

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 034618

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.27

(21) Номер заявки
201791829

(22) Дата подачи заявки
2016.01.07

(51) Int. Cl. C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

(54) АМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРА 5-HT₄

(31) 709/CHE/2015

(32) 2015.02.13

(33) IN

(43) 2018.05.31

(86) PCT/IN2016/000008

(87) WO 2016/128990 2016.08.18

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
Нироджи Рамакришна, Схинде Анил
Карбхари, Мохаммед Абдул Рашид,
Сараф Санграм Кешари, Богараджу
Нарсимха, Субраманиан Рамкумар,
Джаяраджан Прадип, Бхирапунени
Гопинадх, Джасти Венкатесварлу (IN)

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

(56) WO-A1-2005092882

WO-A1-2007048643

WO-A1-2007068739

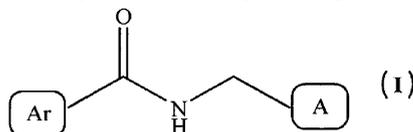
WO-A1-2011099305

DATABASE CA [Online], CHEMICAL
ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO,
US; 2014, LO ET AL.: "SSP-002392,
a new 5-HT₄ receptor agonist, dose-
dependently reverses scopolamine-induced
learning and memory impairments in
C57Bl/6 mice", XP002756834, retrieved
from STN, Database accession no.
2014:1182687, Abstract; CAS-RN
882039-238 = SSP-002392. -& LO ET
AL.: "SSP-002392, a new 5-HT₄ receptor
agonist, dose-dependently reverses
scopolamine-induced learning and
memory impairments in C57Bl/6 mice",
NEUROPHARMACOLOGY, vol. 85, 1
October 2014 (2014-10-01), pages
178-189, XP55267251, GB, ISSN:
0028-3908, DOI: 10.1016/j.
neuropharm.2014.05.013, the whole
document

WO-A1-2013042135

WO-A1-2015092804

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям. Изобретение также относится к способам получения таких соединений и фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения. Соединения настоящего изобретения полезны при лечении различных расстройств, которые связаны с рецептором 5-гидрокситриптамина 4 (5-HT₄).



B1

034618

034618 B1

Область техники, в которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или его фармацевтически приемлемым солям в качестве агонистов рецептора 5-гидроксиทริปтамина 4 (5-HT₄). В настоящем изобретении также описан способ получения таких соединений и фармацевтических композиций, содержащих такие соединения.

Предпосылки создания изобретения

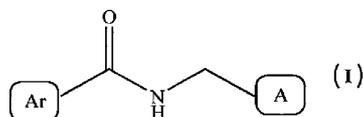
Рецептор 5-HT₄ является одним из семи подтипов рецепторов 5-гидроксиทริปтамина (5-HT). Он представляет собой белок 7-трансмембранного домена, сопряженный с G-белком, положительно связанным с активацией аденилатциклазы (Molecular Pharmacology, 1990, 37, 408-411). Было обнаружено, что агонисты рецептора 5-HT₄ обладают потенциальной полезностью в лечении расстройств, таких как болезнь Альцгеймера (AD), шизофрения, депрессия, расстройство дефицита внимания с гиперактивностью, болезнь Хантингтона, болезнь Паркинсона и другие различные психические расстройства (Current Topics in Medicinal Chemistry, 2010, 10, 527-553). Агонисты рецептора 5-HT₄ известны как улучшающие память в различных поведенческих экспериментах на грызунах (Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology, 2003, 367:621-628). Рецепторы 5-HT₄ также играют ключевую роль в регуляции синаптической пластичности и определении конкретных свойств хранимой синаптической информации (Cerebral Cortex, 2005, 15, 1037-1043). Ауторадиографические исследования при использовании 5-HT₄ антагонистов рецептора 5-HT₄ [¹²⁵I] SB207710 и [³H]GR113808 на крысах, мышах, морских свинках или посмертном человеческом мозге показали, что рецептор 5-HT₄ присутствует в высокой плотности в лимбической системе, включая гиппокамп и лобную кору головного мозга (Neuropharmacology, 1994, 33, 527-541; European Neuropsychopharmacology, 2003, 13, 228-234), свидетельствуя о роли рецептора 5-HT₄ в памяти и познавательной способности.

На рынке отсутствуют какие-либо лекарственные средства, специально предназначенные для клеточных механизмов болезни Альцгеймера (AD), а именно генерации нейротоксического амилоидного β-белка (Aβ) из предшественников амилоидных белков (APP). AD представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, характеризующееся появлением старческих бляшек, главным образом состоящих из амилоидного β-белка (Aβ), и развитием нейрофибриллярных клубков в головном мозге пациента (Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1997, 56, 321-339). У пациентов с AD также имеется дефицит познавательной способности, ослабление долговременной потенциации (LTP), обучаемости и дефицита памяти (Neuron, 2004, 44, 181-193) и согласованный дефицит в холинергической нейротрансмиссии.

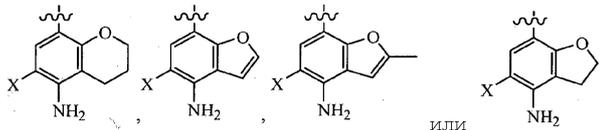
В патентных публикациях WO 2005/049608, WO 2006/090224, WO 2011/099305, WO 2011/101774, WO 2007/048643, WO 2007/068739, WO 2007/096352, US 20080207690 и US 20080269211 описаны некоторые соединения рецептора 5-HT₄. Хотя несколько агонистов рецептора 5-HT₄/частичных агонистов описаны в литературе, до сих пор на рынок не выпущены ни соединение, ни агонист или частичный агонист, нацеливающиеся на рецептор 5-HT₄, для лечения связанных с деменцией расстройств. Поэтому существуют необходимость и поле деятельности в разработке новых агонистов рецептора 5-HT₄/частичных агонистов с новыми химическими структурами для лечения расстройств, которые находятся под влиянием рецептора 5-HT₄.

Сущность изобретения

В одном из аспектов настоящее изобретение относится к соединению агонистов рецептора 5-HT₄ формулы (I)



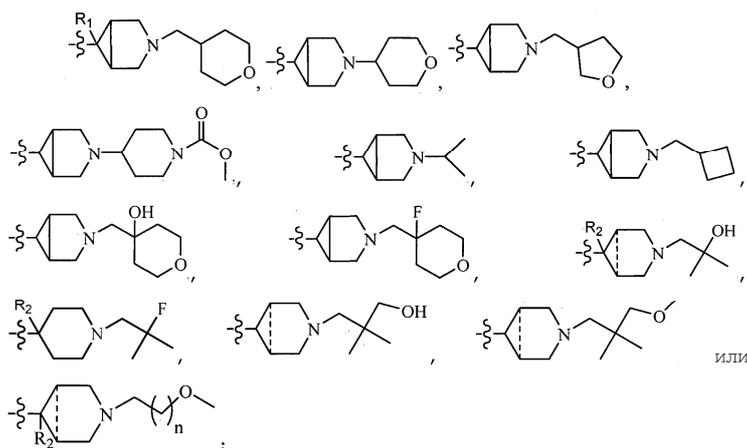
или его фармацевтически приемлемым солям,



где Ar представляет собой

X представляет собой галоген или водород;

A представляет собой



"~~~~~" указывает точку присоединения;

"-----" указывает связь или отсутствие связи;

R₁ представляет собой водород;

R₂ в каждом случае представляет собой водород или фтор;

"n" равен 1 или 2.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей.

Еще в другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители.

Еще в другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или его фармацевтически приемлемым солям для применения в качестве агонистов рецептора 5-HT₄.

Еще в другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или его фармацевтически приемлемым солям для применения при лечении различных расстройств, выбранных из АД, шизофрении, расстройства дефицита внимания с гиперактивностью, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона или психических расстройств.

В еще одном из аспектов настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства, связанного с рецептором 5-HT₄, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей.

Еще в другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей при изготовлении медицинских препаратов для лечения расстройств, связанных с рецептором 5-HT₄.

Иллюстративные соединения настоящего изобретения включают соединения специально приведенные ниже. Настоящее изобретение не должно быть истолковано, как ограниченное ими.

5-Амино-6-хлор-N- { [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил } хроман-8-карбоксамид гидрохлорид;

5-амино-6-хлор-N- { [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил } хроман-8-карбоксамид гемифумарат;

5-амино-6-хлор-N- { [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил } хроман-8-карбоксамид L (+) - тартрат;

5-амино-6-хлор-N- { [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил } хроман-8-карбоксамид;

5-амино-6-хлор-N- { [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил } хроман-8-карбоксамид;

5-амино-6-хлор-N- { [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил } хроман-8-карбоксамид L (+) - тартрат;

5-амино-*N*-{ [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамида L (+) - тартрат;

5-амино-*N*-{ [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамида;

(R, S) 5-амино-6-хлор-*N*-{ [3- (тетрагидро-3-фуранилметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамида;

(R, S) 5-амино-6-хлор-*N*-{ [3- (тетрагидро-3-фуранилметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамида L (+) - тартрат;

5-амино-6-хлор-*N*-{ [4-фтор-1- (тетрагидро-3-фуранилметил) -4-пиперидинил] метил} хроман-8-карбоксамида;

5-амино-6-бром-*N*-{ [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамида;

5-амино-6-бром-*N*-{ [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамида L (+) - тартрат;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамида;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамида гидрохлорид;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамида;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамида оксалат;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [3- (1-метоксикарбонилпиперидин-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамида;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [3- (1-метоксикарбонилпиперидин-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамида оксалат;

4-амино-5-хлор-2-метил-*N*-{ [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамида;

4-амино-5-хлор-2-метил-*N*-{ [3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-

илметил)-3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамид гидрохлорид;

4-амино-5-хлор-N- [3-изопропил-3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил]-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-N- [3-изопропил-3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил]-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид оксалат;

4-амино-5-хлор-N- {3- (циклобутилметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-N- {3- (циклобутилметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид оксалат;

4-амино-5-хлор-N- {3- (1-метоксикарбонилпиперидин-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-N- {3- (1-метоксикарбонилпиперидин-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид L (+) -тартрат;

4-амино-5-хлор-N- {3- (тетрагидропиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-N- {3- (тетрагидропиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид L (+) -тартрат;

4-амино-5-хлор-N- {3- (тетрагидропиран-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-N- {3- (тетрагидропиран-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид оксалат;

4-амино-5-бром-N- {3- (тетрагидропиран-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-бром-N- {3- (тетрагидропиран-4-ил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид оксалат;

5-амино-6-хлор-N- { [3- (4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамид;

5-амино-6-хлор-N- { [3- (4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамида L (+) -тарtrat;

4-амино-5-хлор-N- { [3- (4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-N- { [3- (4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамида оксалат;

4-амино-5-хлор-N- { [1- (4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -4-гидрокси-4-пиперидинил] метил} бензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-N- { [1- (4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -4-гидрокси-4-пиперидинил] метил} бензофуран-7-карбоксамида L (+) -тарtrat;

4-амино-5-хлор-N- { [3- (4-гидрокситетрагидропиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} -2, 3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-N- { [3- (4-гидрокситетрагидропиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} -2, 3-дигидробензофуран-7-карбоксамида оксалат;

5-амино-6-хлор-N- { [3- (4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамид;

5-амино-6-хлор-N- { [3- (4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-илметил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамида L (+) -тарtrat;

5-амино-6-хлор-N- { [3- (2-гидрокси-2-метилпропил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамид;

5-амино-6-хлор-N- { [3- (2-гидрокси-2-метилпропил) -3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамида L (+) -тарtrat;

4-амино-5-хлор-N- { [4-фтор-1- (2-гидрокси-2-метилпропил) -4-пиперидинил] метил} бензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}бензофуран-7-карбоксамид гидрохлорид;

5-амино-6-хлор-*N*-{ [1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}хроман-8-карбоксамид;

5-амино-6-хлор-*N*-{ [1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}хроман-8-карбоксамид L(+)-тарtrat;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид оксалат;

5-амино-6-хлор-*N*-{ [4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}хроман-8-карбоксамид;

5-амино-6-хлор-*N*-{ [4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}хроман-8-карбоксамид L(+)-тарtrat;

5-амино-6-бром-*N*-{ [1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}хроман-8-карбоксамид;

5-амино-6-бром-*N*-{ [1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}хроман-8-карбоксамид L(+)-тарtrat;

5-амино-6-бром-*N*-{ [4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}хроман-8-карбоксамид;

5-амино-6-бром-*N*-{ [4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}хроман-8-карбоксамид L(+)-тарtrat;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}бензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}бензофуран-7-карбоксамид L(+)-тарtrat;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил}бензофуран-7-карбоксамид L(+)-тарtrat;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}бензофуран-7-карбоксамид;

4-амино-5-хлор-*N*-{ [3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}бензофуран-7-карбоксамид L(+)-тарtrat;

4-амино-5-хлор-2-метил-*N*-{ [1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-

пиперидинил] метил} бензофуран-7-карбоксамид;
 4-амино-5-хлор-2-метил-*N*-{ [1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил] метил} бензофуран-7-карбоксамид L(+)-тартрат;
 4-амино-5-хлор-2-метил-*N*-{ [4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил] метил} бензофуран-7-карбоксамид;
 4-амино-5-хлор-2-метил-*N*-{ [4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил] метил} бензофуран-7-карбоксамид L(+)-тартрат;
 4-амино-5-хлор-2-метил-*N*-{ [3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамид;
 5-амино-6-хлор-*N*-{ [1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-пиперидинил] метил} хроман-8-карбоксамид;
 5-амино-6-хлор-*N*-{ [1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-фтор-4-пиперидинил] метил} хроман-8-карбоксамид;
 5-амино-6-хлор-*N*-{ [1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-фтор-4-пиперидинил] метил} хроман-8-карбоксамид L(+)-тартрат;
 5-амино-6-хлор-*N*-{ [3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамид;
 5-амино-6-хлор-*N*-{ [3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамид L(+)-тартрат;
 4-амино-5-хлор-2-метил-*N*-{ [1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-4-пиперидинил] метил} бензофуран-7-карбоксамид;
 5-амино-6-хлор-*N*-{ [3-(3-метокси-2,2-диметилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил] метил} хроман-8-карбоксамид;
 5-амино-6-хлор-*N*-{ [4-фтор-1-(3-метоксипропил)-4-пиперидинил] метил} хроман-8-карбоксамид;
 4-амино-5-хлор-*N*-{ [3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид;
 4-амино-5-хлор-*N*-{ [3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид оксалат;
 4-амино-5-хлор-*N*-{ [3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамид;
 4-амино-5-хлор-*N*-{ [3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамид гидрохлорид;
 4-амино-5-хлор-2-метил-*N*-{ [3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамид;
 4-амино-5-хлор-2-метил-*N*-{ [3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил] метил} бензофуран-7-карбоксамид гидрохлорид;
 4-амино-5-бром-*N*-{ [3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил] метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид оксалат и
 5-амино-6-хлор-*N*-{ [1-(2-фторэтил)-4-пиперидинил] метил} хроман-8-карбоксамид.

Краткое описание фигур

Фиг. 1. Воздействие тестируемого соединения на уровни sAPP α коры мозга мышей.

Фиг. 2. Воздействие тестируемого соединения на модуляцию ацетилхолина из вентрального гиппокампа самцов крыс Wistar.

Фиг. 3. Оценка воздействия тестируемого соединения на модуляцию ацетилхолина из вентрального гиппокампа самцов крыс Wistar.

Фиг. 4. Воздействие тестируемого соединения на модуляцию ацетилхолина из лобной коры головного мозга самцов крыс Wistar.

Фиг. 5. Оценка воздействия тестируемого соединения на модуляцию ацетилхолина из вентрального гиппокампа самцов крыс Wistar.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, следующие термины, использованные в данном описании и пунктах формулы изобретения, имеют значения, приведенные ниже.

Термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или йод.

Термин "агонист" означает полный агонист или частичный агонист.

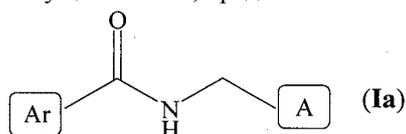
Фраза "терапевтическое эффективное количество" определяет такое количество соединения настоящего изобретения, которое (i) лечит конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, (iii) задерживает проявление одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройств, описанных в данном описании.

Коммерческие реагенты использовали без дополнительной очистки. КТ определялась как температура окружающей среды, обычно в интервале от около 25 до около 35°C. Если не указано иное, все масс-спектры получали в условиях ESI. ¹H-ЯМР спектры записывали при 400 МГц на устройстве Bruker. Дейтерированный хлороформ, метанол или диметилсульфоксид использовали в качестве растворителя. TMS использовали в качестве внутреннего стандарта. Значения химических сдвигов выражали в миллионных долях (δ). Для мультиплетности сигналов ЯМР использовали следующую аббревиатуру: с = синглет, уш.с = уширенный синглет, д = дублет, т = триплет, кв = квартет, квин = квинтет, г = гептет, дд = дублет дублетов, дт = дублет триплетов, тт = триплет триплетов, м = мультиплет. Хроматографией являлась колоночная хроматография с использованием 100-200 меш силикагеля и выполнялась под давлением в атмосфере азота (флэш-хроматография).

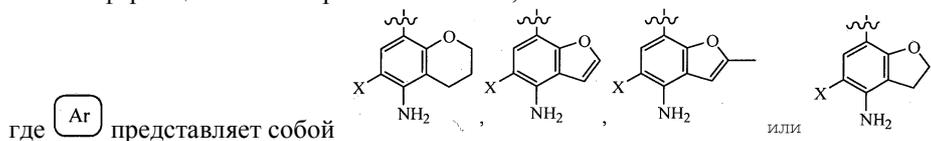
Варианты осуществления

Соединения формулы (I) могут включать следующие варианты осуществления. Следует понимать, что варианты осуществления, приведенные ниже, являются иллюстрацией настоящего изобретения и не предназначены для ограничения пунктов формулы изобретения примерами конкретных вариантов осуществления.

Согласно одному из вариантов осуществления, предоставлено соединение формулы (Ia)

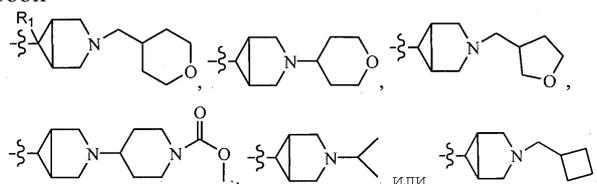


или его фармацевтически приемлемые соли,



X представляет собой хлор, бром или водород;

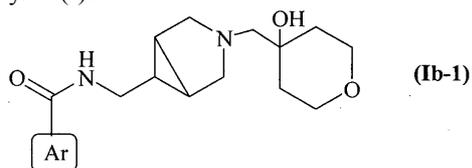
A представляет собой



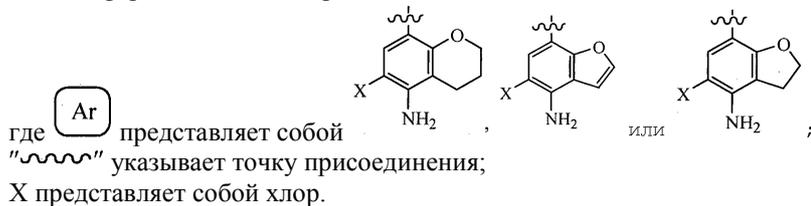
"~" указывает точку присоединения;

R₁ представляет собой водород, фтор или гидроксил.

