 2 годин нагрітися до кімнатної температури і перемішують її при кімнатній температурі протягом 20 годин. Потім органічну частину промивають водою (4x500мл), сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (59,0г) у виді неочищеної смоли.

^1H ЯМР (300МГц, CDCl_3): 0,85 (т, 3Н), 1,85 (с, 2Н), 1,95 (кв., 2Н), 2,80-3,20 (м, 9Н), 5,10-5,25 (м, 2Н), 5,80-5,95 (м, 1Н), 7,00-7,40 (м, 4Н).

Приклад одержання 157

N-[3-(6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл)феніл]-метансульфонамід



До дегазованого розчину N-[3-(3-аліл-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл)феніл]метансульфонамід (54,0г, 169ммоль) і 1,3-диметилбарбітурової кислоти (80,0г, 512ммоль) у дихлорметані (500мл) в атмосфері азоту додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (2,0г, 1,73ммоль). Суміш кип'яють зі зворотним холодильником протягом 8 годин, потім перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Органічну частину екстрагують 2М HCl (2x100мл) і водою (100мл). Об'єднані водяні шари промивають дихлорметаном (4x100мл) і сушать виморожуванням з одержанням неочищеної твердої речовини. Цей продукт очищують препаративною ВЕРХ (умова 4) з одержанням солі трифтороцтової кислоти зазначеної в заголовку сполуки (25,2г, 53%) у виді твердої сірої речовини.

^1H ЯМР (300МГц, CD_3OD): 0,90 (т, 3Н), 1,65 (кв., 2Н), 2,30-2,40 (м, 2Н), 2,90 (с, 3Н), 3,25-3,35 (м, 2Н), 3,70-3,80 (м, 2Н), 7,10-7,15 (м, 2Н), 7,20 (с, 1Н), 7,30 (т, 1Н).

МС (AP^+): M/Z [MH^+] 281; обчислений для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S} + \text{H}$ 281,1.

Приклад одержання 158: 3-бензил-6-метил-6-(3-нітрофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон

До розчину 1-(3-нітрофеніл)-1-етанон гідразону (100г, 0,56ммоль) у діоксані (1л) додають MnO_2 (350г, 2,3ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суспензію фільтрують через целіт і шар целіту промивають діоксаном (200мл). Фільтрат повертають у реактор і протягом 20 хвилин невеликими порціями додають N-бензилмалеїмід (110г). Реакційну суміш перемішують при кімнатній

температурі протягом 4 годин, потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш прохолоджують до кімнатної температури і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок розтирають у метанолі (500мл) і фільтруванням виділяють продукт у виді твердої кристалічної речовини білого кольору (56%).

ЯМР (CDCl_3) d: 1,31 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 2,80 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 7,28-7,34 (м, 3H), 7,43-7,45 (д, 2H), 7,52-7,56 (т, 1H), 7,63-7,65 (д, 1H), 8,13-8,16 (д, 1H), 8,17 (с, 1H).

МС (APCI): m/z [MH⁺] 337,5 +H; обчислено для +H 337,3.

Приклад одержання 159: 6-(3-Амінофеніл)-3-бензил-6-метил-3-азабіцикло [3.1.0] гексан-2,4-діон

До суспензії 3-бензил-6-метил-6-(3-нітрофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діону (30г, 89ммоль) в етилацетаті (600мл) додають 5% Pt/C (1/5г, 5% мас.).

Суміш гідрують при 4атм. (=60 фунтів на кв.дюйм) і кімнатній температурі протягом 18 годин. Суспензію фільтрують через arbasel і одержаний розчин випарюють у вакуумі з одержанням продукту у виді твердої кристалічної речовини білого кольору (24г, 88%).

ЯМР (CDCl_3) d: 1,26 (с, 3H), 2,74 (с, 2H), 3,7 (2H, ушир.с), 4,60 (с, 2H), 6,56-6,58 (д, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,65-6,67 (д, 1H), 7,07-7,11 (т, 1H), 7,26-7,33 (м, 3H), 7,42-7,44 (м, 2H).

МС (APCI): t/g [MH⁺] 307,5; обчислено для +H 307,4.

Приклад одержання 160: N-{3-[3-бензил-6-метил-2,4-діоксо-3-азабіцикло [3.1.0]гекс-6-іл]феніл}метансульфонамід

До розчину 6-(3-амінофеніл)-3-бензил-6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діону (24г, 78ммоль) у етилацетаті (480мл) додають піридин (9,5мл, 118ммоль) і потім повільно додають метансульфонілхлорид (9,1мл, 118ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2,5 годин. Реакційну суміш промивають послідовно 1М розчином HCl (120мл) і водою (120мл). Етилацетатну частину сушать над MgSO_4 і випарюють у вакуумі з одержанням продукту у виді твердої речовини жовтогогарячого кольору (30г, 99%).

ЯМР (CDCl_3) d: 1,27 (с, 3H), 2,77 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 4,61 (с, 2H), 7,08-7,14 (м, 3H), 7,26-7,32 (м, 4H), 7,41-7,42 (д, 2H).

МС (APCI): m/z [MH⁺] 385,7; обчислено для +H 385,5.

Приклад одержання 161: N-{3-Бензил-6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл] феніл}метансульфонамід

До розчину N-{3-[3-бензил-6-метил-2,4-діоксо-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл}метансульфонамід (150г, 391ммоль) в атмосфері азоту додають боргидрид натрію (31г, 820ммоль).

Реакційну суміш прохолоджують до $<10^\circ\text{C}$ і, підтримуючи температуру $<10^\circ\text{C}$, по краплях додають BF_3OEt_2 (138мл, 1094ммоль). Реакційній суміші дають нагрітисся до кімнатній температурі протягом 2 годин, потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом додаткових 8,5 годин. Реакційну суміш прохолоджують до температури 0-5 $^\circ\text{C}$ і додають водяний розчин піперазину (198,5г, 2304ммоль у 1,26л води). Після цього реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 18 годин. ТГФ видаляють у вакуумі, додають етилацетат (900мл) і фази ділять. Водяну фазу екстрагують другою порцією етилацетату (450мл). Органічні фази поєднують і промивають водою (750мл). Органічну частину сушать MgSO_4 і випарюють у вакуумі з одержанням продукту у виді твердої кристалічної речовини білого кольору (129г, 93%).

ЯМР (CDCl_3) d: 2,62 (с, 3H), 2,80-2,83 (д, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,03-3,07 (д, 2H), 3,68 (с, 2H), 7,01-7,02 (с, 1H), 7,06-7,08 (м, 2H), 7,22-7,26 (м, 3H), 7,30-7,32 (м, 3H).

МС (APCI): m/z [MH⁺] 357,5, обчислене для +H 357,5.

Спосіб одержання 162: N-{3-[6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл}метансульфонамід

До розчину N-{3-бензил-6-метил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл}метансульфонамід (20г, 56ммоль) у метанолі додають форміат амонію (10,6г, 168ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин. Додають 10% Pd/C (8г) і одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміші дають остудитися і каталізатор видаляють фільтруванням через целіт. Розчинник видаляють у вакуумі з одержанням продукту у виді блідо-жовтої олії, що твердіє (15,2г, 85%).

ЯМР (CDCl_3) d: 1,27 (с, 3H), 1,85-1,88 (д, 2H), 2,93 (с, 3H), 3,07-3,10 (д, 2H), 3,39-3,44 (д, 2H), 6,92-6,97 (м, 2H), 7,06 (с, 1H), 7,20-7,23 (м, 1H).

МС (APCI): m/z [MH⁺] 267,4; обчислено для +H 267,3.

Спосіб одержання 163: 3-бензил-6-етил-6-(3-нітрофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0] гексан-2,4-діон

До розчину 1-(3-нітрофеніл)-1-пропанон гідразону (42,1г, 217ммоль) у діоксані (630мл) додають MnO_2 (126г, 1440ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Суспензію фільтрують через целіт і целіт промивають діоксаном (200мл). Фільтрат повертають у реакційну ємність і порціями протягом 20 хвилин додають N-бензилмалеїмід (44,9г, 239ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 60 годин, потім кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш прохолоджують до кімнатної температури і розчинник видаляють у вакуумі. Залишок кип'ятять зі зворотним холодильником у метанолі (1200мл) протягом 3 годин і потім прохолоджують до кімнатної температури. Продукт виділяють фільтруванням у виді твердої кристалічної речовини білого кольору (42,4г, 56%).