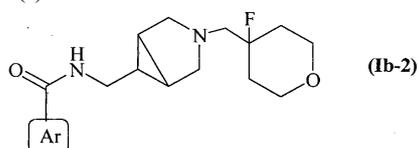
Согласно другому варианту осуществления представлено соединение формулы (Ib-1), являющееся производным соединения формулы (I):



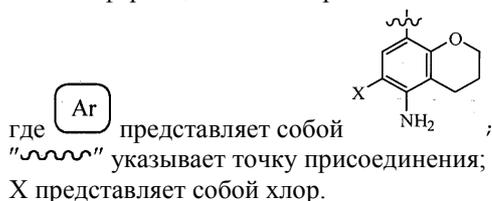
или его фармацевтически приемлемые соли,



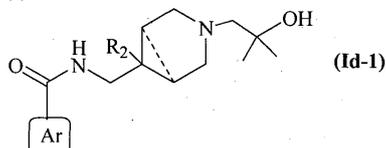
Согласно другому варианту осуществления представлено соединение формулы (Ib-2), являющееся производным соединения формулы (I):



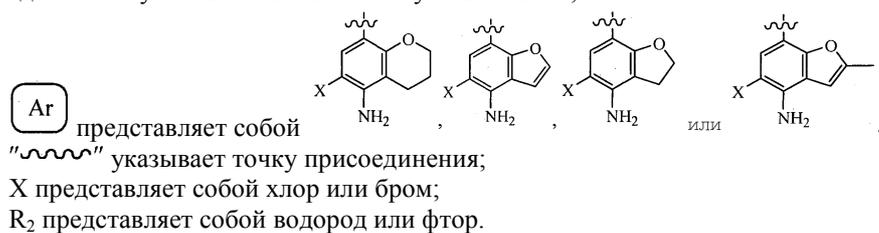
или его фармацевтически приемлемые соли,



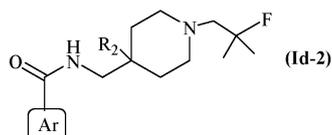
Согласно другому варианту осуществления представлено соединение формулы (Id-1), являющееся производным соединения формулы (I):



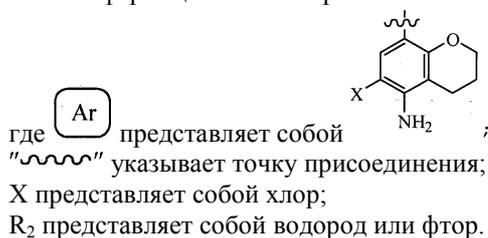
или его фармацевтически приемлемые соли,
где "-----" указывает связь или отсутствие связи;



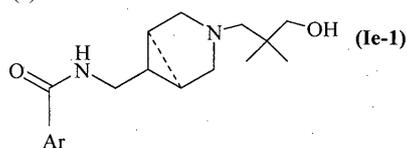
Согласно другому варианту осуществления представлено соединение формулы (Id-2), являющееся производным соединения формулы (I):



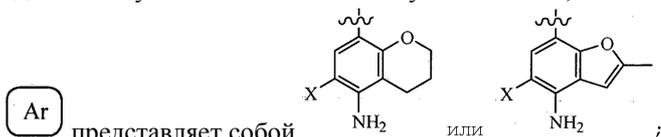
или его фармацевтически приемлемые соли,



Согласно другому варианту осуществления представлено соединение формулы (Ie-1), являющееся производным соединения формулы (I):

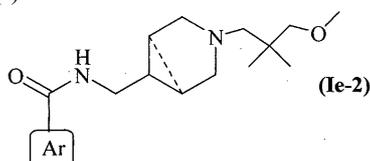


или его фармацевтически приемлемые соли,
где "-----" указывает связь или отсутствие связи;



Ar представляет собой
"~~~~~" указывает точку присоединения;
X представляет собой хлор.

Согласно другому варианту осуществления представлено соединение формулы (Ie-2), являющееся производным соединения формулы (I):

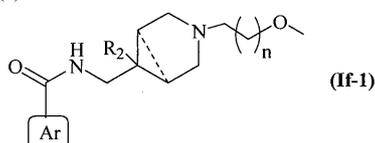


или его фармацевтически приемлемые соли,
где "-----" указывает связь или отсутствие связи;

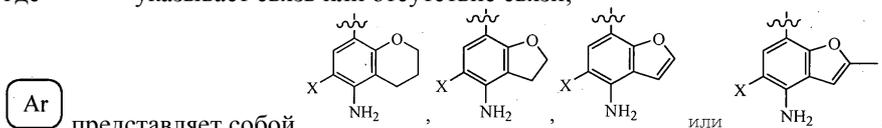


Ar представляет собой
"~~~~~" указывает точку присоединения;
X представляет собой хлор.

Согласно другому варианту осуществления представлено соединение формулы (If-1), являющееся производным соединения формулы (I):

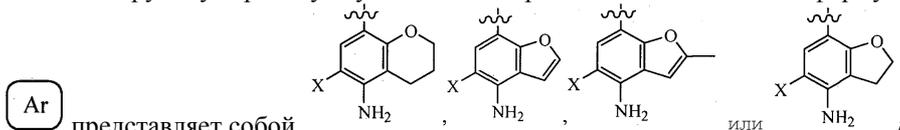


или его фармацевтически приемлемые соли,
где "-----" указывает связь или отсутствие связи;



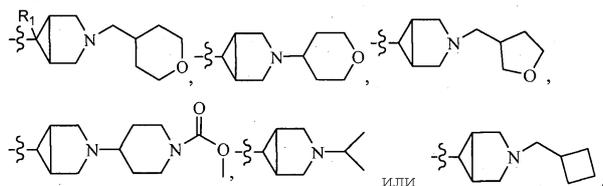
Ar представляет собой
"~~~~~" указывает точку присоединения;
X представляет собой хлор или бром;
R₂ представляет собой водород или фтор;
"n" равен 1 или 2.

Согласно другому варианту осуществления представлено соединение формулы (I), где



Ar представляет собой
X представляет собой хлор, бром или водород;

A представляет собой



"~~~~~" указывает точку присоединения;

R₁ представляет собой водород.

Согласно другому варианту осуществления представлено соединение формулы (I), где R₁ представляет собой водород.

Фармацевтические композиции

Что касается применения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей в терапии, они, как правило, будут формулироваться в фармацевтическую композицию в соответствии со стандартной фармацевтической практикой.

Фармацевтические композиции настоящего изобретения могут быть сформулированы общепринятым образом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов.

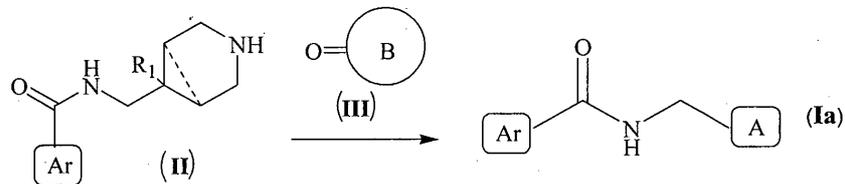
Фармацевтически приемлемый эксципиент представляет собой носитель или разбавитель. Таким образом, активные соединения по настоящему изобретению могут быть сформулированы для перорального дозирования. Такие фармацевтические композиции и способы их получения хорошо известны в данной области техники (The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, 21st Edition, Williams & Wilkins, 2006).

Доза активных соединений может варьироваться в зависимости от факторов, таких как возраст и масса пациента, природа и тяжесть заболевания, которое должно подвергнуться лечению, а также других факторов. Поэтому любая ссылка на фармакологически эффективное количество соединений общей формулы (I) или их фармацевтически приемлемых солей относится к приведенным выше факторам.

Способы получения

Соединения формулы (I) могут быть получены при использовании схем I-V, как показано ниже.

Схема I



где $\text{O}=\text{C}-\text{B}$ представляет собой

R₁ представляет собой водород или фтор;

m равен 0 или 1;

"-----" указывает связь или отсутствие связи;

R₆ представляет собой изопропил или циклобутил.

На схеме I все остальные символы являются такими, как определено выше.

Соединения формулы (Ia) получают согласно схеме I.

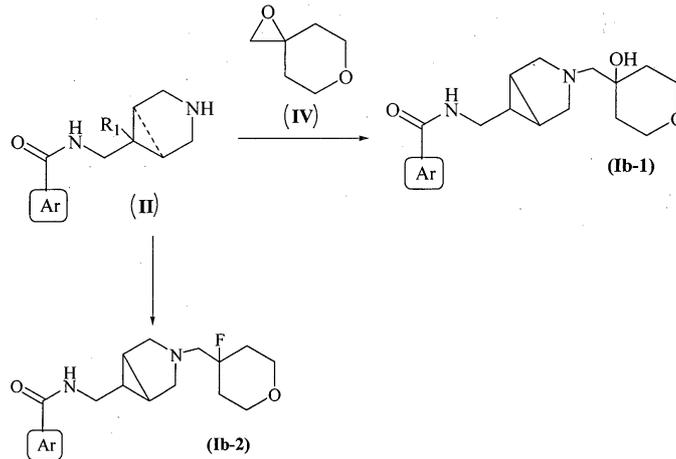
Соединение формулы (II) подвергают сочетанию с соединением формулы (III) путем восстановительного аминирования с образованием соединения формулы (Ia). Данная реакция может быть осуществлена в присутствии восстанавливающего агента, такого как триацетоксиборогидрид натрия, бис-(2-метоксиэтокси)алюминийгидрид натрия, гидросульфит натрия, борогидрид натрия, цианоборогидрид натрия, дитионит натрия или тому подобное, и предпочтительно при использовании триацетоксиборогидрида натрия.

Данную реакцию предпочтительно осуществляют в растворителе, таком как метанол, дихлорэтан, дихлорметан, тетрагидрофуран, толуол, диэтиловый эфир и т.п. или их смеси, и предпочтительно при использовании дихлорэтана или дихлорметана. Данную реакцию осуществляют при комнатной температуре (КТ). Время реакции может составлять от 10 до 14 ч, предпочтительно составляет от 11 до 13 ч.

Соединения формулы (II) могут быть получены при использовании методик, аналогично приведенных в получениях 7-9, 11, 12, 15, 16 и 19.

Соединения формул (II) и (III) могут быть коммерчески доступными или могут быть получены общеизвестными способами или модификацией известных используемых способов.

Схема II



где R_1 представляет собой водород;
"-----" представляет собой связь.

На схеме II Ar является таким, как определено выше.

Соединения формулы (Ib-1) и (Ib-2) получают согласно схеме II.

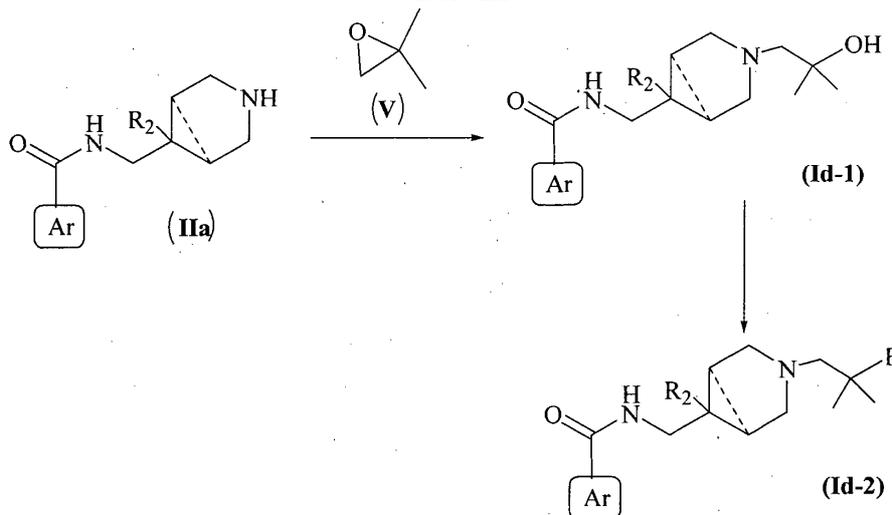
Соединение формулы (II) подвергают сочетанию с соединением (IV) с образованием соединения формулы (Ib-1). Данную реакцию осуществляют в растворителе, таком как метанол, тетрагидрофуран, толуол, диметилформамид, диметилсульфоксид, диэтиловый эфир и т.п. или их смеси, предпочтительно при использовании метанола. Данная реакция может быть осуществлена в присутствии основания, такого как триэтиламин, карбонат калия, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п. или их смеси, предпочтительно при использовании триэтиламина. Температура реакции может составлять от 70 до 86°C в зависимости от выбранного растворителя, и предпочтительно температура составляет от 74 до 82°C. Время реакции может находиться в интервале от 10 до 14 ч, предпочтительно составляет от 11 до 13 ч.

Соединение формулы (Ib-1) преобразовывают в соединение формулы (Ib-2) в присутствии трифторида диэтиламиносеры. Данную реакцию осуществляют в растворителе, таком как метанол, дихлорэтан, дихлорметан, тетрагидрофуран, толуол, диэтиловый эфир и т.п. или их смеси, предпочтительно при использовании дихлорметана. Данную реакцию осуществляют при КТ. Время реакции может находиться в интервале от 10 до 14 ч, предпочтительно составляет от 11 до 13 ч.

Соединения формулы (II) могут быть получены путем использования получения 8, 12 и 19.

Соединения формул (II) и (IV) могут быть коммерчески доступными или могут быть получены общеизвестными способами или модификацией известных используемых способов.

Схема III



где R_2 представляет собой водород или фтор.

На схеме III все символы являются такими, как определено выше.

Соединения формулы (Id-1) и (Id-2) получают согласно схеме III.

Соединение формулы (IIa) подвергают сочетанию с соединением (V) с образованием соединения формулы (Id-1). Данную реакцию осуществляют в растворителе, таком как метанол, дихлорэтан, дихлорметан, тетрагидрофуран, толуол, диэтиловый эфир и т.п. или их смеси, предпочтительно при использовании метанола. Данная реакция может быть осуществлена в присутствии основания, такого как

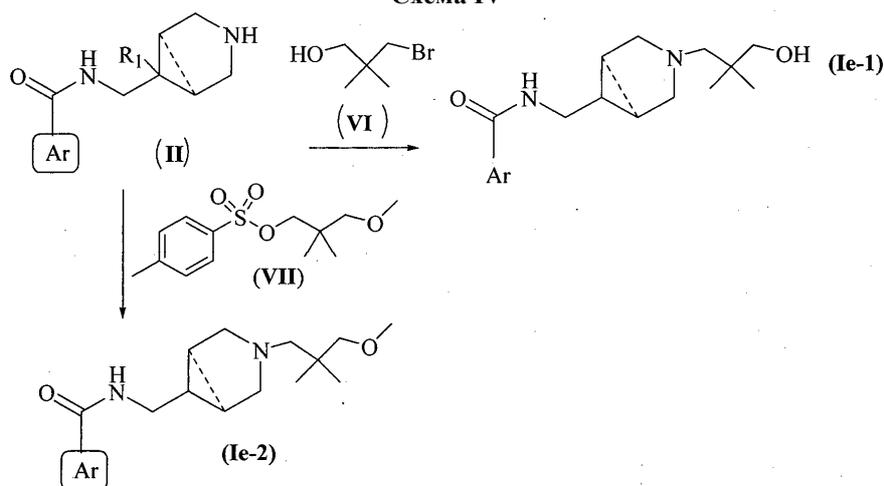
триэтиламин, карбонат калия, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п. или их смеси, предпочтительно при использовании триэтиламина. Температура реакции может составлять от 65 до 85°C в зависимости от выбранного растворителя, и предпочтительно температура находится в интервале от 70 до 80°C. Данную реакцию осуществляют при КТ. Время реакции может находиться в интервале от 10 до 14 ч, предпочтительно составляет период от 11 до 13 ч.

Соединение формулы (Id-1) подвергают фторированию с образованием соединения формулы (Id-2) в присутствии трифторида диэтиламиносеры. Данную реакцию осуществляют в растворителе, таком как метанол, дихлорэтан, дихлорметан, тетрагидрофуран, толуол, диэтиловый эфир и т.п. или их смеси, предпочтительно при использовании дихлорметана. Данную реакцию осуществляют при КТ. Время реакции может находиться в интервале от 10 до 14 ч, предпочтительно составляет период от 11 до 13 ч.

Соединения формулы (IIa) могут быть получены при использовании методики, аналогично применяемой в получениях 7-9, 11-13, 15-17 и 19.

Соединения формул (IIa) и (V) могут быть коммерчески доступными или могут быть получены общеизвестными способами или модификацией известных используемых способов.

Схема IV



где R₁ представляет собой водород.

На схеме IV все символы являются такими, как определено выше.

Соединения формулы (Ie-1) и (Ie-2) получают согласно схеме IV.

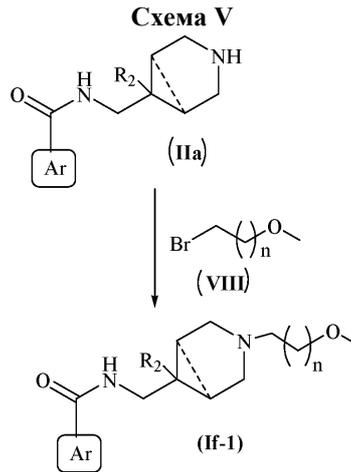
Соединение формулы (II) подвергают сочетанию с соединением (VI) с образованием соединения формулы (Ie-1). Данную реакцию осуществляют в растворителе, таком как ацетонитрил, метанол, тетрагидрофуран, толуол, диэтиловый эфир и т.п. или их смеси, предпочтительно при использовании ацетонитрила. Данная реакция может быть осуществлена в присутствии основания, такого как гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия и т.п. или их смеси, предпочтительно при использовании карбоната калия. Температура реакции может составлять от 75 до 95°C в зависимости от выбранного растворителя, и предпочтительно температура находится в интервале от 80 до 90°C. Время реакции может находиться в интервале от 10 до 14 ч, предпочтительно составляет период от 11 до 13 ч.

Соединение формулы (II) подвергают сочетанию с соединением (VII) в присутствии карбоната цезия и йодида калия с образованием соединения формулы (Ie-2). Данную реакцию осуществляют в растворителе, таком как диметилформамид, метанол, дихлорэтан, дихлорметан, тетрагидрофуран, толуол, диэтиловый эфир и т.п. или их смеси, предпочтительно при использовании диметилформамида. Температура реакции может составлять от 110 до 130°C в зависимости от выбранного растворителя, и предпочтительно температура находится в интервале от 115 до 125°C. Время реакции может находиться в интервале от 23 до 25 ч, предпочтительно составляет период в 24 ч.

Соединения формулы (II) могут быть получены путем использования получения 7, 8, 15 и 16.

Соединения (VII) могут быть получены путем использования получения 20.

Соединения формулы (II) и соединения (VI) и (VII) могут быть коммерчески доступными или могут быть получены общеизвестными способами или модификацией известных используемых способов.



где R_2 представляет собой водород или фтор.

На схеме V все символы являются такими, как определено выше. Соединения формулы (If-1) и (If-2) получают согласно схеме V.

Соединение формулы (IIa) подвергают сочетанию с соединением формулы (VIII) с образованием соединения формулы (If-1). Данную реакцию осуществляют в растворителе, таком как ацетонитрил, метанол, дихлорэтан, дихлорметан, тетрагидрофуран, толуол, диметилформамид, диметилсульфоксид, диэтиловый эфир и т.п. или их смеси, предпочтительно при использовании ацетонитрила. Данная реакция может быть осуществлена в присутствии основания, такого как бикарбонат калия, триацетоксиборогидрид натрия, триэтиламин, карбонат калия, диизопропилэтиламин, пиридин и т.п. или их смеси, предпочтительно при использовании карбоната калия. Температура реакции может составлять от 75 до 95°C в зависимости от выбранного растворителя, и предпочтительно температура находится в интервале от 82 до 88°C. Время реакции может находиться в интервале от 4 до 8 ч, предпочтительно составляет период от 5 до 7 ч.

Соединения формулы (IIa) могут быть получены путем использования получения 7-9, 11, 12, 15, 16 и 19.

Соединения формул (IIa), (VIII) и (IX) могут быть коммерчески доступными или могут быть получены общеизвестными способами или модификацией известных используемых способов.

При необходимости, фармацевтически приемлемые соли для соединений формулы (I) могут быть получены традиционно путем взаимодействия с соответствующей кислотой или производным кислоты.

Подходящие фармацевтически приемлемые соли очевидны для специалиста в данной области техники и включают соли, описанные в Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19. Соли образуются с неорганическими кислотами, например хлористоводородной, бромистоводородной, серной, азотной и фосфорной кислотами, или органическими кислотами, например янтарной, малеиновой, уксусной, фумаровой, яблочной, лимонной, винной, бензойной, п-толуоловой, п-толуолсульфоновой, бензолсульфоновой, метансульфоновой или нафталинсульфоновой кислотами. Наиболее предпочтительными солями соединений формулы (I) являются тартраты, фумараты, оксалаты и гидрохлориды.

Некоторые соединения формулы (I) способны существовать в стереоизомерных формах (например, диастереомерных и энантиомерных), и изобретение распространяется на каждую из этих стереоизомерных форм и их смеси, включая рацематы. Различные стереоизомерные формы могут быть отделены друг от друга обычными методами или любой данный изомер может быть получен путем стереоспецифического или асимметричного синтеза. Изобретение также распространяется на таутомерные формы и их смеси.

Сtereoизомеры, как правило, обычно получают в виде рацематов, которые могут быть разделены на оптически активные изомеры методами, известными как таковые. В случае соединений общей формулы (I), имеющих асимметричный атом углерода, настоящее изобретение относится к D-форме, L-форме и D,L-смесям, и в случае соединения общей формулы (I), содержащего некоторое количество асимметричных атомов углерода и диастереомерных форм, изобретение распространяется на каждую из этих стереоизомерных форм и смеси, включая их рацематы. Такие соединения общей формулы (I), которые имеют асимметричный углерод, как правило, получают в виде рацематов, которые могут быть отделены один от другого обычными методами, или любой иной изомер может быть получен стереоспецифическим или асимметричным синтезом. В то же время в качестве исходного также можно использовать оптически активное соединение, при этом получая соответствующее оптически активное энантиомерное или диастереоизомерное соединение в виде целевого соединения.

Стереизомеры соединений общей формулы (I) могут быть получены одним или более путями, представленными ниже:

i) Может быть использован один или более реагентов в их оптически активной форме.
 ii) Наряду с металлическим катализатором в процессе восстановления может быть использован оптически чистый катализатор или хиральные лиганды. Металлическим катализатором может быть родий, рутений, иридий и т.п. Хиральными лигандами предпочтительно могут быть хиральные фосфины (Principles of Asymmetric synthesis, J.E. Baldwin Ed., Tetrahedron series, 14, 311-316).

iii) Смеси стереоизомеров могут быть разделены общеизвестными способами, такими как формирование диастереомерных солей с хиральными кислотами или хиральными аминами, или хиральными аминоспиртами, хиральными аминокислотами.

Полученная в результате смесь диастереомеров может быть затем разделена методами, такими как фракционированная кристаллизация, хроматография и т.п., с последующим добавлением дополнительной стадии выделения оптически активного продукта с гидроизолирующим производным (Jacques et al., "Enantiomers, Racemates and Resolution", Wiley Interscience, 1981).

iv) Смесь стереоизомеров можно разделить общеизвестными методами, такими как микробное разделение, разделение диастереомерных солей, образованных с хиральными кислотами или хиральными основаниями.

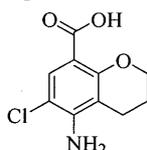
Хиральными кислотами, которые могут использоваться, могут быть винная кислота, миндальная кислота, молочная кислота, камфорсульфоновая кислота, аминокислоты и т.п.

Хиральными основаниями, которые могут использоваться, могут быть алкалоиды хинного дерева, бруцин или основные аминокислоты, такие как лизин, аргинин и т.п. В случае соединения общей формулы (I), проявляющего геометрический изомеризм, настоящее изобретение относится ко всем таким геометрическим изомерам.

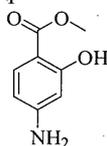
Примеры

Соединения настоящего изобретения получали согласно следующим экспериментальным методикам, используя соответствующие вещества и условия.

Получение 1. Получение 5-амино-6-хлор-хроман-8-карбоновой кислоты



Стадия (i). Получение метил-4-амино-2-гидроксibenзоата



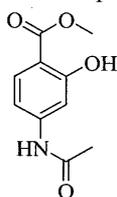
Серную кислоту (H_2SO_4) (200 мл) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору 4-амино-2-гидроксibenзойной кислоты (100 г, 0,653 моль) в метаноле (MeOH) (1500 мл) при 0°C . Затем реакционную массу медленно нагревали при перемешивании до 80°C и перемешивали в течение 6 ч при этой же температуре, отслеживая процесс реакции тонкослойной хроматографией (ТСХ). Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры (КТ) и MeOH выпаривали. Остаток растворяли в воде и pH доводили до ~ 7 , используя раствор гидроксида натрия (NaOH). Полученное твердое вещество отфильтровывали. Полученную твердую массу растворяли в дихлорметане (ДХМ) (2000 мл) и промывали насыщенным раствором соли (500 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия (Na_2SO_4) и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 98,3 г (выход: 90%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 3,76 (3H, c), 5,97-5,98 (1H, д, $J=1,88$ Гц), 6,08-6,12 (3H, м), 7,42-7,44 (1H, д, $J=8,72$ Гц), 10,75 (1H, c);

Масс (m/z): 168,1 ($M+H$) $^+$.

Стадия (ii). Получение метил-4-ацетиламино-2-гидроксibenзоата



Уксусный ангидрид (Ac_2O) (66,50 мл, 0,704 моль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-амино-2-гидроксibenзоата (98 г, 0,586 моль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (980 мл) при 0°C . Затем реакционную массу медленно доводили до 10°C и перемешивали в течение

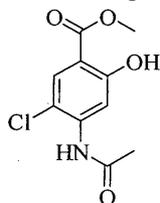
4 ч при этой же температуре, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу выливали в охлажденную воду (1000 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали и растворяли в этилацетате (EtOAc) (1000 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 88,8 г (выход: 72,4%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 2,03 (3H, с), 3,82 (3H, с), 7,00-7,03 (1H, дд, $J=8,68, 1,60$ Гц), 7,33-7,34 (1H, д, $J=1,72$ Гц), 7,66-7,68 (1H, д, $J=8,72$ Гц), 10,18 (1H, уш.с), 10,57 (1H, с);

Масс (m/z): 210,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия (iii). Получение метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-гидроксibenзоата



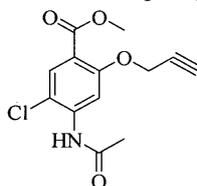
N-Хлорсукцинимид (NCS) (69 г, 0,509 моль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-ацетиламино-2-гидроксibenзоата (88,8 г, 0,424 моль, полученный на приведенной выше стадии) в 1,2-дихлорэтane (2 л) при КТ. Реакционную массу медленно нагревали до 80°C и дополнительно перемешивали в течение 4 ч при этой же температуре, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Полученную массу охлаждали до КТ и 1,2-дихлорэтane выпаривали. Остаток разбавляли водой (1 л) и полученное твердое вещество отфильтровывали. Полученное твердое вещество растворяли в ДХМ (2 л) и промывали насыщенным раствором соли (500 мл). Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 97 г (выход: 93,9%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 2,15 (3H, с), 3,84 (3H, с), 7,72 (1H, с), 7,76 (1H, с), 9,48 (1H, уш.с), 10,49 (1H, с);

Масс (m/z): 244,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 246,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия (iv). Получение метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-(пропаргилокси)бензоата



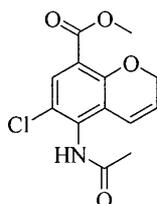
Пропаргилбромид (53,57 мл, 0,479 моль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-гидроксibenзоата (97 г, 0,399 моль, полученный на приведенной выше стадии) и карбоната калия (K_2CO_3) (110,17 г, 0,798 моль) в диметилформамиде (ДМФА) (1 л) при 0°C . Затем реакционной массе давали медленно подняться до КТ и дополнительно перемешивали в течение 28 ч при этой же температуре, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Полученную массу выливали в охлажденную воду (10 л) и перемешивали в течение 1 ч при КТ. Образовавшееся в результате твердое вещество отфильтровывали, промывали н-гексаном (3×500 мл) и растворяли в EtOAc (3 л). Органическую фазу промывали насыщенным раствором соли (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 99,6 г (выход: 88,64%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 2,15 (3H, с), 3,62 (1H, с), 3,77 (3H, с), 4,81-4,82 (2H, д), 7,75 (1H, с), 7,90 (1H, с), 9,60 (1H, с);

Масс (m/z): 282,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 284,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Стадия (v). Получение метил-5-ацетиламино-6-хлор-2H-хромен-8-карбоксилата



Перемешиваемый раствор метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-пропаргилоксибензоата (99 г, 0,509 моль, полученный на приведенной выше стадии) в диниле (495 мл) нагревали при 240°C в течение 4 ч. Процесс реакции отслеживали при помощи ТСХ. Реакционную массу охлаждали до 60°C , медленно выливали в н-гексан (3,5 л) и перемешивали в течение 1 ч. Полученное твердое вещество отфильтровывали, растворяли в ДХМ (2л) и промывали насыщенным раствором соли (500 мл). Органическую фазу сушили над

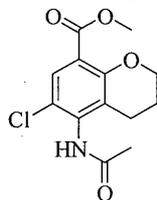
Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc:н-гексан (60:40), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 38,0 г (выход: 3 8,3%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 2,06 (3H, с), 3,77 (3H, с), 4,82-4,84 (2H, м), 6,01-6,06 (1H, м), 6,40-6,43 (1H, м), 7,57 (1H, с), 9,77 (1H, с);

Масс (m/z): 282,0 (M+H)⁺, 284,0 (M+H)⁺.

Стадия (vi). Получение метил-5-ацетиламино-6-хлор-2Н-хроман-8-карбоксилата



Газообразный водород пропускали через перемешиваемый раствор метил-5-ацетиламино-6-хлор-2Н-хромен-8-карбоксилата (38 г, 0,134 моль, полученный на приведенной выше стадии) и гидроксида палладия (19 г, 50% мас./мас.) в этаноле (540 мл) в течение 4 ч, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 34,7 г (выход: 90,69%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,85-1,88 (2H, м), 2,06 (3H, с), 2,56-2,61 (2H, м), 3,76 (3H, с), 4,13-4,15 (2H, м), 7,54 (1H, с), 9,65 (1H, с);

Масс (m/z): 284,1 (M+H)⁺, 286,1 (M+H)⁺.

Стадия (vii). Получение 5-амино-6-хлорхромен-8-карбоновой кислоты.

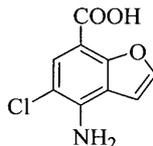
Метил-5-ацетиламино-6-хлор-2Н-хромен-8-карбоксилат (34,7 г, 0,122 моль, полученный на приведенной выше стадии) добавляли в 1,7н. раствор NaOH (861 мл) при КТ и перемешивали в течение 8 ч, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Полученную массу охлаждали до 0°C и подкисляли 5н. хлористоводородной кислотой до pH ~3. Полученное твердое вещество отфильтровывали, растворяли в смеси тетрагидрофуран (ТГФ):EtOAc (20:80, 1 л) и промывали насыщенным раствором соли (200 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 25 г (выход: 89,79%).

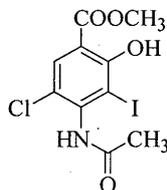
¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,88-1,97 (2H, м), 2,49-2,52 (2H, м), 4,07-4,10 (2H, м), 5,75 (2H, уш.с), 7,47 (1H, с), 11,75 (1H, уш.с);

Масс (m/z): 228,1 (M+H)⁺, 230,0 (M+H)⁺.

Получение 2. Получение 4-амино-5-хлорбензофуран-7-карбоновой кислоты



Стадия (i). Получение метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-гидрокси-3-йодбензоата



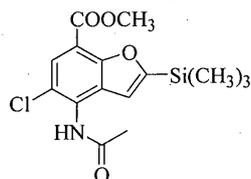
Бензилтриметиламмоний дихлоридат (17,33 г, 0,0498 моль) понемногу добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-гидроксибензоата (12,13 г, 0,0498 моль, полученный на приведенной выше стадии (iii) получения 1) и бикарбоната натрия (NaHCO₃) (10,46 г, 0,124 моль) в смеси ДХМ и MeOH (120 мл:50 мл) при КТ. Реакционную массу перемешивали в течение 18 ч и растворитель выпаривали в вакууме. Остаток выливали в охлажденную воду (500 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Полученное твердое вещество растворяли в хлороформе (500 мл) и промывали раствором метабисульфита натрия (3×250 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 15,8 г (выход: 85,8%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 2,05 (3H, с), 3,92 (3H, с), 7,78 (1H, с), 9,98 (1H, с), 11,29 (1H, уш.с);

Масс (m/z): 370,1 (M+H)⁺, 372,0 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-триметилсиланилбензофуран-7-карбоксилата



Раствор метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-гидрокси-3-йодбензоата (15,8 г, 0,0427 моль, полученный на приведенной выше стадии), триметилсилацетилен, йодида меди(I) и транс-бис-(трифенилфосфин)-палладий(II)хлорида в триэтиламин (ТЭА) и 1,4-диоксане (10 мл:80 мл) перемешивали в течение 6 ч при 70°C. Реакционную массу медленно охлаждали до КТ и растворитель концентрировали в вакууме, полученную в результате суспензию обрабатывали раствором 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (10,09 г, 0,0876 моль) в толуоле (100 мл). Реакционную массу кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч, охлаждали до КТ и разбавляли хлороформом (400 мл). Нерастворимые неорганические твердые вещества отделяли фильтрованием. Фильтрат промывали водой (250 мл). Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc:n-гексан (20:80), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 4,0 г (выход: 69%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 0,34 (9H, с), 2,14 (3H, с), 3,91 (3H, с), 7,06 (1H, с), 7,85 (1H, с), 10,12 (1H, с);

Масс (m/z): 340,3 (M+H)⁺, 342,2 (M+H)⁺.

Стадия (iii). Получение 4-амино-5-хлорбензофуран-7-карбоновой кислоты

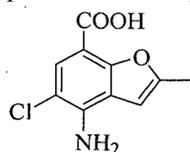
Гидроксид калия (2,3 г, 0,029 моль) понемногу добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-триметилсиланилбензофуран-7-карбоксилата (4,0 г, 0,011 моль, полученный на приведенной выше стадии) в смеси воды и 1,4-диоксана (20 мл:20 мл). Реакционную массу перемешивали в течение 18 ч при 70°C, охлаждали до КТ, разбавляли водой (100 мл) и промывали EtOAc (2×50 мл). Водный слой подкисляли 5N HCl (pH≈4), полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 1,65 г (выход: 66,7%).

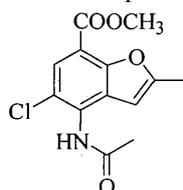
¹H-ЯМР (δ м.д.): 6,63 (2H, уш.с), 7,21-7,22 (1H, д, J=2,07 Гц), 7,63 (1H, с), 7,88-7,89 (1H, д, J=2,00 Гц);

Масс (m/z): 210,2 (M-H)⁺, 212,3 (M-H)⁺.

Получение 3. Получение 4-амино-5-хлор-2-метилбензофуран-7-карбоновой кислоты



Стадия (i). Получение метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-метилбензофуран-7-карбоксилата



Раствор метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-пропаргилоксибензоата (14,83 г, 0,052 моль) в N-метилпирролидине перемешивали в течение 5 ч при температуре кипячения с обратным холодильником, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Полученную массу охлаждали до КТ и выливали в охлажденную воду (150 мл). pH раствора доводили до ~9,5 при помощи бн. NaOH и продукт экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси MeOH:EtOAc (10:90), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 11,77 г (выход: 79,36%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 2,30 (3H, с), 2,51 (3H, с), 3,98 (3H, с), 6,45 (1H, с), 7,48 (1H, уш.с), 7,90 (1H, с);

Масс (m/z): 282,0 (M+H)⁺, 284,0 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение 4-амино-5-хлор-2-метилбензофуран-7-карбоновой кислоты

Гидроксид калия (3,2 г, 0,057 моль) понемногу добавляли к перемешиваемому раствору метил-4-ацетиламино-5-хлор-2-метилбензофуран-7-карбоксилата (4,0 г, 0,014 моль, полученный на приведенной выше стадии) в смеси воды и 1,4-диоксана (15 мл:15 мл) и реакционную массу нагревали до 85°C в течение 18 ч, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу разбавляли во-

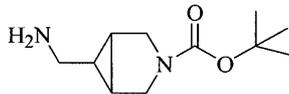
дой (50 мл) и промывали EtOAc (2×25 мл). Водную фазу подкисляли 5н. HCl (pH≈4) и полученные твердые вещества отфильтровывали и сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 2,93 г (выход: 91,56%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 2,38 (3H, с), 6,43 (2H, уш.с), 6,77 (1H, с), 7,52 (1H, с), 12,43 (1H, уш.с);

Масс (m/z): 226,2 (M+H)⁺, 228,0 (M+H)⁺.

Получение 4. Получение трет-бутил-6-аминометил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата



Стадия (i). Получение (3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил)метанола



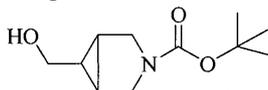
Газообразный водород пропускали через перемешиваемый раствор (3-бензил-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил)метанола (15,50 г, 0,076 моль) и гидроксида палладия (7,75 г, 50% мас./мас.) в MeOH (150 мл) в течение 6 ч, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 8,20 г (выход: 69%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 0,89-0,96 (1H, м), 1,35-1,42 (2H, м), 2,05-2,07 (2H, м), 2,85-2,88 (2H, м), 2,98-3,01 (2H, м), 3,50-3,52 (1H, м), 3,94-3,96 (1H, м);

Масс (m/z): 114,3 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение трет-бутил-6-гидроксиметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата



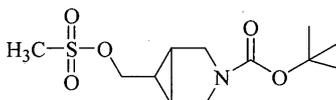
Ди-трет-бутилдикarbonат (16,96 г, 0,077 моль) добавляли в раствор (3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил)метанола (8,00 г, 0,07 моль, полученный на приведенной выше стадии) и ТЭА (11,40 г, 0,112 моль) в ДХМ (150 мл) при 10°C. Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч при 10°C, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу промывали охлажденной водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc:n-гексан (50:50), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 7,84 г (выход: 52%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 0,92-0,97 (1H, м), 1,33-1,36 (1H, м), 1,43 (9H, с), 1,55-1,60 (2H, м), 3,32-3,37 (2H, м), 3,43-3,48 (1H, м), 3,53-3,58 (2H, м), 3,61-3,64 (1H, м);

Масс (m/z): 214,2 (M+H)⁺.

Стадия (iii). Получение трет-бутил-6-метансульфонил оксиметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата

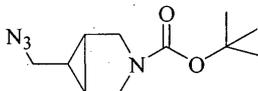


Раствор метансульфонилхлорида (4,42 г, 0,038 моль) в ДХМ (25 мл) добавляли в раствор трет-бутил-6-гидроксиметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (7,80 г, 0,036 моль, полученный на приведенной выше стадии) и ТЭА (5,58 г, 0,055 моль) в ДХМ (100 мл) при 0°C. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу промывали охлажденной водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 9,30 г (выход: 87%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,11-1,15 (1H, м), 1,40-1,42 (1H, м), 1,45 (9H, с), 3,05 (3H, с), 3,17-3,19 (1H, м), 3,37-3,41 (2H, м), 3,58-3,68 (2H, м), 4,09-4,18 (2H, м);

Стадия (iv). Получение трет-бутил-6-азидометил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата



Азид натрия (7,30 г, 0,112 моль) добавляли в раствор трет-бутил-6-метансульфонил оксиметил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (9,30 г, 0,039 моль, полученный на приведенной выше стадии) и карбоната калия (11,00 г, 0,079 моль) в ДМФА (100 мл) при 10°C. Затем реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ и выливали в охлажденную воду (200 мл). Продукт экстрагировали EtOAc (3×150 мл) и объединенную органическую фазу промывали охлажденной водой (150 мл), насыщенным

раствором соли (150 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 7 г (выход: 90%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 0,97-1,00 (1H, м), 1,45 (9H, с), 1,50-1,53 (2H, м), 3,10-3,15 (1H, м), 3,22-3,27 (1H, м), 3,35-3,39 (2H, м), 3,57-3,67 (2H, м).

Стадия (v). Получение трет-бутил-6-аминометил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата.

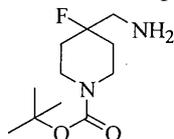
Раствор трет-бутил-6-азидометил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (1,50 г, 0,006 моль, полученный на приведенной выше стадии) в смеси ТГФ (30 мл) и воды (3 мл) обрабатывали трифенилфосфином (2,1 г, 0,008 моль). Реакционную массу перемешивали в течение 36 ч при КТ и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси ТЭА:МеОН:ДХМ (2:8:90), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 1,20 г (выход: 90%).

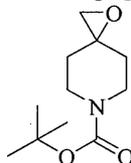
^1H -ЯМР (δ м.д.): 0,66-0,70 (1H, м), 0,95-0,99 (1H, т), 1,17-1,19 (1H, м), 1,33 (9H, с), 1,53-1,55 (2H, м), 2,67-2,69 (2H, м), 3,36-3,41 (2H, м), 7,73 (2H, уш.с);

Масс (m/z): 213,3 (M+H) $^+$.

Получение 5. Получение трет-бутил-4-аминометил-4-фторпиперидин-1-карбоксилата



Стадия (i). Получение трет-бутил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата



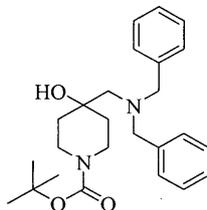
Триметилсульфониййодид (13,3 г, 0,06 моль) добавляли к перемешиваемому раствору гидрида натрия (60% дисперсия в масле, 3,0 г, 0,126 моль) в ТГФ (150 мл) при 10°C. Температуру реакционной массы медленно повышали до КТ и дополнительно перемешивали в течение 2 ч при этой же температуре. Реакционную массу затем охлаждали до 10°C и добавляли раствор N-вос пиперидин-4-она (10 г, 0,05 моль) в ТГФ (50 мл) при этой же температуре. Затем температуру реакционной массы медленно повышали до КТ, перемешивали в течение 3 ч при этой же температуре и гасили выливанием в охлажденную воду (300 мл) и полученное соединение экстрагировали ДХМ (3×150 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (100 мл), насыщенным раствором соли (100 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc:n-гексан (15:85), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 7,1 г (выход: 66%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,47 (9H, с), 1,59-1,62 (2H, м), 1,76-1,83 (2H, м), 2,69 (2H, с), 3,39-3,45 (2H, м), 3,70-3,73 (2H, м);

Масс (m/z): 214,3 (M+H) $^+$.