ЯМР (CDCl_3) d: 0,69-0,73 (т, 3H), 1,47-1,49 (кв., 2H), 2,78 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 7,3-7,32 (м, 2H), 7,43-7,44 (д, 1H), 7,52-7,55 (т, 1H), 7,62-7,65 (д, 2H), 8,17-8,18 (м, 3H).

МС (APCI): m/z [MH⁺] 351,5; обчислено для +H 351,3.

Спосіб одержання 164: 6-(3-Амінофеніл)-3-бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діон

До суспензії 3-бензил-6-етил-6-(3-нітрофеніл)-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діону (42,1г, 120ммоль) в етилацетаті (850мл) додають 5% Pt/C (2,1г, 5% травні.). Суміш гідрують при тиску 60 фунтів на кв. дюйм і кімнатній температурі протягом 18 годин. Суспензію фільтрують через arbasel, одержаний розчин випарюють у вакуумі з одержанням продукту у виді твердої кристалічної речовини білого кольору (34,1г, 89%).

ЯМР (CDCl_3) d: 0,70-0,74 (т, 3H), 1,41-1,47 (кв., 2H), 2,73 (с, 2H), 3,68 (ушир.с, 2H), 4,61 (с, 2H), 6,55-6,57 (д, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,66-6,68 (д, 1H), 7,07-7,10 (т, 1H), 7,28-7,32 (м, 3H), 7,41-7,43 (д, 2H).

МС (APCI): m/z [MH⁺] 321,4; обчислено для +H 321,4.

Спосіб одержання 165: N-{3-[3-бензил-6-етил-2,4-діоксо-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл}метансульфонамід

До розчину 6-(3-амінофеніл)-3-бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гексан-2,4-діону (31,5г, 98ммоль) у дихлорметані (250мл) додають піридин (9,5мл, 118ммоль) і потім повільно додають метансульфонілхлорид (9,1мол, 118ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш промивають послідовно 1М розчином HCl (250мл) і водою (120мл). Дихлорметановий шар сушать над MgSO₄ і випарюють у вакуумі з одержанням продукту у виді віскоподібної твердої речовини рожевого кольору (38,2г, 98%).

ЯМР (CDCl₃) d: 0,68-0,72 (т, 3H), 1,42-1,47 (кв., 2H), 2,75 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 4,62 (с, 2H), 7,13-7,18 (м, 3H), 7,29-7,42 (м, 4H), 7,41-7,43 (д, 2H).

МС (APCI): m/z [MH⁺] 399,6; обчислено для +H 399,5.

Спосіб одержання 166: N-(3-Бензил-6-етил-3-азабіцикло-[3.1.0]гекс-6-іл)феніл}метансульфонамід

До розчину N-{3-[3-бензил-6-етил-2,4-діоксо-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл}метансульфонамід (38,2г, 95ммоль) у ТГФ (200мл) під атмосферою азоту додають боргідрид натрію (7,46г, 201ммоль). Реакційну суміш прохолоджують до <10°C і, підтримуючи температуру <10°C, по краплях додають BF₃OEt₂ (38,1мл, 268ммоль). Реакційній суміші дають нагрітися до кімнатної температури протягом 2 годин, після чого її кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 12 годин. Реакційну суміш прохолоджують до температури в інтервалі від 0 до 5°C і додають водяний розчин піперазину (48,7г, 565ммоль у 320мл води). Після цього реакційну суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 18 годин. ТГФ видаляють у вакуумі, додають етилацетат (200мл) і фази розділяють. Водяну фазу екстрагують другою порцією етилацетату (200мл). Органічні фази поєднують і промивають 3 окремими порціями води (3x400мл). Органічну частину сушать над MgSO₄ і упарюють у вакуумі з одержанням продукту у виді твердої кристалічної речовини білого кольору (33,5г, 94%).

ЯМР (CDCl₃) d: 0,84-0,88 (т, 3H), 1,76-1,77 (д, 2H), 2,06-2,12 кв., 2H), 2,79-2,81 (д, 2H), 2,99 (с, 3H), 3,06-3,08 (д, 2H), 3,67 (с, 2H), 7,01-7,03 (д, 1H), 7,08-7,10 (д, 2H), 7,22-7,26 (м, 3H), 7,30-7,32 (м, 3H).