Стадия (ii). Получение трет-бутил-4-[(N,N-дибензиламино)метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



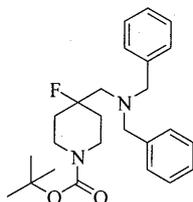
Дибензиламин (7,98 г, 0,04 моль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (7,86 г, 0,036 моль, полученный на приведенной выше стадии) и ТЭА (11,19 г, 0,118 моль) в МеОН (100 мл) при КТ. Температуру реакционной массы медленно повышали до 75°C и дополнительно перемешивали в течение 38 ч при этой же температуре. После завершения реакции реакционную массу концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc:n-гексан (15:85), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 7,1 г (выход: 46%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,43 (9H, c), 1,89-1,94 (2H, м), 2,14-2,19 (1H, м), 2,55-2,60 (2H, м), 2,92 (1H, c), 3,03-3,09 (2H, м), 3,43-3,45 (1H, м), 3,64-3,67 (4H, м), 3,69-3,84 (2H, м), 7,16-7,35 (10H, м);

Масс (m/z): 411,3 ($M+H$) $^+$.

Стадия (iii). Получение трет-бутил-4-[(N,N-добензиламино)метил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата



Трифторид диэтиламиносеры (DAST) (3,3 г, 0,02 моль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил-4-[(N,N-добензиламино)метил]-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (7 г, 0,017 моль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (70 мл) при -40°C . Затем температуру реакционной массы медленно повышали до КТ и перемешивали в течение ночи при этой же температуре. Реакционную массу гасили в охлажденной воде (100 мл). pH полученной массы доводили до $\sim 9,5$ с использованием водного аммиака и полученное соединение экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (75 мл), насыщенным раствором соли (75 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc:n-гексан (5:95), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 4,35 г (выход: 61%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,45 (9H, c), 1,89-1,94 (2H, м), 2,14-2,19 (1H, м), 2,55-2,60 (2H, м), 3,03-3,09 (2H, м), 3,43-3,45 (1H, м), 3,64-3,67 (4H, м), 3,69-3,84 (2H, м), 7,16-7,35 (10H, м);

Масс (m/z): 413,3 ($M+H$) $^+$.

Стадия (iv). Получение трет-бутил-4-аминометил-4-фторпиперидин-1-карбоксилата.

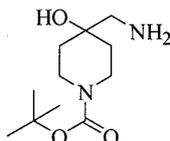
Газообразный водород пропускали через перемешиваемый раствор трет-бутил-4-[(N,N-добензиламино)метил]-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,37 г, 3,28 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) и гидроксида палладия (1,37 г, 50% мас./мас.) в MeOH (30 мл) в течение 8 ч. Процесс реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную массу фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,66 г (выход: 85%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,38 (9H, c), 1,44-1,71 (6H, м), 2,60-2,64 (2H, м), 2,95-3,04 (2H, м), 3,73-3,76 (2H, м);

Масс (m/z): 233,2 ($M+H$) $^+$.

Получение 6. Получение трет-бутил-4-аминометил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата



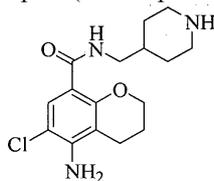
трет-Бутил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат (0,5 г, 2,34 ммоль, полученный на стадии (i) получения 5) добавляли в метанольный раствор аммиака (20 мл, 14,83% мас./об.) при КТ. Затем реакционную массу перемешивали в течение 40 ч при КТ в закрытом сосуде. Реакционную массу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,41 г (выход: 76%).

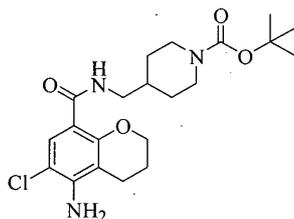
$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,35-1,69 (16H, м), 2,61-2,69 (2H, м), 3,10-3,20 (2H, м), 3,81-3,90 (2H, м);

Масс (m/z): 231,3 ($M+H$) $^+$.

Получение 7. Получение 5-амино-6-хлор-N-(4-пиперидинилметил)хроман-8-карбоксамида



Стадия (i). Получение 5-амино-6-хлор-N-{{1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинил}метил}-хроман-8-карбоксамида



Раствор 5-амино-6-хлор-хроман-8-карбоновой кислоты (0,40 г, 1,758 ммоль, полученная в получении 1) и карбонилдиимидазола (CDI) (0,427 г, 2,637 ммоль) в ДХМ (15 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ и добавляли раствор трет-бутил-4-аминометилпиперидин-1-карбоксилата (0,45 г, 2,109 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную массу перемешивали в течение ночи (12 ч) при КТ в атмосфере азота и промывали охлажденной водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc :н-гексан (80:20), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,595 г (выход: 79,9%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,21-1,29 (4H, м), 1,34 (9H, с), 1,51-1,70 (3H, м), 1,86-1,95 (2H, м), 2,41-2,46 (2H, м), 3,09-3,12 (2H, м), 3,86-3,92 (2H, м), 4,15-4,17 (2H, м), 5,55 (2H, уш.с), 7,53 (1H, с), 7,91-7,94 (1H, т);

Масс (m/z): 424,2 (M+H)⁺, 426,3 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение 5-амино-6-хлор-N-(4-пиперидинилметил)хроман-8-карбоксамида.

Этанольный раствор хлористого водорода (23% мас./мас., 0,508 г, 13,93 ммоль) добавляли в раствор 5-амино-6-хлор-N-{{1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамида (0,59 г, 1,393 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (20 мл) при 10°C. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную массу концентрировали и полученную суспензию растворяли в охлажденной воде (15 мл). pH доводили до ~9,5 с использованием водного раствора аммиака и продукт экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,425 г (выход: 95%).

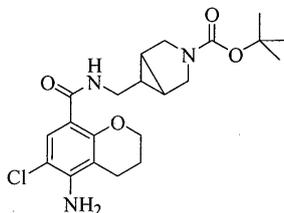
^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,20-1,30 (4H, м), 1,55-1,62 (3H, м), 1,91-1,98 (2H, м), 2,41-2,46 (3H, м), 2,91-2,99 (2H, м), 3,08-3,11 (2H, м), 4,15-4,17 (2H, м), 5,55 (2H, уш.с), 7,54 (1H, с), 7,90-7,93 (1H, т);

Масс (m/z): 324,2 (M+H)⁺, 326,3 (M+H)⁺.

Получение 8. Получение 5-амино-6-хлор-N-{{3-азабисцикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида



Стадия (i). Получение 5-амино-6-хлор-N-{{3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабисцикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида



Раствор 5-амино-6-хлорхроман-8-карбоновой кислоты (2,80 г, 0,012 моль, полученной в получении 1) и CDI (2,79 г, 0,017 моль) в ДХМ (280 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ. Добавляли раствор трет-бутил-6-аминометил-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (3,13 г, 0,013 моль, полученный в получении 4) в ДХМ (30 мл) при КТ. Реакционную массу перемешивали в течение ночи (12 ч) при КТ. Реакционную массу промывали охлажденной водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc :н-гексан (30:70), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 3,68 г (выход: 71,04%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,34 (9H, c), 1,43-1,55 (2H, м), 1,94-1,97 (2H, м), 2,44-2,49 (3H, м), 3,14-3,38 (6H, м), 4,18-4,21 (2H, м), 5,59 (2H, уш.с), 7,57 (1H, c), 8,02-8,05 (1H, т);

Масс (m/z): 422,2 (M+H)⁺, 424,2 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение 5-амино-6-хлор-N-{{3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамид.

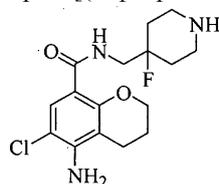
Этанольный раствор хлористого водорода (37% мас./мас., 3,18 г, 87,12 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-амино-6-хлор-N-{{3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамид (3,68 г, 8,73 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (35 мл) при 10°C. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную массу концентрировали и полученную суспензию растворяли в воде (45 мл), pH доводили до ~9,5 с использованием водного раствора аммиака и экстрагировали ДХМ (3×25 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (25 мл), насыщенным раствором соли (25 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 2,7 г (выход: 96,42%).

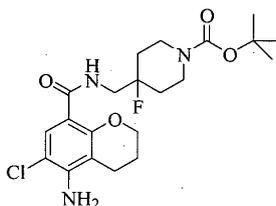
¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,22-1,30 (3H, м), 1,94-1,98 (2H, м), 2,43-2,79 (6H, м), 3,12-3,15 (2H, м), 3,30-3,35 (1H, м), 4,18-4,21 (2H, м), 5,60 (2H, уш.с), 7,59 (1H, c), 7,95-7,98 (1H, т);

Масс (m/z): 322,3 (M+H)⁺, 324,3 (M+H)⁺.

Получение 9. Получение 5-амино-6-хлор-N-[(4-фтор-4-пиперидинил)метил]хроман-8-карбоксамид



Стадия (i). Получение 5-амино-6-хлор-N-{{4-фтор-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамид



Раствор 5-амино-6-хлор-хроман-8-карбоновой кислоты (2 г, 87,91 ммоль, полученная в получении 1) и CDI (2,13 г, 13,18 ммоль) в ДХМ (100 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ. Затем добавляли раствор трет-бутил-4-аминометил-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (2,44 г, 10,51 ммоль, полученный в получении 5) в ДХМ (20 мл). Реакционную массу перемешивали в течение ночи (12 ч) при КТ в атмосфере азота. После завершения реакции реакцию массу промывали охлажденной водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc:n-гексан (30:70), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,73 г (выход: 47,16%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,35 (9H, c), 1,49-1,66 (4H, м), 1,91-1,95 (2H, м), 2,42-2,46 (2H, м), 2,95-2,97 (2H, м), 3,46-3,53 (2H, м), 3,70-3,73 (2H, м), 4,16-4,18 (2H, м), 5,62 (2H, уш.с), 7,56 (1H, c), 7,99-8,02 (1H, т);

Масс (m/z): 442,3 (M+H)⁺, 444,2 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение 5-амино-6-хлор-N-[(4-фтор-4-пиперидинил)метил]хроман-8-карбоксамид.

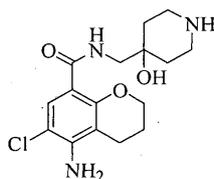
Этанольный раствор хлористого водорода (20% мас./мас., 1,51 г, 414,5 ммоль) добавляли в раствор 5-амино-6-хлор-N-[[4-фтор-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинил]метил}хроман-8-карбоксамид (1,83 г, 41,44 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (30 мл) при 10°C. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу концентрировали и полученную суспензию растворяли в охлажденной воде (35 мл). pH доводили до ~9,5 с использованием водного раствора аммиака и продукт экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 1,40 г (выход: 99%).

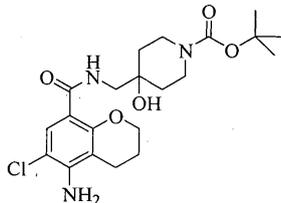
¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,56-1,70 (4H, м), 1,94-1,97 (2H, м), 2,42-2,49 (3H, м), 2,65-2,73 (4H, м), 3,45-3,53 (2H, м), 4,19-4,21 (2H, м), 5,64 (2H, уш.с), 7,61 (1H, c), 7,98-8,01 (1H, т);

Масс (m/z): 342,3 (M+H)⁺, 344,2 (M+H)⁺.

Получение 10. Получение 5-амино-6-хлор-N-[(4-гидрокси-4-пиперидинил)метил]хроман-8-карбоксамида



Стадия (i). Получение 5-амино-6-хлор-N-[[4-гидрокси-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинил]метил]хроман-8-карбоксамида



Раствор 5-амино-6-хлорхроман-8-карбоновой кислоты (0,200 г, 0,878 ммоль, полученная в получении 1) и карбонилдиимдазола (CDI) (0,170 г, 1,054 ммоль) в ДХМ (6 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ. Затем добавляли раствор трет-бутил-4-аминометил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (0,222 г, 0,967 ммоль) в ДХМ (4 мл). Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ в атмосфере азота. Реакционную массу промывали охлажденной водой (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc:n-гексан (30:70), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,266 г (выход: 69%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,24-1,32 (4H, м), 1,36 (9H, с), 1,54-1,70 (2H, м), 1,87-1,95 (2H, м), 2,41-2,46 (2H, м), 3,09-3,13 (2H, м), 3,34-3,36 (2H, д), 3,86-3,94 (2H, м), 4,80 (1H, с), 5,56 (2H, уш.с), 7,54 (1H, с), 7,92-7,94 (1H, т);

Масс (m/z): 440,1 (M+H)⁺, 442,3(M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение 5-амино-6-хлор-N-[(4-гидрокси-4-пиперидинил)метил]хроман-8-карбоксамида.

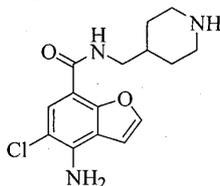
Этанольный раствор хлористого водорода (30% мас./мас., 0,110 г, 3,026 ммоль) добавляли в раствор 5-амино-6-хлор-N-[[4-гидрокси-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинил]метил]хроман-8-карбоксамида (0,266 г, 0,605 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (10 мл) при 10°C и реакционную массу перемешивали в течение 2 ч при КТ. Реакционную массу концентрировали и полученную суспензию растворяли в охлажденной воде (15 мл). pH довели до ~9,5 с использованием водного аммиака и продукт экстрагировали дихлорметаном (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,178 г (выход: 87%).

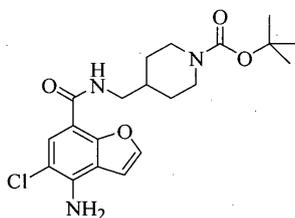
¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,26-1,34 (4H, м), 1,57-1,69 (2H, м), 1,90-1,99 (2H, м), 2,45-2,52 (2H, м), 3,08-3,11 (3H, м), 3,38-3,41 (2H, д), 3,88-3,98 (2H, м), 4,75 (1H, с), 5,65 (2H, уш.с), 7,58 (1H, с), 7,95-7,97 (1H, т);

Масс (m/z): 340,1 (M+H)⁺, 342,4 (M+H)⁺.

Получение 11. Получение 4-амино-5-хлор-N-(4-пиперидинилметил)бензофуран-7-карбоксамида



Стадия (i). Получение 4-амино-5-хлор-N-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]-бензофуран-7-карбоксамида



Раствор 4-амино-5-хлорбензофуран-7-карбоновой кислоты (0,50 г, 2,362 ммоль, полученная в получении 2) и CDI (0,421 г, 2,599 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ. Добавляли раствор трет-бутил-4-аминометилпиперидин-1-карбоксилата (0,658 г, 3,071 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную массу перемешивали в течение ночи (12 ч) при КТ в атмосфере азота. После завершения реакции реакционную массу промывали охлажденной водой (20 мл), насыщенным раствором соли (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc :*n*-гексан (50:50), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,611 г (выход: 64,3%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 0,98-1,07 (2H, м), 1,37 (9H, с), 1,63-1,66 (2H, м), 1,71-1,75 (1H, м), 2,66-2,78 (2H, м), 3,18-3,21 (2H, м), 3,90-3,93 (2H, м), 6,41 (2H, уш.с), 7,24-7,25 (1H, д, $J=1,96$ Гц), 7,58 (1H, с), 7,79-7,82 (1H, т), 7,91 (1H, д, $J=2,00$ Гц);

Масс (m/z): 408,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 410,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия (ii). Получение 4-амино-4-хлор-N-(4-пиперидинилметил)бензофуран-7-карбоксамид.

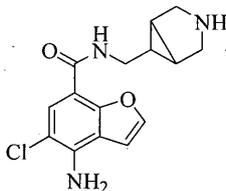
Этанольный раствор хлористого водорода (23% мас./мас., 0,273 г, 7,49 ммоль) добавляли в раствор 4-амино-5-хлор-N-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]бензофуран-7-карбоксамид (0,611 г, 1,498 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (20 мл) при 10°C. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ, концентрировали и суспензию растворяли в охлажденной воде (15 мл). pH довели до ~9,5 с использованием водного аммиака, и продукт экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,415 г (выход: 90%).

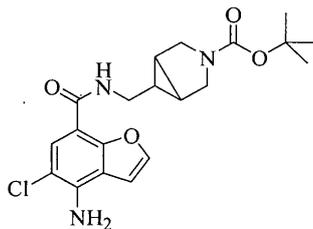
^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,02-1,13 (2H, м), 1,60-1,66 (3H, м), 2,42-2,48 (2H, м), 2,86-2,96 (3H, м), 3,16-3,19 (2H, м), 6,41 (2H, уш.с), 7,25 (1H, д, $J=1,77$ Гц), 7,58 (1H, с), 7,74-7,77 (1H, т), 7,92 (1H, д, $J=1,64$ Гц);

Масс (m/z): 308,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 310,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Получение 12. Получение 4-амино-5-хлор-N-{[3-азабиицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}бензофуран-7-карбоксамид



Стадия (i). Получение 4-амино-5-хлор-N-{[3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабиицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}бензофуран-7-карбоксамид



Раствор 4-амино-5-хлорбензофуран-7-карбоновой кислоты (0,095 г, 0,448 ммоль, полученная в получении 2) и CDI (0,080 г, 0,493 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) перемешивали в течение 1 ч при КТ. Затем добавляли раствор трет-бутил-6-аминометил-3-азабиицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (0,095 г, 0,448 ммоль, полученный в получении 4) в сухом ТГФ (2 мл) при КТ. Реакционную массу перемешивали в течение ночи (12 ч) при КТ в атмосфере азота. После завершения реакции (ТСХ) реакционную массу концентрировали, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали охлажденной водой (15 мл), насыщенным раствором соли (15 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc :*n*-гексан (30:70), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,131 г (выход: 72%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 0,77-0,81 (1H, м), 1,18-1,19 (2H, м), 1,32 (9H, с), 3,18-3,21 (2H, м), 3,35-3,38 (2H, м), 6,40 (2H, уш.с), 7,22-7,23 (1H, д, $J=2,10$ Гц), 7,57 (1H, с), 7,85-7,88 (1H, т), 7,89-7,90 (1H, д, $J=2,12$ Гц);

Масс (m/z): 406,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 408,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Стадия (ii). Получение 4-амино-5-хлор-N-{[3-азабиицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}бензофуран-7-карбоксамид.

Этанольный раствор хлористого водорода (23% мас./мас., 0,053 г, 1,462 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-амино-5-хлор-N-{[3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабиицикло[3.1.0]гекс-6-

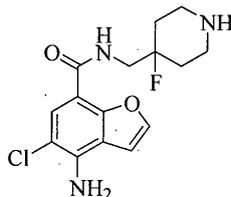
ил]метил}бензофуран-7-карбоксамид (0,118 г, 0,292 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в этаноле (5 мл) при 10°C. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную массу концентрировали, полученную суспензию растворяли в воде (15 мл). pH доводили до ~9,5 с использованием водного раствора NH₃ и продукт экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,075 г (выход: 84%).

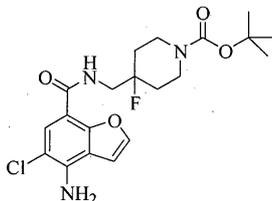
¹H-ЯМР (δ м.д.): 0,98-1,03 (1H, м), 1,27-1,29 (2H, м), 1,46-1,49 (1H, м), 2,91-2,94 (2H, м), 3,03-3,06 (2H, м), 3,47-3,51 (2H, м), 6,42 (2H, уш.с), 7,25-7,26 (1H, д, J=2,10 Гц), 7,59 (1H, с), 7,86-8,88 (1H, т), 7,91-7,92 (1H, д, J=2,12 Гц);

Масс (m/z): 306,2 (M+H)⁺, 308,4 (M+H)⁺.

Получение 13. Получение 4-амино-5-хлор-N-(4-фтор-4-пиперидинилметил)бензофуран-7-карбоксамид



Стадия (i). Получение 4-амино-5-хлор-N-[4-фтор-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]-бензофуран-7-карбоксамид



В раствор 4-амино-5-хлорбензофуран-7-карбоновой кислоты (18,3 г, 0,0866 моль, полученная в получении 2) в ДМФА (350 мл) при КТ добавляли CDI (17,8 г, 0,109 моль) и перемешивали в течение 8 ч. ТСХ показала отсутствие кислоты. Раствор трет-бутил-4-аминометил-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (24,5 г, 0,105 моль, полученный в получении 5) в ДМФА (50 мл) по каплям добавляли в реакционную массу. Реакционную массу дополнительно перемешивали в течение 18 ч при КТ в атмосфере азота и выливали 1800 мл охлажденной льдом воды при перемешивании и дополнительно перемешивали в течение 40 мин. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением неочищенного соединения (41,2 г), которое затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc:н-гексан (45:55), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 29,8 г (выход: 81%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,37 (9H, с), 1,53-1,77 (4H, м), 2,99 (2H, уш.с), 3,55-3,62 (2H, dd), 3,73-3,77 (2H, д), 6,49 (2H, с), 7,26 (1H, д), 7,62 (1H, с), 7,80-7,83 (1H, т), 7,94 (1H, д);

Масс (m/z): 426,3 (M+H)⁺, 428,3 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение 4-амино-5-хлор-N-(4-фтор-4-пиперидинилметил)бензофуран-7-карбоксамид.

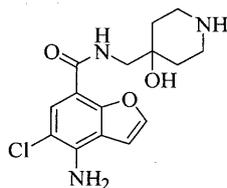
Этанольный раствор хлористого водорода (23% мас./мас., 0,541 моль) добавляли в раствор 4-амино-5-хлор-N-[4-фтор-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]бензофуран-7-карбоксамид (28,8 г, 0,0676 моль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (600 мл) при 10°C. Полученный прозрачный раствор дополнительно перемешивали в течение 18 ч при КТ в атмосфере азота, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Полученную массу концентрировали, куда добавляли 400 мл охлажденной льдом воды и подщелачивали до pH ~11 водным аммиаком при 10°C, и продукт экстрагировали ДХМ (3×250 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (500 мл), насыщенным раствором соли (500 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 19,5 г (выход: 89%).

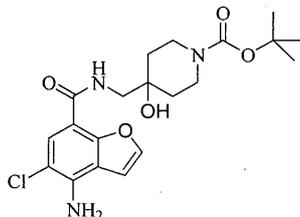
¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,48-1,67 (4H, м), 2,01-2,04 (1H, уш.с), 2,63-2,74 (4H, м), 3,52-3,58 (2H, dd), 6,49 (2H, с), 7,26-7,27 (1H, д, J=2 Гц), 7,63 (1H, с), 7,72-7,75 (1H, т), 7,95 (1H, д, J=2 Гц);

Масс (m/z): 326,1 (M+H)⁺, 328,2 (M+H)⁺.

Получение 14. Получение 4-амино-5-хлор-N-(4-гидрокси-4-пиперидинилметил)бензофуран-7-карбоксамида



Стадия (i). Получение 4-амино-5-хлор-N-[4-гидрокси-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]бензофуран-7-карбоксамида



Раствор 4-амино-5-хлорбензофуран-7-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,236 ммоль, полученная в получении 2) и CDI (0,042 г, 0,259 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ. Затем добавляли раствор трет-бутил-4-аминометил-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбоксилата (0,081 г, 0,354 ммоль, полученный в получении 6) в ДХМ (2 мл). Реакционную массу перемешивали в течение ночи (12 ч) при КТ в атмосфере азота, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу промывали охлажденной водой (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе, с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc :*n*-гексан (70:30), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,064 г (выход: 64%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,14-1,28 (2H, м), 1,36 (9H, с), 1,40-1,46 (2H, м), 3,08-3,11 (2H, м), 3,34-3,36 (2H, д), 3,59-3,62 (2H, м), 4,79 (1H, с), 6,47 (2H, уш.с), 7,2 (1H, д, $J=1,95$ Гц), 7,64 (1H, с), 7,66-7,69 (1H, т), 7,95 (1H, д, $J=1,83$ Гц);

Масс (m/z): 424,2 ($M+H$) $^+$, 426,3 ($M+H$) $^+$.

Стадия (ii). Получение 4-амино-5-хлор-N-(4-гидрокси-4-пиперидинилметил)бензофуран-7-карбоксамида.

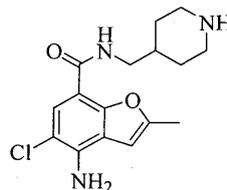
Этанольный раствор хлористого водорода (30% мас./мас., 0,027 г, 0,755 ммоль) добавляли в раствор 4-амино-5-хлор-N-[4-гидрокси-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]бензофуран-7-карбоксамида (0,064 г, 0,151 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (10 мл) при 10°C. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ. Реакционную массу концентрировали и полученную суспензию растворяли в охлажденной воде (15 мл). pH довели до ~9,5 с использованием водного аммиака и экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,040 г (выход: 83%).

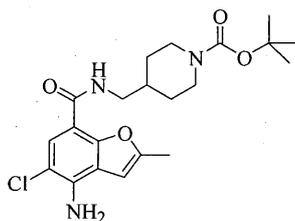
^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,66-1,69 (4H, м), 2,86-3,04 (4H, м), 3,49-3,53 (2H, м), 7,11 (1H, д, $J=2,02$ Гц), 7,80 (2H, м);

Масс (m/z): 324,2 ($M+H$) $^+$, 326,2 ($M+H$) $^+$.

Получение 15. Получение 4-амино-5-хлор-2-метил-N-(4-пиперидинилметил)бензофуран-7-карбоксамида



Стадия (i). Получение 4-амино-5-хлор-2-метил-N-[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]бензофуран-7-карбоксамида



Раствор 4-амино-5-хлор-2-метилбензофуран-7-карбоновой кислоты (0,300 г, 1,330 ммоль, полученная в получении 3) и CDI (0,323 г, 1,995 ммоль) в ДХМ (6 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ и добавляли раствор трет-бутил-4-аминометилпиперидин-1-карбоксилата (0,341 г, 1,596 ммоль) в ДХМ (4 мл). Реакционную массу перемешивали в течение ночи (12 ч) при КТ в атмосфере азота и промывали охлажденной водой (20 мл) и насыщенным раствором соли (20 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc :*n*-гексан (50:50), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,560 г (выход: 100%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,19-1,29 (2H, м), 1,45 (9H, с), 1,75-1,78 (2H, м), 1,82-1,87 (1H, м), 2,50 (3H, с), 2,61-2,71 (2H, м), 2,43-2,48 (2H, м), 4,09-4,15 (2H, м), 4,52 (2H, уш.с), 6,37 (1H, с), 7,29-7,31 (1H, т), 7,95 (1H, с);

Масс (m/z): 422,3 (M+H)⁺, 424,3 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение 4-амино-5-хлор-2-метил-N-(4-пиперидинилметил)бензофуран-7-карбоксамида.

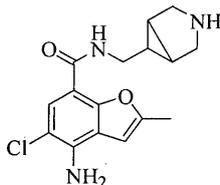
Этанольный раствор хлористого водорода (23% мас./мас., 0,259 г, 7,11 ммоль) добавляли в раствор 4-амино-5-хлор-2-метил-N-[[1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]бензофуран-7-карбоксамида (0,60 г, 1,423 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (20 мл) при 10°C. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ и растворяли в охлажденной воде (15 мл). pH довели до ~9,5 с использованием водного раствора аммиака и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,450 г (выход: 98%).

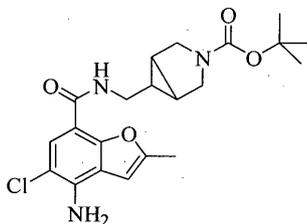
^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,02-1,13 (2H, м), 1,60-1,66 (3H, м), 2,42-2,48 (2H, м), 2,54 (3H, с), 2,86-2,96 (3H, м), 3,16-3,19 (2H, м), 4,54 (2H, уш.с), 6,41 (1H, с), 7,31-7,33 (1H, т), 7,96 (1H, с);

Масс (m/z): 322,4 (M+H)⁺, 324,4 (M+H)⁺.

Получение 16. Получение 4-амино-5-хлор-2-метил-N-[(3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил)метил]бензофуран-7-карбоксамида



Стадия (i). Получение 4-амино-5-хлор-2-метил-N-[[3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил]бензофуран-7-карбоксамида



Раствор 4-амино-5-хлор-2-метилбензофуран-7-карбоновой кислоты (0,101 г, 0,447 ммоль, полученная в получении 3) и CDI (0,080 г, 0,492 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) перемешивали в течение 1 ч при КТ. Затем при КТ добавляли раствор трет-бутил-6-аминометил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (0,095 г, 0,447 ммоль, полученный в получении 4) в ДХМ (2 мл). Реакционную массу перемешивали в течение ночи (12 ч) при КТ в атмосфере азота, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу концентрировали и разбавляли EtOAc (50 мл), промывали охлажденной водой (15 мл) и насыщенным раствором соли (15 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-

хроматографией с использованием смеси EtOAc:n-гексан (30:70), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,151 г (выход: 80%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 0,97-1,00 (1H, м), 1,42 (9H, с), 1,55-1,58 (4H, м), 2,52 (3H, с), 3,33-3,38 (2H, м), 3,51-3,64 (2H, м), (2H, уш.с), 6,37 (1H, с), 7,31-7,34 (1H, т), 7,95 (1H, с);

Масс (m/z): 420,2 ($M+H$) $^+$, 422,3 ($M+H$) $^+$.

Стадия (ii). Получение 4-амино-5-хлор-2-метил-N-[(3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил)метил]бензофуран-7-карбоксамид.

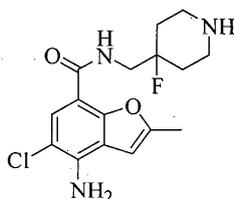
Этанольный раствор хлористого водорода (23% мас./мас., 0,065 г, 1,798 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-амино-5-хлор-2-метил-N-{[3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}бензофуран-7-карбоксамид (0,151 г, 0,359 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в этаноле (15 мл) при 10°C. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу концентрировали и полученную суспензию растворяли в воде (15 мл). рН доводили до ~9,5 с использованием водного раствора аммиака и продукт экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,089 г (выход: 77%).

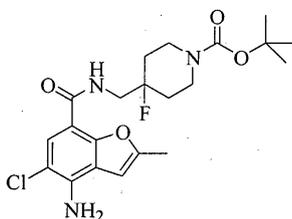
$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 0,98-1,03 (1H, м), 1,27-1,29 (2H, м), 1,46-1,49 (1H, м), 2,55 (3H, с), 2,91-2,94 (2H, м), 3,03-3,06 (2H, м), 3,47-3,51 (2H, м), 4,55 (2H, уш.с), 6,41 (1H, с), 7,34-7,35 (1H, т), 8,00 (1H, с);

Масс (m/z): 320,2 ($M+H$) $^+$, 322,2 ($M+H$) $^+$.

Получение 17. Получение 4-амино-5-хлор-2-метил-N-(4-фтор-4-пиперидинилметил)бензофуран-7-карбоксамид



Стадия (i). Получение 4-амино-5-хлор-2-метил-N-[4-фтор-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]бензофуран-7-карбоксамид



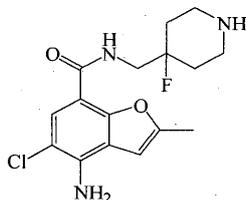
Раствор 4-амино-5-хлор-2-метилбензофуран-7-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,443 ммоль, полученная в получении 3) и CDI (0,079 г, 0,487 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ. Затем добавляли раствор трет-бутил-4-аминометил-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (0,123 г, 0,532 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (2 мл). Реакционную массу перемешивали в течение ночи (12 ч) при КТ в атмосфере азота, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу промывали охлажденной водой (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc:n-гексан (30:70), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,188 г (выход: 97%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 0,86-0,93 (2H, м), 1,45 (9H, с), 1,59-1,74 (2H, м), 1,87-1,90 (2H, м), 2,23-2,29 (2H, м), 2,51 (3H, с), 3,11-3,16 (2H, м), 4,54 (2H, уш.с), 6,37 (1H, с), 7,50-7,52 (1H, т), 7,96 (1H, с);

Масс (m/z): 440,2 ($M+H$) $^+$, 442,3 ($M+H$) $^+$.

Стадия (ii). Получение 4-амино-5-хлор-2-метил-N-(4-фтор-4-пиперидинилметил)бензофуран-7-карбоксамид



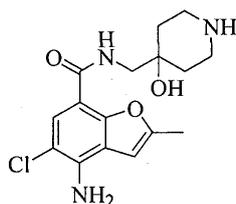
Этанольный раствор хлористого водорода (23% мас./мас., 0,074 г, 2,047 ммоль) добавляли в раствор 4-амино-5-хлор-2-метил-N-[4-фтор-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]бензофуран-7-карбоксамида (0,180 г, 0,409 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в этаноле (10 мл) при 10°C. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу концентрировали и полученную суспензию растворяли в охлажденной воде (15 мл). pH доводили до ~9,5 с использованием водного раствора NH₃ и полученный продукт экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,140 г (выход: 100%).

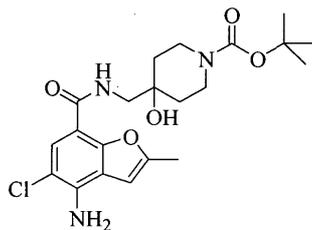
¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,09-1,15 (2H, м), 1,64-1,70 (2H, м), 1,98-2,21 (3H, м), 2,43 (3H, с), 2,67-2,79 (2H, м), 3,52-3,58 (2H, м), 6,33 (2H, уш.с), 6,85 (1H, с), 7,54 (1H, с), 7,73-7,74 (1H, т);

Масс (m/z): 340,2 (M+H)⁺, 342,2 (M+H)⁺.

Получение 18. Получение 4-амино-5-хлор-2-метил-N-(4-гидрокси-4-пиперидинилметил)-бензофуран-7-карбоксамида



Стадия (i). Получение 4-амино-5-Хлор-2-метил-N-[4-гидрокси-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]бензофуран-7-карбоксамида



Раствор 4-амино-5-хлор-2-метилбензофуран-7-карбоновой кислоты (0,100 г, 0,443 ммоль, полученная в получении 3) и CDI (0,093 г, 0,576 ммоль) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ и добавляли раствор трет-бутил-4-аминометил-4-гидрокси-4-пиперидин-1-карбоксилата (0,112 г, 0,487 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную массу перемешивали в течение ночи (12 ч) при КТ в атмосфере азота и промывали охлажденной водой (10 мл), насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси EtOAc:н-гексан (80:20), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,184 г (выход: 95%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,35 (9H, с), 1,39-1,51 (4H, м), 2,43 (3H, с), 3,08-3,10 (2H, м), 3,33-3,35 (2H, м), 3,60-3,63 (2H, м), 4,80 (1H, с), 6,31 (2H, уш.с), 6,85 (1H, с), 7,54 (1H, с), 7,67-7,70 (1H, т);

Масс (m/z): 438,4 (M+H)⁺, 440,1 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение 4-амино-5-хлор-2-метил-N-(4-гидрокси-4-пиперидинилметил)бензофуран-7-карбоксамида.

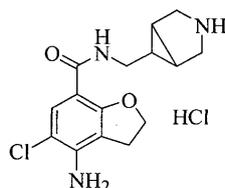
Этанольный раствор хлористого водорода (30% мас./мас., 0,075 г, 2,05 ммоль) добавляли в раствор 4-амино-5-хлор-2-метил-N-[4-гидрокси-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-пиперидинилметил]бензофуран-7-карбоксамида (0,180 г, 0,411 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (5 мл) при 10°C. Реакционную массу перемешивали в течение 2 ч при КТ, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу концентрировали и полученную суспензию растворяли в охлажденной воде (15 мл). pH доводили до ~9,5 с использованием водного раствора NH₃ и полученный продукт экстрагировали ДХМ (3×10 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,134 г (выход: 97%).

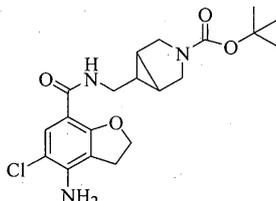
¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,60-1,77 (4H, м), 2,44 (3H, с), 2,49 (2H, с), 2,96-3,10 (5H, м), 5,18 (1H, с), 6,35 (2H, уш.с), 6,88 (1H, с), 7,56 (1H, с), 7,77-7,80 (1H, т);

Масс (m/z): 338,1 (M+H)⁺, 340,4 (M+H)⁺.

Получение 19. Получение гидрохлорида 4-амино-5-хлор-N-{{[3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид}



Стадия (i). Получение 5-амино-6-Хлор-N-{{[1-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид}



К перемешиваемому раствору 4-амино-5-хлор-2,3-дигидробензофуран-7-карбоновой кислоты (1,22 г, 5,71 ммоль, полученной по методике, приведенной в Chem. Pharm. Bull. 1998, 46(1), 42-52) в смеси ДХМ (11,4 мл) и ДМФА (2,0 мл) при охлаждении при 0°C добавляли диизопропилэтиламин (1,48 мл, 8,56 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин добавляли раствор трет-бутил-6-аминометил-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (1,27 г, 5,99 ммоль, полученный в получении 4) в ДХМ (11,4 мл) с последующим добавлением ТВТУ (2,01 г, 6,28 ммоль). После перемешивания полученной реакционной смеси при КТ в течение 16 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 2,45 г.

¹H-ЯМР (δ м.д.): 0,95-0,96 (м, 1H), 1,45-1,50 (2H, м), 3,07 (2H, т, J=8,6 Гц), 3,20-3,30 (1H, м), 3,30-3,40 (2H, м), 3,40-3,50 (1H, м), 3,53 (1H, д, J=10,7 Гц), 3,62 (1H, д, J=10,7 Гц), 4,27 (2H, уш.с), 4,79 (2H, т, J=8,6 Гц), 7,39 (1H, уш.с), 7,85 (1H, с);

Масс (m/z): 408,1, 410,2 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение гидрохлорида 4-амино-5-хлор-N-{{[3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид}

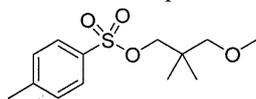
К перемешиваемому раствору 5-амино-6-хлор-N-{{[1-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид (452,0 мг, 1,11 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в изопропанол (1,1 мл), охлажденному до 0°C, добавляли сухой раствор HCl в изопропанол (3M, 6 мл). Реакционную массу постепенно нагревали до КТ и после перемешивания в течение 16 ч летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученную неочищенную массу растирали в простом эфире, с получением продукта в виде белого твердого вещества.

Масса: 337,3 мг (выход: 88%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,16-1,26 (1H, м), 1,65-1,72 (2H, м), 3,02 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,10-3,38 (6H, м), 4,71 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,83 (2H, уш.с), 4,79 (2H, т, J=8,6 Гц), 7,50 (1H, с), 7,58 (1H, уш.с), 8,85 (1H, уш.с), 9,49 (1H, уш.с).

Масс (m/z): 308,2, 310,2 (M+H)⁺.

Получение 20. Получение 2,2-диметил-3-метоксипропилтолуол-4-сульфоната



Стадия (i). Получение 2,2-диметил-3-метоксипропан-1-ола



Раствор 2,2-диметилпропан-1,3-диола (10 г, 0,096 моль) в ТГФ (40 мл) при 0°C по каплям добавляли к перемешиваемому раствору NaH (60%, 3,84 г, 0,160 моль) в ТГФ (60 мл). Затем реакционную массу медленно нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Полученную реакционную смесь охлаждали до КТ и добавляли метилиодид (15 г, 0,105 моль). Реакционную массу перемешивали в течение ночи (20 ч) при КТ в атмосфере азота, выливали в охлажденную воду (100 мл) и полученный продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (DEE) (3×100 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (100 мл) и насыщенным раствором соли (100 мл) и сушили над сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси MeOH:CHCl₃ (1,5:98,5), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 6,5 г (выход: 57,52%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 0,90 (6H, с), 2,66-2,68 (1H, т), 3,23 (2H, с), 3,33 (3H, с), 3,42-3,43 (2H, д);

Масс (m/z): 119,4 (M+H) $^+$.

Стадия (ii). Получение 2,2-диметил-3-метоксипропилтолуол-4-сульфоната.

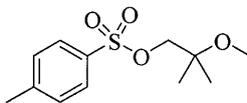
p-Толуолсульфонилхлорид (3,74 г, 0,019 моль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 2,2-диметил-3-метоксипропан-1-ола (2,0 г, 0,160 моль, полученный на приведенной выше стадии) в пиридине (60 мл) при 0°C. Реакционную массу перемешивали в течение ночи (20 ч) при КТ в атмосфере азота. После завершения реакции (ТСХ) реакционную массу выливали в охлажденный 1н. водный раствор HCl (60 мл) и продукт экстрагировали DEE (3x50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (40 мл), насыщенным раствором соли (40 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 4,25 г (выход: 92,19%).

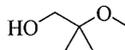
^1H -ЯМР (δ м.д.): 0,87 (6H, с), 2,44 (3H, с), 3,06 (2H, с), 3,22 (3H, с), 3,78 (2H, с), 7,33-7,35 (2H, д, J=8,00 Гц), 7,77-7,79 (2H, д, J=8,00 Гц);

Масс (m/z): 273,2 (M+H) $^+$.

Получение 21. Получение 2-метокси-2-метилпропилтолуол-4-сульфоната



Стадия (i). Получение 2-метокси-2-метилпропан-1-ола



Раствор изобутиленоксида (1,0 г, 13,888 ммоль) и хлорида индия (0,61 г, 2,757 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 5 ч, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. После завершения реакции (ТСХ) реакционную массу концентрировали в вакууме и остаток растворяли в ДХМ (50 мл). Органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,18 г (выход: 12,5%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,16 (6H, с), 1,94-1,97 (1H, т), 3,23 (3H, с), 3,42-3,44 (2H, д);

Масс (m/z): 105,1 (M+H) $^+$.

Стадия (ii). Получение 2-метокси-2-метилпропилтолуол-4-сульфоната.