МС (APCI): m/z [MH⁺] 371,3; обчислено для +H 371,5.

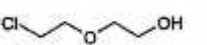
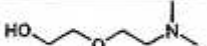
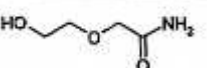
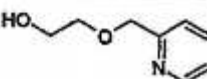
Спосіб одержання 167: N-{3-[6-Етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл}метансульфонамід

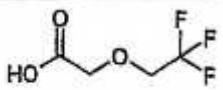
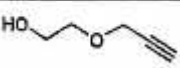
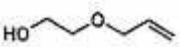
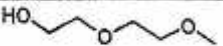
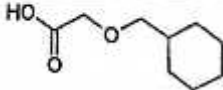
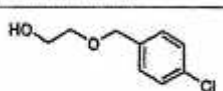
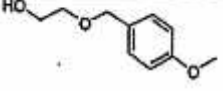
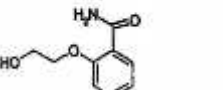
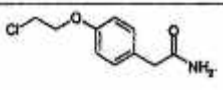
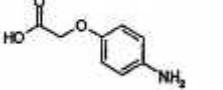
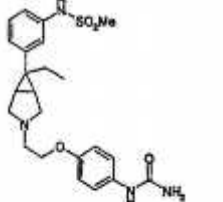
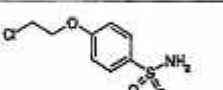
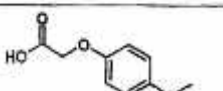
До розчину N-{3-бензил-6-етил-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іл]феніл}метансульфонамід (500мг, 1,34ммоль) в метанолі (30мл) додають форміат амонію (255мг, 4,05ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 5 хвилин. До суміші додають 10% Pd/C (200мг) і одержану суміш кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміші дають остудитися і каталізатор видаляють фільтруванням через целіт. Розчинник видаляють у вакуумі з одержанням продукту у виді блідо-жовтої олії, що твердіє (15,2г, 85%).

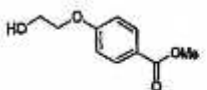
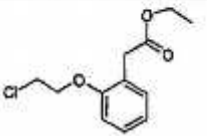
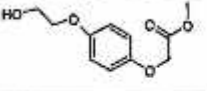
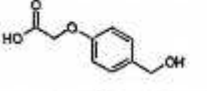
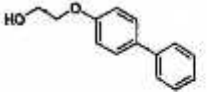
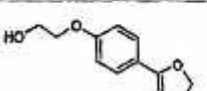
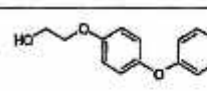
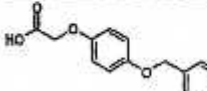
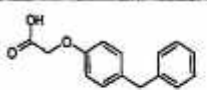
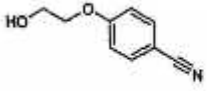
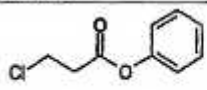
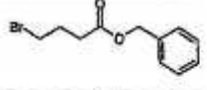
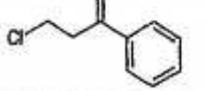
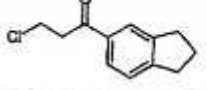
¹H ЯМР (CDCl₃) d: 0,80-0,84 (т, 3H), 1,64-1,69 кв., 3H), 1,82-1,86 (д, 2H), 2,98 (с, 3H), 3,12-3,18 (д, 2H), 3,21-3,26 (д, 2H), 7,01-7,06 (д, 1H), 7,10-7,14 (м, 2H), 7,25-7,28 (м, 1H).

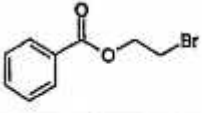
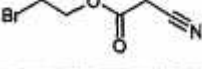
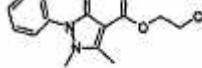
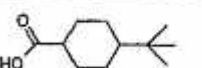
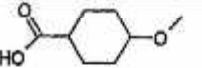
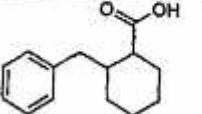
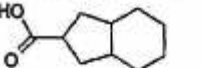
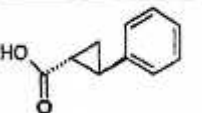
МС (APCI): m/z [MH⁺] 281,7; обчислено для +H 281,4.