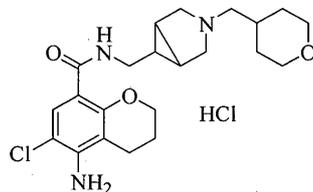
p-Толуолсульфонилхлорид (0,36 г, 1,889 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 2-метокси-2-метилпропан-1-ола (0,18 г, 1,73 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в пиридине (2 мл) при 0°C. Реакционную массу перемешивали в течение 48 ч при КТ в атмосфере азота. После завершения реакции (ТСХ) реакционную массу выливали в охлажденный 1н. водный HCl (10 мл) и продукт экстрагировали этилацетатом (3x5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (5 мл), насыщенным раствором соли (5 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,26 г (выход: 12,5%).

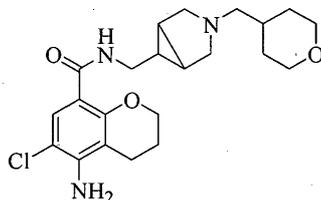
^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,13 (6H, с), 2,45 (3H, с), 3,14 (3H, с), 3,85 (2H, с), 7,33-7,35 (2H, д, J=8,00 Гц), 7,79-7,81 (2H, д, J=8,00 Гц);

Масс (m/z): 259,2 (M+H) $^+$.

Пример 1. Получение гидрохлорида 5-амино-6-хлор-N-{[3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}хроман-8-карбоксамид



Стадия (i). Получение 5-амино-6-хлор-N-{[3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}хроман-8-карбоксамид



Раствор 5-амино-6-хлор-N-{{3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида (7,4 г, 0,023 моль, полученный в получении 8) и тетрагидропиран-4-карбоксальдегида (3,14 г, 0,027 моль) в дихлорэтано (ДХЭ) (200 мл) охлаждали до 10°C и обрабатывали триацетоксиборогидридом натрия (9,75 г, 0,046 моль). Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ. После завершения реакции (ТСХ) реакционную массу выливали в воду (100 мл). pH образовавшейся в результате массы доводили до ~9,5 водным раствором NH₃ и оба слоя разделяли. Водный слой экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (50 мл), насыщенным раствором соли (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси ТЭА:MeOH:CHCl₃ (0,5:2:97,5), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 7,4 г (выход: 77%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,04-1,20 (2H, м), 1,21-1,29 (3H, м), 1,51-1,58 (3H, м), 1,94-1,98 (2H, м), 2,16-2,22 (4H, м), 2,44-2,49 (2H, м), 2,87-2,89 (2H, д), 3,05-3,08 (2H, т), 3,19-3,25 (2H, т), 3,75-3,79 (2H, м), 4,18-4,21 (2H, м), 5,59 (2H, уш.с), 7,58 (1H, с), 7,97-8,00 (1H, т);

Масс (m/z): 420,3 (M+H)⁺, 422,4 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение гидрохлорида 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида.

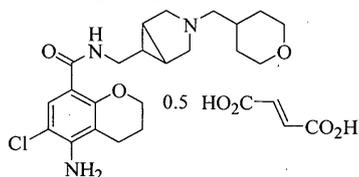
Метанольный раствор хлористого водорода (20% мас./мас., 0,22 г, 6,02 ммоль) добавляли в раствор 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида (1,0 г, 2,38 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в диэтиловом эфире (DEE) (40 мл) и MeOH (5 мл) при КТ. Реакционную массу нагревали при 40°C при перемешивании и добавляли MeOH (5 мл) с получением прозрачного раствора. Полученную прозрачную массу дополнительно перемешивали в течение 2 ч при 40°C и давали охладиться до КТ. Реакционную массу перемешивали в течение ночи при КТ и полученную в результате массу фильтровали в вакууме. Полученную таким образом твердую массу промывали охлажденным DEE (20 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,86 г (выход: 79,6%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,14-1,17 (2H, м), 1,55-1,65 (2H, м), 1,73-1,78 (2H, м), 1,82-1,94 (2H, м), 2,31-2,48 (2H, м), 2,68-2,82 (1H, м), 2,87-2,92 (1H, м), 2,97-3,11 (2H, м), 3,13-3,15 (2H, м), 3,21-3,26 (4H, м), 3,62-3,65 (2H, м), 3,78-3,90 (2H, м), 4,18-4,19 (2H, м), 5,62 (2H, уш.с), 7,58 (1H, с), 8,09-8,12 (1H, т), 9,50 (1H, уш.с);

Масс (m/z): 420,3 (M+H)⁺, 422,4 (M+H)⁺.

Пример 2. Получение 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамид гемифумарата



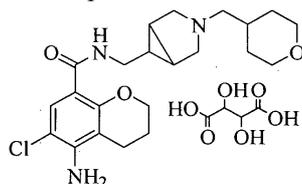
Раствор 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида (2 г, 4,76 ммоль, полученный на стадии (i) примера 1) в DEE (80 мл) и этаноле (20 мл) нагревали при 40°C при перемешивании в течение 1 ч. Раствор фумаровой кислоты (0,387 г, 3,33 ммоль) в этаноле (4 мл) медленно добавляли при 40°C. В ходе добавления образовывался прозрачный раствор. После завершения добавления (~10 мин) полученную массу дополнительно перемешивали в течение 10 мин при 40°C, во время перемешивания наблюдалось формирование твердых веществ. Полученной массе давали охладиться до КТ и перемешивали в течение ночи при этой же температуре, образовавшиеся в результате твердые вещества отфильтровывали в вакууме. Полученную таким образом твердую массу промывали охлажденным DEE (20 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 1,85 г (выход: 81,4%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 0,98-1,07 (2H, м), 1,28-1,29 (1H, м), 1,52-1,58 (3H, м), 1,94-1,96 (2H, м), 2,21-2,24 (4H, м), 2,44-2,45 (2H, м), 2,91-2,93 (2H, м), 3,05-3,09 (2H, м), 3,19-3,25 (4H, м), 3,75-3,79 (2H, м), 4,18-4,21 (2H, м), 5,59 (2H, с), 6,58 (1H, с), 7,58 (1H, с), 7,97-8,00 (1H, т);

Масс (m/z): 420,4 (M+H)⁺, 422,3 (M+H)⁺.

Пример 3. Получение L(+)-тарtrate 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида



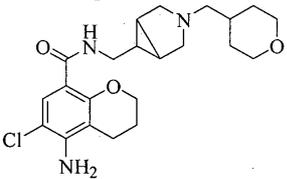
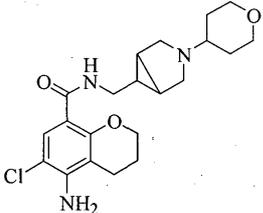
Раствор L(+)-винной кислоты (0,212 г, 1,42 ммоль) в 5 мл MeOH добавляли к перемешиваемому раствору 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида (0,6 г, 1,43 ммоль, полученный на стадии (i) примера 1) в MeOH (15 мл). Полученную прозрачную массу дополнительно перемешивали в течение 2 ч при КТ. Растворитель выпаривали до получения твердой массы. Полученную твердую массу растирали в DEE (20 мл) и сушили при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

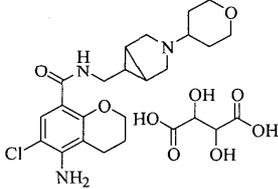
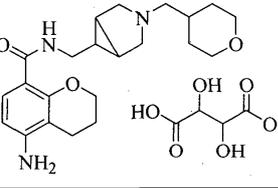
Выход: 0,79 г (97,9%).

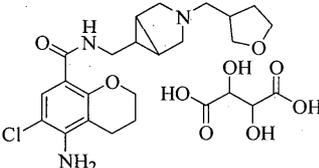
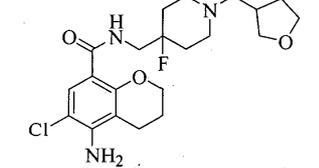
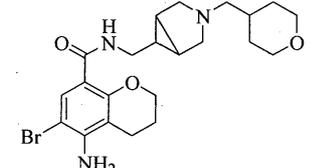
¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,25-1,36 (4H, м), 1,49-1,51 (1H, м), 1,66-1,76 (2H, м), 1,86-1,88 (2H, м), 2,04-2,06 (1H, м), 2,07-2,09 (2H, м), 2,51-2,55 (2H, т), 2,98-3,00 (2H, д), 3,37-3,46 (4H, м), 3,48-3,55 (2H, м), 3,89-3,93 (2H, м), 4,25-4,28 (2H, т), 4,41 (2H, с), 7,71 (1H, с), 8,40-8,43 (1H, т);

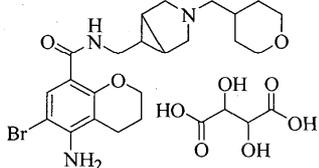
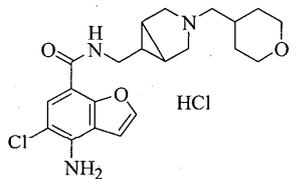
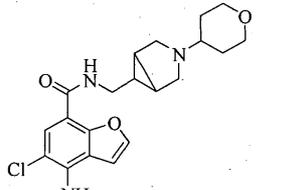
Масс (m/z): 420,3 (M+H)⁺, 422,4 (M+H)⁺.

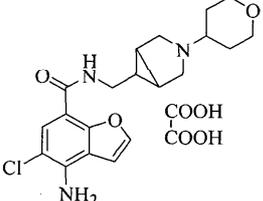
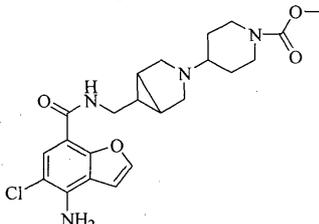
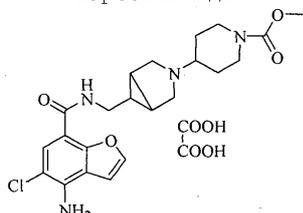
Примеры 4-29. Соединения примеров 4-29 получали, следуя экспериментальным методикам, описанным в примерах 1-3, приведенных выше, с некоторыми некритическими вариациями.

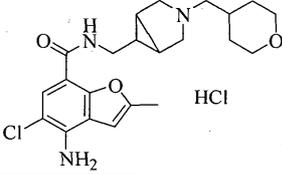
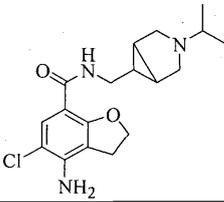
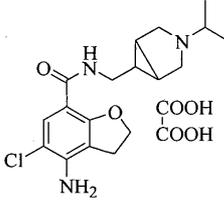
| Номер примера | Химическое название и структура | Характеристические данные |
|---------------|--|---|
| 4. | 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида  | ¹ H-ЯМР (δ м.д.): 1,22-1,30 (4H, м), 1,51-1,54 (4H, м), 1,94-1,98 (2H, м), 2,16-2,18 (4H, м), 2,44-2,48 (2H, м), 2,88-2,90 (2H, м), 3,05-3,08 (2H, м), 3,19-3,25 (2H, м), 3,75-3,82 (2H, м), 4,18-4,21 (2H, м), 5,59 (2H, уш.с), 7,58 (1H, с), 7,97-8,00 (1H, т); Масс (m/z): 420,3 (M+H) ⁺ , 422,4 (M+H) ⁺ . |
| 5. | 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида  | ¹ H-ЯМР (δ м.д.): 1,29-1,34 (2H, м), 1,37-1,41 (1H, м), 1,66-1,71 (3H, м), 1,94-1,96 (3H, м), 2,44-2,49 (2H, м), 2,51-2,54 (2H, м), 3,05-3,15 (3H, м), 3,20-3,50 (4H, м), 3,58-3,81 (2H, м), 4,19-4,21 (2H, т), 5,59 (2H, с), 7,59 (1H, с), 8,01-8,04 (1H, т); Масс (m/z): 406,3 (M+H) ⁺ , 408,1 (M+H) ⁺ . |

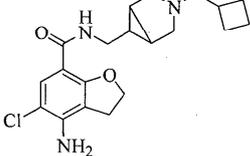
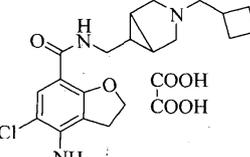
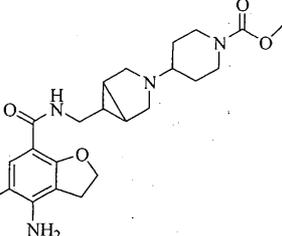
| | | |
|----|--|---|
| 6. | <p>L(+)-тарترات 5-амино-6-хлор-N-([3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил)хроман-8-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,21-1,29 (3H, м), 1,36-1,40 (2H, м), 1,67-1,71 (2H, м), 1,81-1,90 (2H, м), 1,96-1,99 (2H, м), 2,07-2,10 (2H, м), 3,31-3,40 (3H, м), 3,42-3,51 (2H, м), 3,54-3,67 (2H, м), 3,98-4,02 (2H, м), 4,27-4,29 (2H, т), 4,45 (2H, с), 7,72 (1H, с); Масс (m/z): 406,3 ($M+H$)$^+$, 408,1 ($M+H$)$^+$.</p> |
| 7. | <p>L(+)-тарترات 5-амино-N-([3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил)хроман-8-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,26-1,35 (4H, м), 1,38-1,48 (1H, м), 1,63-1,66 (2H, м), 1,85-1,99 (4H, м), 2,02-2,08 (2H, м), 2,46-2,49 (2H, т), 3,03-3,11 (3H, м), 3,36-3,42 (2H, т), 3,64-3,73 (2H, м), 3,89-3,93 (2H, м), 4,23-4,26 (2H, т), 4,50 (2H, с), 6,30-6,32 (1H, д, $J=8,64$ Гц), 7,58-7,60 (1H, д, $J=8,62$ Гц); Масс (m/z): 386,4 ($M+H$)$^+$.</p> |
| 8. | <p>(R,S) 5-амино-6-хлор-N-([3-(тетрагидро-3-фуранилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил)хроман-8-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,42-1,45 (2H, м), 1,79-1,89 (2H, м), 1,94-1,97 (2H, м), 2,18-2,22 (2H, м), 2,28-2,38 (2H, м), 2,44-2,49 (2H, м), 2,71-2,81 (1H, м), 2,89-2,94 (2H, м), 3,07-3,09 (2H, т), 3,41-3,49 (1H, м), 3,52-3,56 (2H, м), 3,64-3,72 (2H, м), 4,19-4,21 (2H, т), 5,59 (2H, уш.с), 7,59 (1H, с), 7,98-8,00 (1H, т); Масс (m/z): 406,4 ($M+H$)$^+$, 408,3 ($M+H$)$^+$.</p> |

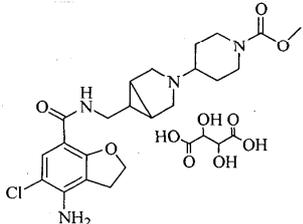
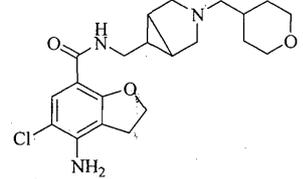
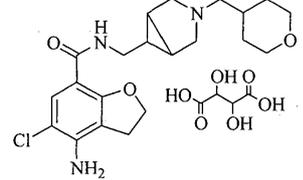
| | | |
|-----|--|---|
| 9. | <p>L(+)-тарترات (R,S) 5-амино-6-хлор-N-[[3-(тетрагидро-3-фуранилметил)-3-азабидцикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил]хроман-8-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,62-1,67 (1H, м), 1,73-1,78 (2H, м), 2,07-2,13 (2H, м), 2,14-2,17 (1H, м), 2,52-2,57 (3H, м), 3,01-3,09 (4H, м), 3,40-3,55 (4H, м), 3,58-3,62 (1H, м), 3,64-3,75 (2H, м), 3,82-3,90 (2H, м), 4,27-4,29 (2H, т), 4,42 (2H, с), 7,73 (1H, с); Масс (m/z): 406,4 (M+H)⁺, 408,6 (M+H)⁺.</p> |
| 10. | <p>5-амино-6-хлор-N-[[4-фтор-1-(тетрагидро-3-фуранилметил)-4-пиперидинил]метил]хроман-8-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,47-1,50 (1H, м), 1,58-1,69 (4H, м), 1,87-1,97 (4H, м), 2,12-2,24 (4H, м), 2,37-2,46 (3H, м), 2,48-2,66 (2H, м), 3,46-3,58 (3H, м), 3,65-3,70 (2H, м), 4,18-4,21 (2H, т), 5,66 (2H, с), 7,60 (1H, с), 8,01 (1H, т); Масс (m/z): 426,2 (M+H)⁺, 428,3 (M+H)⁺.</p> |
| 11. | <p>5-амино-6-бром-N-[[3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабидцикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил]хроман-8-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,21-1,27 (2H, м), 1,49-1,62 (4H, м), 1,68-1,78 (1H, м), 1,91-1,93 (2H, м), 2,09-2,21 (3H, м), 2,42-2,50 (2H, м), 2,79-2,87 (2H, м), 2,91-3,04 (1H, м), 3,06-3,12 (2H, м), 3,23-3,27 (3H, м), 3,69-3,76 (2H, м), 4,16-4,18 (2H, т), 5,49 (2H, уш.с), 7,71 (1H, с), 7,96-7,99 (1H, т); Масс (m/z): 464,1 (M+H)⁺, 466,1 (M+H)⁺.</p> |

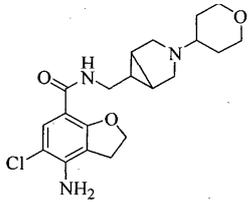
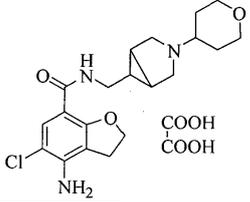
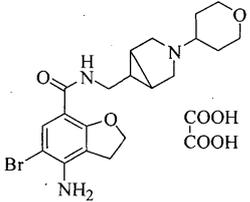
| | | |
|-----|--|--|
| 12. | <p>L(+)-тарtrat 5-амино-6-бром-N-{[3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}хроман-8-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,26-1,35 (2H, м), 1,42-1,48 (1H, м), 1,63-1,66 (2H, м), 1,82-1,98 (3H, м), 2,05-2,07 (2H, м), 2,52-2,55 (2H, т), 2,99-3,01 (2H, д), 3,12-3,32 (4H, м), 3,36-3,45 (4H, м), 3,89-3,93 (2H, м), 4,24-4,26 (2H, т), 4,44 (2H, с), 7,87 (1H, с); Масс (m/z): 464,1 ($M+H$)⁺, 466,0 ($M+H$)⁺.</p> |
| 13. | <p>гидрохлорид 4-амино-5-хлор-N-{[3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}бензофуран-7-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,11-1,22 (3H, м), 1,59-1,63 (3H, м), 1,78 (2H, с), 1,87 (1H, с), 2,97-3,00 (2H, т), 3,15-3,29 (5H, м), 3,63-3,67 (2H, м), 3,79-3,82 (2H, м), 6,47 (2H, уш.с), 7,26-7,27 (1H, м), 7,60 (1H, с), 7,91-7,92 (1H, м), 7,98-8,00 (1H, т), 9,1 (1H, уш.с); Масс (m/z): 404,1 ($M+H$)⁺, 406,1 ($M+H$)⁺.</p> |
| 14 | <p>4-амино-5-хлор-N-{[3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}бензофуран-7-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1,40-1,80 (м, 7H), 2,40-2,60 (2H, м), 3,15-3,30 (1H, м), 3,31-3,43 (6H, м), 3,97 (2H, д, $J=11,4$ Гц), 4,64 (2H, уш.с), 6,78 (1H, с), 7,34 (1H, уш.с), 7,65 (1H, с), 8,04 (1H, с); Масс (m/z): 390,1 ($M+H$)⁺, 391,9 ($M+H$)⁺.</p> |

| | | |
|-----|--|--|
| 15. | <p>оксалат 4-амино-5-хлор-N- {[3-(тетрагидро-2Н-пиран- 4-ил)-3- азабидило[3.1.0]гекс-6- ил]метил}бензофуран-7- карбоксамида</p>  | $^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): δ 1,20-1,30 (2H, м), 1,50-1,60 (1H, м), 1,60-1,75 (2H, м), 1,75-1,88 (4H, м), 3,10-3,30 (5H, м), 3,50-3,65 (2H, м), 3,82-3,92 (2H, м), 6,46 (2H, уш.с), 7,26 (1H, с), 7,59 (1H, с), 7,91 (1H, с), 7,95 (1H, уш.с); Масс (m/z): 390,2 ($M+H$) ⁺ , 392,0 ($M+H$) ⁺ . |
| 16. | <p>4-амино-5-хлор-N- {[3-(1-метоксикарбонилпиперидин-4-ил)-3-азабидило[3.1.0]гекс-6-ил]метил}бензофуран-7-карбоксамида</p>  | $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1,35-1,50 (3H, м), 1,55-1,65 (2H, м), 1,70-1,83 (2H, м), 2,20-2,30 (1H, м), 2,32-2,45 (2H, м), 2,33-2,98 (2H, м), 3,02-3,20 (2H, м), 3,36-3,45 (2H, м), 3,67 (3H, с), 3,85-4,05 (2H, м), 4,64 (2H, уш.с), 6,78 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,31 (1H, уш.с), 7,65 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 8,04 (1H, с); Масс (m/z): 447,1 ($M+H$) ⁺ , 449,1 ($M+H$) ⁺ . |
| 17. | <p>оксалат 4-амино-5-хлор-N- {[3-(1-метоксикарбонилпиперидин-4-ил)-3-азабидило[3.1.0]гекс-6-ил]метил}бензофуран-7-карбоксамида</p>  | $^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): δ 1,32-1,45 (3H, м), 1,70-1,80 (2H, м), 1,86-1,96 (2H, м), 2,65-2,85 (2H, м), 3,00-3,25 (5H, м), 3,40-3,55 (2H, м), 3,57 (3H, с), 3,90-4,0 (2H, м), 6,45 (2H, уш.с), 7,21 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,59 (1H, с), 7,91 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,96 (1H, уш.с); Масс (m/z): 447,3 ($M+H$) ⁺ , 449,2 ($M+H$) ⁺ . |

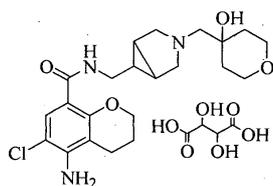
| | | |
|-----|---|--|
| 18. | <p>гидрохлорид 4-амино-5-хлор-2-метил-N-([3-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабифидро[3.1.0]гекс-6-ил]метил)бензофуран-7-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,06-1,19 (2H, м), 1,59-1,65 (4H, м), 1,76-1,79 (2H, м), 1,85-1,86 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,94-2,97 (2H, м), 3,16-3,26 (5H, м), 3,60-3,64 (2H, м), 3,76-3,79 (2H, м), 6,28 (2H, уш.с), 6,81 (1H, с), 7,48 (1H, с), 7,88-7,91 (1H, т), 9,44 (1H, уш.с); Масс (m/z): 418,3 (M+H)⁺, 420,3 (M+H)⁺.</p> |
| 19. | <p>4-амино-5-хлор-N-([3-изопропил-3-азабифидро[3.1.0]гекс-6-ил]метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1,02 (6H, д, J=6,2 Гц), 1,32-1,43 (3H, м), 2,37 (2H, д, J=9,3 Гц), 3,00-3,10 (4H, м), 3,27 (2H, т, J=6,3 Гц), 4,22 (2H, уш.с), 4,78 (2H, т, J=8,7 Гц), 7,36 (1H, уш.с), 7,86 (1H, с). Масс (m/z): 350,3 (M+H)⁺, 352,4 (M+H)⁺.</p> |
| 20. | <p>оксалат 4-амино-5-хлор-N-([3-изопропил-3-азабифидро[3.1.0]гекс-6-ил]метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): δ 1,14 (6H, с), 1,30-1,40 (1H, м), 1,70-1,78 (2H, м), 3,0 (2H, т, J=8,6 Гц), 3,11 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,15-3,35 (3H, м), 3,30-3,55 (2H, м), 4,68 (2H, т, J=8,6 Гц), 5,85 (2H, уш.с), 7,43 (1H, с), 7,57 (1H, уш.с); Масс (m/z): 350,3 (M+H)⁺, 352,4 (M+H)⁺.</p> |

| | | |
|-----|---|--|
| 21. | <p>4-амино-5-хлор-N-([3-(циклобутилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1,35-1,38 (2H, м), 1,38-1,45 (1H, м), 1,62-1,72 (4H, м), 1,85-1,95 (1H, м), 2,00-2,10 (2H, м), 2,33 (2H, д, $J=8,4$ Гц), 2,43-2,48 (2H, м), 3,02 (2H, д, 8,8 Гц), 3,10 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 3,30 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 4,27 (2H, уш.с), 4,82 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 7,39 (1H, уш.с), 7,90 (1H, с); Масс (m/z): 376,3 (M+H)⁺, 378,2 (M+H)⁺.</p> |
| 22. | <p>оксалат 4-амино-5-хлор-N-([3-(циклобутилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): δ 1,38-1,48 (1H, м), 1,65-1,80 (4H, м), 1,80-1,90 (1H, м), 1,97-2,08 (2H, м), 2,47-2,60 (1H, м), 3,00-3,25 (8H, м), 3,35-3,50 (2H, м), 4,72 (2H, т, $J=8,7$ Гц), 5,90 (2H, с), 7,47 (1H, с), 7,60 (1H, уш.с); Масс (m/z): 376,3 (M+H)⁺, 378,2 (M+H)⁺.</p> |
| 23. | <p>4-амино-5-хлор-N-([3-(1-метоксикарбонилпиперидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил)-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1,32-1,40 (3H, м), 1,57-1,60 (2H, м), 1,68-1,78 (2H, м), 2,17-2,25 (2H, м), 2,34 (2H, д, $J=8,1$ Гц), 2,88-2,88 (2H, м), 3,02-3,12 (4H, м), 3,23-3,33 (2H, м), 3,66 (3H, с), 3,82-4,0 (2H, м), 4,24 (2H, уш.с), 4,78 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 7,36 (1H, уш.с), 7,86 (1H, с); Масс (m/z): 449,2 (M+H)⁺, 451,0 (M+H)⁺.</p> |

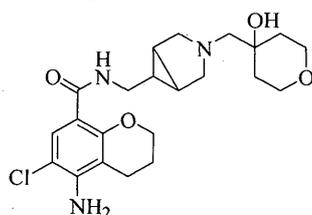
| | | |
|-----|--|--|
| 24. | <p>L(+)-тарtrat 4-амино-5-хлор-N-{[3-(1-метоксикарбонилпиперидин-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): δ 1,18-1,32 (3H, м), 1,42-1,50 (2H, м), 1,72-1,82 (2H, м), 2,40-2,60 (3H, м), 2,78-2,90 (2H, м), 3,00-3,15 (4H, м), 3,30-3,50 (2H, м), 3,56 (3H, с), 3,76-3,88 (2H, м), 4,18 (2H, с), 4,72 (2H, т, $J=8,7$ Гц), 5,87 (2H, уш.с), 7,46 (1H, с), 7,53 (1H, уш.с); Масс (m/z): 449,2 ($M+H$)⁺, 451,1 ($M+H$)⁺.</p> |
| 25. | <p>4-амино-5-хлор-N-{[3-(тетрагидропиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1,18-1,32 (2H, м), 1,35-1,46 (3H, м), 1,60-1,70 (3H, м), 2,25-2,35 (4H, м), 3,02 (2H, д, $J=8,5$ Гц), 3,10 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 3,30 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 3,38 (2H, т, $J=11,2$ Гц), 3,93-4,01 (2H, м), 4,27 (2H, уш.с), 4,83 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 7,39 (1H, уш.с), 7,91 (1H, с). Масс (m/z): 406,3 ($M+H$)⁺, 408,1 ($M+H$)⁺.</p> |
| 26. | <p>L(+)-тарtrat 4-амино-5-хлор-N-{[3-(тетрагидропиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): δ 0,95-1,10 (2H, м), 1,25-1,32 (1H, м), 1,33-1,42 (2H, м), 1,47-1,55 (2H, м), 1,55-1,70 (1H, м), 2,28-2,50 (4H, м), 2,99 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 3,06 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,30-3,50 (4H, м), 3,76 (2H, дд, $J=2,7, 11,2$ Гц), 4,16 (2H, с), 4,68 (2H, т, $J=8,7$ Гц), 5,84 (2H, уш.с), 7,42 (1H, с), 7,47 (1H, уш.с); Масс (m/z): 406,3 ($M+H$)⁺, 408,2 ($M+H$)⁺.</p> |

| | | |
|-----|---|---|
| 27. | <p>4-амино-5-хлор-N-{{3-(тетрагидропиран-4-ил)-3-азабикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3): δ 1,30-1,35 (1H, м), 1,38-1,45 (2H, м), 1,50-1,60 (2H, м), 1,70-1,80 (2H, м), 2,25-2,35 (1H, м), 2,40 (2H, д, $J=6,9$ Гц), 3,02-3,18 (4H, м), 3,32 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 3,40 (2H, т, $J=11,2$ Гц), 3,92-4,0 (2H, м), 4,27 (2H, уш.с), 4,82 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 7,41 (1H, уш.с), 7,90 (1H, с); Масс (m/z): 392,3 (M+H)⁺, 394,1 (M+H)⁺.</p> |
| 28. | <p>оксалат 4-амино-5-хлор-N-{{3-(тетрагидропиран-4-ил)-3-азабикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): δ 1,30-1,40 (1H, м), 1,50-1,62 (2H, м), 1,70-1,90 (4H, м), 3,02 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 3,10-3,35 (9H, м), 3,88 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 4,72 (2H, т, $J=8,6$ Гц), 5,90 (2H, уш.с), 7,47 (1H, с), 7,61 (1H, уш.с); Масс (m/z): 392,3 (M+H)⁺, 394,1 (M+H)⁺.</p> |
| 29. | <p>оксалат 4-амино-5-бром-N-{{3-(тетрагидропиран-4-ил)-3-азабикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): δ 1,30-1,40 (1H, м), 1,42-1,58 (2H, м), 1,65-1,75 (2H, м), 1,80-1,88 (2H, м), 2,98-3,28 (9H, м), 3,35-3,55 (2H, м), 3,83-3,92 (2H, м), 4,70 (2H, т, $J=8,7$ Гц), 5,83 (2H, уш.с), 7,58 (1H, с), 7,61 (1H, уш.с); Масс (m/z): 438,1 (M+H)⁺, 436,1 (M+H)⁺.</p> |

Пример 30. Получение L(+)-гартрата 5-амино-6-хлор-N-{{3-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида



Стадия (i). Получение 5-амино-6-хлор-N-{{3-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида



Раствор 5-амино-6-хлор-N-{{3-азабикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида (100 мг, 0,307 ммоль, полученный в получении 8), 1,6-диоксаспиро[2.5]октана (71 мг, 0,622 ммоль) и ТЭА (95 мг, 0,940 ммоль) в MeOH (10 мл) перемешивали в течение ночи при 78°C, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную массу концентрировали и полученную таким образом неочищенную остаточную массу затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси MeOH:ТЭА:CHCl₃ (5:2:93) с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 85 мг (выход: 62,5%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,15-1,35 (6H, м), 1,42-1,52 (2H, м), 1,93-2,21 (2H, м), 2,29-2,46 (5H, м), 2,97-3,05 (4H, м), 3,50-3,53 (4H, м), 4,00 (1H, с), 4,17-4,19 (2H, м), 5,57 (2H, уш.с), 7,56 (1H, с), 7,97-8,01 (1H, т);
Масс (m/z): 436,4 (M+H)⁺, 438,4 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение L(+)-гартрата 5-амино-6-хлор-N-{{3-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида.

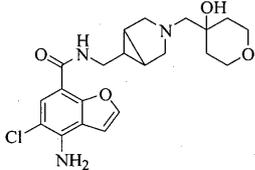
Прозрачный раствор L(+)-винной кислоты (27,5 мг, 0,183 ммоль) в 2 мл MeOH добавляли к перемешиваемому раствору 5-амино-6-хлор-N-{{3-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида (80 мг, 0,183 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в MeOH (20 мл) при КТ. Прозрачную массу дополнительно перемешивали в течение 2 ч при КТ. Растворитель выпаривали до получения твердой массы. Полученную твердую массу дополнительно растирали в DEE (2×5 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

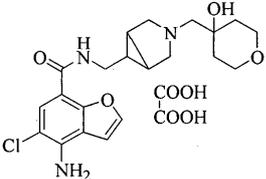
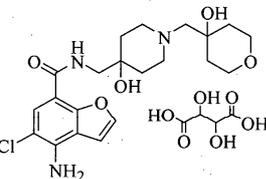
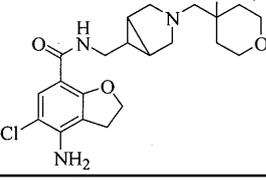
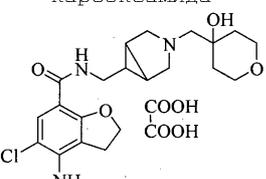
Масса: 96,7 мг (выход: 89,9%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,52-1,58 (3H, м), 1,61-1,68 (2H, м), 1,81-1,84 (2H, м), 2,05-2,08 (2H, м), 2,51-2,54 (2H, т), 3,03-3,04 (2H, м), 3,11-3,14 (1H, м), 3,28-3,32 (2H, м), 3,39-3,46 (4H, м), 3,70-3,75 (4H, м), 4,24-4,27 (2H, т), 4,42 (2H, с), 7,71 (1H, с).

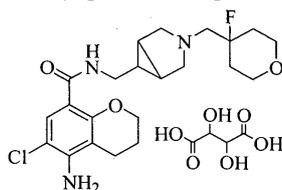
Масс (m/z): 436,4 (M+H)⁺, 438,4 (M+H)⁺.

Примеры 31-35. Соединения примеров 31-35 получали, следуя экспериментальной методике, описанной в примере 30, приведенном выше, с некоторыми не критическими вариациями.

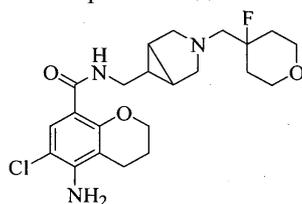
| Номер примера | Химическое название и структура | Характеристические данные |
|---------------|--|--|
| 31. | 4-амино-5-хлор-N-{{3-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}бензофуран-7-карбоксамид  | ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 1,40-1,60 (7H, м), 2,40-2,50 (2H, м), 2,60-2,70 (2H, м), 3,08-3,20 (2H, м), 3,37-3,43 (2H, м), 3,70-3,80 (4H, м), 4,64 (2H, уш.с), 6,79 (1H, с), 7,31 (1H, уш.с), 7,66 (1H, с), 8,05 (1H, с); Масс (m/z): 420,0 (M+H) ⁺ , 422,0 (M+H) ⁺ . |

| | | |
|-----|---|--|
| 32. | <p>оксалат 4-амино-5-хлор-N- {[3-(4- гидрокситетрагидро-2Н- пиран-4-илметил)-3- азабицикло[3.1.0]гекс-6- ил]метил}бензофуран-7- карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,40-1,62 (5H, м), 1,65-1,76 (2H, м), 2,90-3,0 (2H, м), 3,18 (2H, т, J=5,8 Гц), 3,53-3,63 (4H, м), 6,45 (2H, уш.с), 7,26 (1H, с), 7,60 (1H, с), 7,92 (2H, уш.с); Масс (m/z): 420,1 (M+H)⁺, 422,2 (M+H)⁺.</p> |
| 33. | <p>L(+)-тарtrat 4-амино-5- хлор-N-<math>\{[1-(4- гидрокситетрагидро-2Н- пиран-4-илметил)-4- гидрокси-4- пиперидинил]метил\}</math> бензофуран-7-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,41-1,55 (4H, м), 1,73-1,79 (2H, м), 2,66-2,69 (2H, м), 2,74-2,89 (4H, м), 3,15 (2H, с), 3,26-3,38 (4H, м), 3,57-3,62 (4H, м), 4,14 (2H, с), 6,49 (2H, уш.с), 7,28-7,29 (1H, м), 7,65 (1H, с), 7,70-7,75 (1H, т), 7,94-7,95 (1H, м); Масс (m/z): 438,4 (M+H)⁺, 440,2 (M+H)⁺.</p> |
| 34. | <p>4-амино-5-хлор-N-<math>\{[3-(4- гидрокситетрагидропиран- 4-илметил)-3- азабицикло[3.1.0]гекс-6- ил]метил\}-2,3- дигидробензофуран-7- карбоксамида</math></p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl₃): δ 1,35-1,40 (1H, м), 1,40-1,45 (2H, м), 1,52-1,68 (4H, м), 2,42 (2H, с), 2,62 (2H, д, J=8,3 Гц), 3,03-3,12 (4H, м), 3,28 (2H, т, J=6,2 Гц), 3,70-3,80 (4H, м), 4,25 (2H, уш.с), 4,80 (2H, т, J=8,7 Гц), 7,37 (1H, уш.с), 7,86 (1H, с). Масс (m/z): 422,3 (M+H)⁺, 424,1 (M+H)⁺.</p> |
| 35. | <p>оксалат 4-амино-5-хлор-N- {[3-(4- гидрокситетрагидропиран- 4-илметил)-3- азабицикло[3.1.0]гекс-6- ил]метил}-2,3- дигидробензофуран-7- карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,35-1,65 (7H, м), 2,50 (2H, с), 2,80-2,90 (2H, м), 3,03 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,12 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,55-3,68 (6H, м), 4,72 (2H, т, J=8,7 Гц), 5,89 (2H, с), 7,47 (1H, с), 7,57 (1H, уш.с); Масс (m/z): 422,3 (M+H)⁺, 424,1 (M+H)⁺.</p> |

Пример 36. Получение L(+)-тарtrата 5-амино-6-хлор-N- $\{[3-(4\text{-фтортетрагидро-2H-пиран-4-илметил})-3\text{-азабицикло}[3.1.0]\text{гекс-6-ил}]\text{метил}\}$ хроман-8-карбоксамида



Стадия (i). Получение 5-амино-6-хлор-N-{[3-(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}хроман-8-карбоксамид



DAST (91,7 мг, 0,57 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-амино-6-хлор-N-{[3-(4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}хроман-8-карбоксамид (100 мг, 0,228 ммоль, полученный на стадии (i) примера 30) в ДХМ (10 мл) при -40°C . Затем температуру реакционной массы медленно повышали до КТ и перемешивали в течение ночи при этой же температуре. Процесс реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции полученную массу гасили в охлажденной воде (10 мл). рН полученной массы доводили до рН $\sim 9,5$ с использованием водного раствора NH_3 , полученное соединение экстрагировали ДХМ (3 \times 5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (5 мл), насыщенным раствором соли (5 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе, с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси ТЭА:МеОН:СНCl₃ (0,5:2:97,5) с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 64 мг (выход: 64%).

^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,12-1,21 (2Н, м), 1,28-1,31 (2Н, м), 1,43-1,54 (1Н, м), 1,55-1,65 (2Н, м), 1,82-1,95 (2Н, м), 2,13-2,22 (2Н, м), 2,23-2,35 (2Н, д), 2,42-2,49 (1Н, м), 2,53-2,59 (1Н, м), 2,95-2,98 (2Н, м), 3,08-3,12 (2Н, т), 3,42-3,56 (2Н, м), 3,58-3,60 (2Н, м), 4,18-4,21 (2Н, т), 5,59 (2Н, уш.с), 7,58 (1Н, с), 7,98-8,01 (1Н, т); Масс (m/z): 438,5 (M+H)⁺, 440,4 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение L(+)-тарtrate 5-амино-6-хлор-N-{[3-(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}хроман-8-карбоксамид.

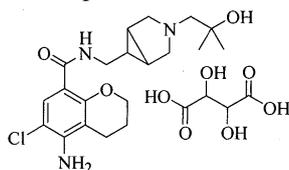
Прозрачный раствор L(+)-винной кислоты (20,3 мг, 0,135 моль) в 1 мл МеОН добавляли к перемешиваемому раствору 5-амино-6-хлор-N-{[3-(4-фтортетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}хроман-8-карбоксамид (60 мг, 0,137 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в МеОН (5 мл). Прозрачную массу дополнительно перемешивали в течение 2 ч при КТ. Растворитель выпаривали до получения твердой массы. Полученную твердую массу дополнительно растирали в ДЕЕ (2 \times 5 мл) и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 70,2 мг (выход: 87,1%).

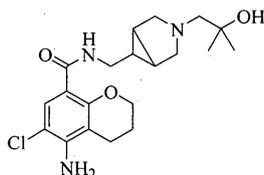
^1H -ЯМР (δ м.д.): 1,42-1,52 (1Н, м), 1,62-1,64 (2Н, м), 1,69-1,73 (1Н, м), 1,78-1,81 (3Н, м), 2,06-2,21 (2Н, м), 2,54-2,57 (2Н, т), 2,98-3,10 (4Н, м), 3,25-3,31 (4Н, м), 3,64-3,70 (2Н, м), 3,76-3,79 (2Н, м), 4,27-4,30 (2Н, т), 4,48 (2Н, с), 7,73 (1Н, с);

Масс (m/z): 438,5 (M+H)⁺, 440,4 (M+H)⁺.