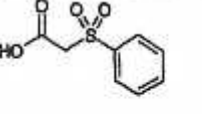
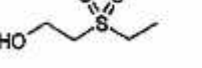
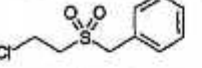
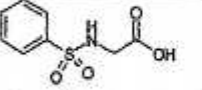
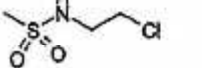
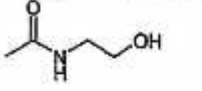
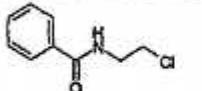
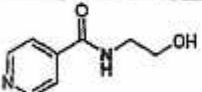
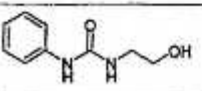
Інші речовини, корисні для синтезу сполук формули (I) з різними R⁴ групами, доступні з джерел, що представлені в таблиці нижче зі способом їхнього синтезу або синтезу аналогів.

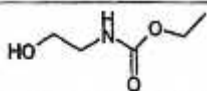
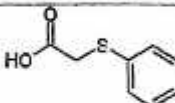
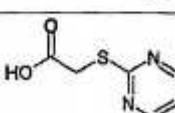
Підструктура R ⁴	Приклади комерційного джерела	Літературне посилання
-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ R приклад		
	ALDRICH	
	ALDRICH	
	SALOR	
		1. Org. Magn. Reson., 1975, Vol. 7, 488-495

		NO. 8707270, Смарт: номер CIA # 5157159
	MAYBRIDGE	
	ALDRICH	
	ALDRICH	
		Bull. Soc. Chim. Fr., 1947, 616. Смарт: EP-0811621
присадки (CH ₂) ₆ O(CH ₂) ₆ Allyl		
	BIONET	
		1. J. Org. Chem., 1987, 52(12), 2594. 2. Org. Prep. Proceed. Int., 23, 4, 1991, 427.
Усі інші (CH ₂) ₆ O(CH ₂) ₆ Allyl можуть бути одержані достатнім способом з бензильного спирту або бензилхлориду		Загальна методика: J. Am. Chem. Soc., 1951, 3159-31162.
Арилати замісників на R ⁴ (суміш арильних і арилокси- присадків)		
	SALOR	J. Med. Chem., 1985, 28, 1427.
		J. Med. Chem., EN; 28, 10, 1985, 1427.
	SALOR	
	3 продукти, представленого вище	
		DE 2135678; DE 3636333 Rev. Med.-Chiv., 1985, 89(2), 316- 20.
	SPECS	

	APEN	J. Med. Chem., 28, 10, 1985, 1427
		J. Med. Chem., 28, 10, 1985, 1427
		EF-0171760 J. Med. Chem., 28, 10, 1985, 1427.
	LANCASTER	
	ICN-RR	
	MAYBRIDGE	
	SALOR	
	MAYBRIDGE	
		Agric. Biol. Chem., 1978, 1767, <u>NO 9611192 (секрет)</u> NO 9610999; Исследовательский аналог: J. Med. Chem., 1981, 24(10), 1139; Пат. США № 4713387
	MAYBRIDGE	J. Med. Chem., 28, 10, 1985, 1427
Змісники основних R ⁺ Алкил/алкенил/алкінійного ланцюга		
	ICN-RR	
	WYCHEM	
	ALDRICH	
	SKLOR	

	ALDRICH	
		J. Am. Chem. Soc., 78, 1956, 4944. Cmptr: EP-136260
	SALOR	
	ALDRICH	
	ALDRICH	
	SALOR	
		J. Org. Chem., 1954, 1449
	ALDRICH	

	LANCASTER Cmptr-ALDRICH	
	LANCASTER	
	LANCASTER	
	SPECS	
	MDA	
	ALDRICH	
	ALDRICH MAYBRIDGE	
	ALDRICH	
	MAYBRIDGE	

	<u>SALON</u>	
	<u>ALDRICH</u>	
	<u>ALDRICH</u>	