Пример 37. Получение L(+)-тарtrate 5-амино-6-хлор-N-{[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}хроман-8-карбоксамид



Стадия (i). Получение 5-амино-6-хлор-N-{[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}хроман-8-карбоксамид



Раствор 5-амино-6-хлор-N-{[3-азабицикло [3.1.0] гекс-6-ил]метил}хроман-8-карбоксамид (0,30 г, 0,947 ммоль, полученный в получении 8), изобутиленоксида (0,38 г, 5,33 ммоль) и ТЭА (0,54 г, 5,33 ммоль) в МеОН (15 мл) перемешивали в течение ночи при 75°C . Процесс реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции (ТСХ) реакционную массу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси ТЭА:МеОН:СНCl₃ (0,25:0,75:99), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,69 г (выход: 67%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,00 (6H, с), 1,09-1,18 (2H, м), 1,21-1,34 (2H, м), 1,94-1,96 (2H, м), 2,25-2,28 (1H, м), 2,31-2,38 (1H, м), 2,44-2,49 (2H, м), 3,00-3,08 (2H, м), 3,13-3,18 (2H, м), 3,38-3,49 (1H, м), 3,96 (1H, уш.с), 4,19-4,21 (2H, т), 5,59 (2H, уш.с), 7,59 (1H, с), 7,94-7,98 (1H, т);

Масс (m/z): 394,1 (M+H)⁺, 396,2 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение L(+)-тарtrate 5-амино-6-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамиды.

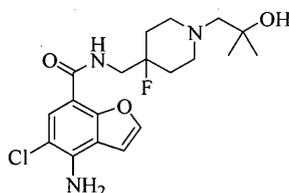
Прозрачный раствор L(+)-винной кислоты (0,155 г, 1,03 моль) в 2 мл MeOH добавляли к перемешиваемому раствору 5-амино-6-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамиды (0,42 г, 1,07 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в MeOH (2 мл) при КТ. Прозрачную массу дополнительно перемешивали в течение 2 ч при КТ. Растворитель выпаривали до получения твердой массы. Полученную твердую массу дополнительно растирали в DEE (2×3 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,524 г (выход: 89%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,26 (6H, с), 1,49-1,58 (2H, м), 1,78-1,88 (2H, м), 2,08-2,10 (2H, м), 2,54-2,57 (2H, т), 3,00-3,13 (4H, м), 3,31-3,48 (3H, м), 4,27-4,29 (2H, т), 4,42 (2H, с), 7,73 (1H, с);

Масс (m/z): 394,0 (M+H)⁺, 396,0 (M+H)⁺.

Пример 38. Получение 4-амино-5-хлор-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}бензофуран-7-карбоксамиды



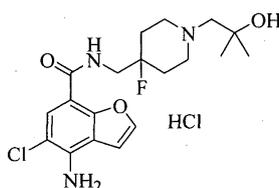
В прозрачный раствор 4-амино-5-хлор-N-{{4-фтор-(4-пиперидинил)метил}бензофуран-7-карбоксамиды (19,4 г, 0,0595 моль, полученный в получении 13) в MeOH (600 мл) добавляли ТЭА (24,94 мл, 0,178 моль) и изобутиленоксид (26,7 мл, 0,297 моль, d=0,808) при КТ. Реакционную смесь нагревали до кипячения с обратным холодильником в течение 7 ч в атмосфере азота и затем охлаждали до КТ. Реакционную массу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка (28,9 г), который затем очищали флэш-хроматографией с использованием метанольной смеси NH₃:MeOH:CHCl₃ (2:3:95), с получением указанного в заголовке соединения в двух фракциях.

Масса: 20,6 г (Первая фракция 18,4 г и вторая фракция 2,2 г) (выход: 87%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,05 (6H, с), 1,62-1,77 (4H, м), 2,18 (2H, с), 2,34-2,39 (2H, м), 2,69-2,72 (2H, м), 3,52-3,59 (2H, dd), 4,04 (1H, с), 6,49 (2H, уш.с), 7,26 (1H, д, J=2 Гц), 7,63 (1H, с), 7,74-7,77 (1H, т), 7,95 (1H, д, J=1,6 Гц);

Масс (m/z): 398,2 (M+H)⁺, 400,4 (M+H)⁺.

Пример 39. Получение гидрохлорида 4-амино-5-хлор-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}бензофуран-7-карбоксамиды



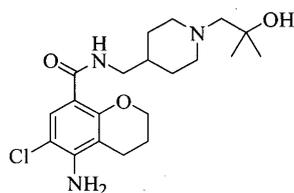
В прозрачный раствор 4-амино-5-хлор-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}бензофуран-7-карбоксамиды (19,5 г, 0,0490 моль, полученный в примере 38) в ДХМ (390 мл) по каплям добавляли этанольный раствор HCl (19,2%, 12,06 мл, 0,0637 моль) при КТ. Прозрачную массу дополнительно перемешивали в течение 1 ч при КТ в атмосфере азота и растворитель удаляли в вакууме до получения твердой массы. Полученную твердую массу растирали в DEE (1×400 мл), эфирный слой отделяли и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде HCl соли (21,30 г). Полученную соль (21,012 г) забирали в отдельную колбу, в которую добавляли этанол (105 мл, 5 об./мас.) при КТ и нагревали при кипячении с обратным холодильником. При температуре кипячения с обратным холодильником по каплям добавляли ДМ воду (12 мл), что давало прозрачный раствор. Нагревание прекращали и содержимому давали самому охладиться при перемешивании. При 45°C наблюдалось образование твердого вещества. Его дополнительно охлаждали до КТ и затем до 10°C. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в высоком вакууме.

Масса: 16,96 г (выход: 80%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,25 (6H, с), 1,94-2,39 (4H, м), 3,11-3,21 (4H, м), 3,56-3,74 (4H, м), 5,28 (1H, с), 6,52 (2H, с), 7,32 (1H, с), 7,65 (1H, с), 7,90-7,94 (2H, уш.с), 9,70-9,91 (1H, д);

Масс (m/z): 398,4 (M+H)⁺, 400,3 (M+H)⁺.

Пример 40. Получение 5-амино-6-хлор-N-{{1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}-хроман-8-карбоксамид



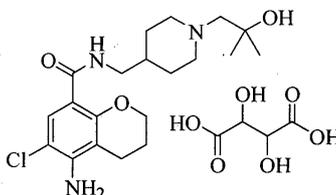
Раствор N-[(пиперидин-4-ил)метил]-5-амино-6-хлорхроман-8-карбоксамид (0,40 г, 1,236 ммоль, полученный в получении 7), изобутиленоксида (0,17 г, 2,36 ммоль) и ТЭА (0,24 г, 2,37 ммоль) в MeOH (15 мл) перемешивали в течение ночи при 75°C. Процесс реакции отслеживали при помощи ТСХ. После завершения реакции (ТСХ) реакционную массу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси ТЭА:MeOH:CHCl₃ (0,25:0,75:99), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,38 г (выход: 79,16%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,12-1,22 (8H, м), 1,40-1,54 (2H, м), 1,65-1,73 (2H, м), 1,93-1,97 (2H, м), 2,03-2,13 (2H, м), 2,44-2,49 (2H, т), 2,89-3,01 (3H, м), 3,13-3,21 (2H, м), 3,97 (1H, уш.с), 4,17-4,20 (2H, т), 5,58 (2H, с), 7,56 (1H, с), 7,92-8,00 (1H, м);

Масс (m/z): 396,3 (M+H)⁺, 398,3 (M+H)⁺.

Пример 41. Получение L(+)-тарtrate 5-амино-6-хлор-N-{{1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}-хроман-8-карбоксамид



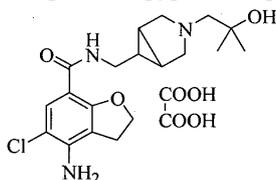
Раствор L(+)-винной кислоты (0,04 г, 0,266 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору 5-амино-6-хлор-N-{{1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}-хроман-8-карбоксамид (0,12 г, 0,303 ммоль, полученный в примере 40) в MeOH (10 мл). Полученную таким образом прозрачную массу дополнительно перемешивали в течение 2 ч при КТ. Растворитель выпаривали до получения твердой массы. Полученную твердую массу растирали в DEE (10 мл) и сушили при пониженном давлении, с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,15 г (выход: 93,75%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,29-1,34 (8H, м), 1,65-1,71 (2H, м), 1,92-1,95 (2H, м), 2,06-2,11 (2H, м), 2,54-2,57 (2H, т), 3,14-3,22 (2H, м), 3,33-3,36 (3H, м), 3,58-3,82 (2H, м), 4,26-4,29 (2H, т), 4,48 (2H, с), 7,72 (1H, с);

Масс (m/z): 396,2 (M+H)⁺, 398,3 (M+H)⁺.

Пример 42. Получение оксалата 4-амино-5-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



Стадия (i). Получение 4-амино-5-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид.

К перемешиваемому раствору гидроксида 4-амино-5-хлор-N-{{3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид (160,0 мг, 0,46 ммоль, полученный в получении 19) в MeOH (4,6 мл) добавляли ТЭА (0,4 мл, 2,76 ммоль) с последующим добавлением изобутиленоксида (0,2 мл, 2,3 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 65°C и концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением указанного в заголовке соединения в виде клейкой жидкости.

Масса: 160 мг (выход: 91%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,13 (6H, с), 1,40-1,46 (1H, м), 1,55-1,70 (2H, м), 2,41 (2H, с), 2,58 (2H, д, J=8,5 Гц), 3,07 (2H, т, J=8,6 Гц), 3,13 (2H, д, J=8,8 Гц), 3,28 (2H, т, J=5,9 Гц), 4,24 (2H, уш.с), 4,80 (2H, т, J=8,6 Гц), 7,37 (1H, уш.с), 7,87 (1H, с);

Масс (m/z): 380,2, 382,2 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение оксалата 4-амино-5-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид.

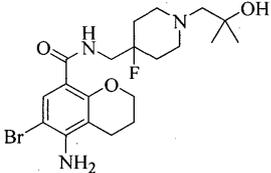
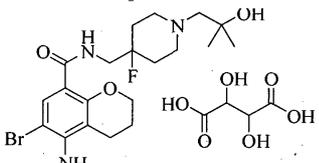
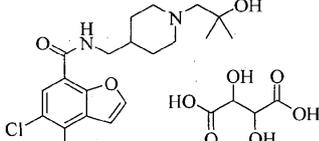
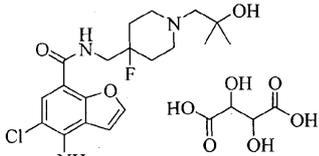
К перемешиваемому раствору 4-амино-5-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид (160,0 мг, 0,42 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в изопропанол (6,0 мл) при КТ добавляли щавелевую кислоту (37,0 мг, 0,42 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 4 ч перед удалением летучих веществ при пониженном давлении. Полученную неочищенную массу несколько раз растирали в эфирном растворителе, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

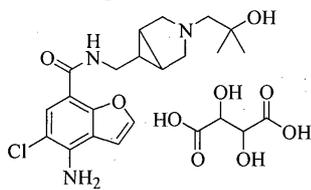
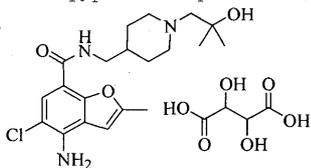
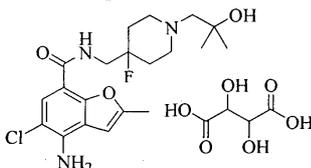
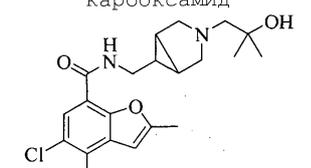
Масса: 160,3 мг (выход: 89%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,11 (6H, c), 1,50-1,60 (1H, м), 1,60-1,72 (2H, м), 2,85 (2H, c), 3,02 (2H, т, J=8,6 Гц), 3,12 (2H, т, J=6,1 Гц), 3,20-3,50 (4H, м), 4,71 (2H, т, J=8,6 Гц), 5,88 (2H, уш.с), 7,46 (1H, c), 7,56 (1H, уш.с);
Масс (m/z): 380,1, 382,3 (M+H)⁺.

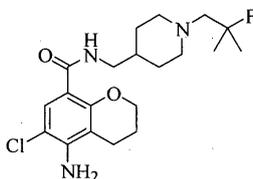
Примеры 43-54. Соединения примеров 43-54 получали, следуя экспериментальной методике, описанной в примерах 36-42, приведенных выше, с некоторыми некритическими вариациями.

| Номер примера | Химическое название и структура | Характеристические данные |
|---------------|--|--|
| 43. | 5-амино-6-хлор-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамид | ¹ H-ЯМР (δ м.д.): 1,05 (6H, c), 1,58-1,73 (4H, м), 1,94-1,97 (2H, м), 2,18 (2H, c), 2,33-2,38 (2H, т), 2,44-2,49 (2H, м), 2,67-2,70 (2H, м), 3,34-3,52 (2H, м), 4,03 (1H, c), 4,19-4,21 (2H, т), 5,64 (2H, c), 7,60 (1H, c), 7,98-8,01 (1H, т); Масс (m/z): 414,2 (M+H) ⁺ , 416,2 (M+H) ⁺ . |
| 44. | L(+)-тарترات 5-амино-6-хлор-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамид | ¹ H-ЯМР (δ м.д.): 1,32 (6H, c), 2,03-2,14 (6H, м), 2,54-2,58 (2H, т), 3,04 (2H, c), 3,19-3,27 (2H, м), 3,45-3,48 (2H, м), 3,66-3,71 (2H, м), 4,27-4,30 (2H, т), 4,41 (2H, c), 7,75 (1H, c); Масс (m/z): 414,3 (M+H) ⁺ , 416,3 (M+H) ⁺ . |
| 45. | 5-амино-6-бром-N-{{1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамид | ¹ H-ЯМР (δ м.д.): 1,02 (6H, c), 1,10-1,19 (2H, м), 1,30-1,38 (1H, м), 1,49-1,51 (2H, м), 1,91-1,97 (2H, м), 2,00-2,11 (2H, т), 2,42-2,46 (2H, м), 2,69 (2H, c), 2,81-2,87 (2H, м), 3,08-3,11 (2H, т), 3,95 (1H, c), 4,15-4,17 (2H, т), 5,47 (2H, уш.с), 7,69 (1H, c), 7,87-7,89 (1H, т); Масс (m/z): 440,1 (M+H) ⁺ , 442,1 (M+H) ⁺ . |
| 46. | L(+)-тарترات 5-амино-6-бром-N-{{1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамид | ¹ H-ЯМР (δ м.д.): 1,31 (6H, c), 1,62-1,71 (2H, м), 1,82-1,98 (3H, м), 2,06-2,12 (2H, м), 2,55-2,58 (2H, т), 2,86 (1H, c), 3,00 (1H, c), 3,03-3,18 (4H, м), 3,53-3,72 (2H, м), 4,27-4,29 (2H, т), 4,41 (2H, c), 7,88 (1H, c), 8,34-8,36 (1H, т); Масс (m/z): 440,2 (M+H) ⁺ , 442,2 (M+H) ⁺ . |

| | | |
|-----|---|---|
| 47. | <p>5-амино-6-бром-N-([4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил)хроман-8-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,05 (6H, с), 1,63-1,68 (4H, м), 1,95-1,97 (2H, м), 2,18 (2H, с), 2,33-2,36 (2H, м), 2,45-2,49 (2H, м), 2,68-2,75 (2H, м), 3,45-3,52 (2H, м), 4,04 (1H, уш.с), 4,19-4,21 (2H, т), 5,57 (2H, уш.с), 7,76 (1H, с), 7,98-8,00 (1H, т); Масс (m/z): 458,2 (M+H)⁺, 460,2 (M+H)⁺.</p> |
| 48. | <p>L(+)-тарtrat 5-амино-6-бром-N-([4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил)хроман-8-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,32 (6H, с), 2,03-2,17 (6H, м), 2,55-2,58 (2H, т), 3,05 (2H, с), 3,13-3,25 (2H, м), 3,47-3,48 (2H, м), 3,66-3,71 (2H, м), 4,27-4,30 (2H, т), 4,42 (2H, с), 7,91 (1H, с); Масс (m/z): 458,2 (M+H)⁺, 460,2 (M+H)⁺.</p> |
| 49. | <p>L(-)-тарtrat 4-амино-5-хлор-N-([1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил)бензофуран-7-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,12 (6H, с), 1,37-1,39 (2H, м), 1,66-1,69 (3H, м), 2,49-2,54 (2H, м), 3,15-3,19 (4H, м), 3,20-3,23 (3H, м), 4,0 (2H, с), 6,43 (2H, уш.с), 7,25-7,26 (1H, д, J=1,98 Гц), 7,58 (1H, с), 7,80-7,8,3 (1H, т), 7,91-7,92 (1H, д, J=1,96 Гц); Масс (m/z): 380,2 (M+H)⁺, 382,3 (M+H)⁺.</p> |
| 50. | <p>L(+)-тарtrat 4-амино-5-хлор-N-([4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил]метил)бензофуран-7-карбоксамид</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,06 (6H, с), 1,72-1,76 (4H, м), 2,35 (2H, с), 2,50-2,51 (2H, м), 2,83-2,89 (2H, м), 3,13 (1H, с), 3,52-3,58 (2H, м), 4,16 (2H, с), 6,47 (2H, уш.с), 7,24 (1H, д, J=2,02 Гц), 7,61 (1H, с), 7,75-7,78 (1H, т), 7,92-7,93 (1H, д, J=2,00 Гц); Масс (m/z): 398,2 (M+H)⁺, 400,4 (M+H)⁺.</p> |

| | | |
|-----|---|--|
| 51. | <p>L(+)-тарترات 4-амино-5-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}бензофуран-7-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,03 (6H, c), 1,40 (2H, c), 2,41-2,45 (2H, м), 2,56-2,59 (2H, м), 3,09-3,15 (4H, м), 3,34-3,39 (2H, м), 4,18 (2H, c), 6,43 (2H, уш.с), 7,25 (1H, м), 7,60 (1H, c), 7,84-7,85 (1H, т), 7,92-7,93 (1H, м); Масс (m/z): 378,2 (M+H)⁺, 380,2 (M+H)⁺.</p> |
| 52. | <p>L(+)-тарترات 4-амино-5-хлор-2-метил-N-{{1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}бензофуран-7-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,33 (6H, c), 1,70-1,76 (2H, м), 1,96-1,99 (3H, м), 2,50 (3H, c), 3,10-3,16 (4H, м), 3,44-3,45 (2H, м), 3,64-3,72 (2H, м), 4,39 (2H, c), 6,67 (1H, м), 7,66 (1H, c); Масс (m/z): 394,2 (M+H)⁺, 396,1 (M+H)⁺.</p> |
| 53. | <p>L(+)-тарترات 4-амино-5-хлор-2-метил-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}бензофуран-7-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,09 (6H, c), 1,75-1,88 (4H, м), 2,40 (2H, c), 2,43 (3H, c), 2,53-2,56 (2H, м), 2,87-2,91 (2H, м), 3,15 (1H, c), 3,54-3,60 (2H, м), 4,20 (2H, c), 6,33 (2H, уш.с), 6,85 (1H, c), 7,54 (1H, c), 7,75-7,78 (1H, т); Масс (m/z): 412,2 (M+H)⁺, 414,1 (M+H)⁺.</p> |
| 54. | <p>4-амино-5-хлор-2-метил-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}бензофуран-7-карбоксамида</p>  | <p>$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,00 (6H, c), 1,32-1,38 (3H, м), 2,25 (2H, c), 2,33-2,35 (2H, м), 2,44 (3H, c), 3,02-3,04 (2H, м), 3,13-3,16 (2H, м), 3,96 (1H, c), 6,27 (2H, уш.с), 6,83 (1H, c), 7,50 (1H, c), 7,77-7,80 (1H, т); Масс (m/z): 392,2 (M+H)⁺, 394,2 (M+H)⁺.</p> |

Пример 55. Получение 5-амино-6-хлор-N-{{1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамида



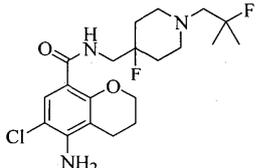
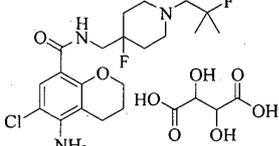
DAST (0,15 г, 0,924 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-амино-6-хлор-N-{{1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамида (0,30 г, 0,947 ммоль, полученный в примере 40) в ДХМ (10 мл) при -30°C. Затем температуру реакционной массы медленно повышали до КТ и перемешивали в течение ночи при этой же температуре. Процесс реакции отслеживали при помощи ТСХ. Полученную массу гасили в охлажденной воде (10 мл). pH полученной массы доводили до pH ~9,5 с использованием водного раствора NH₃, полученное соединение экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (5 мл), насыщенным раствором соли (5 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси ТЭА:MeOH:CHCl₃ (0,5:2:97,5), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,052 г (выход: 52%).

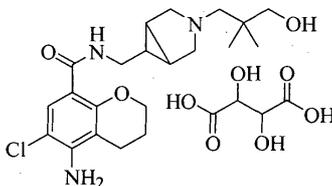
$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,27-1,33 (6H, м), 1,35-1,46 (4H, м), 1,82-1,92 (2H, м), 2,06-2,12 (3H, м), 2,54-2,57 (2H, т), 3,18-3,26 (6H, м), 4,26-4,29 (2H, т), 4,59 (2H, уш.с), 7,72 (1H, с), 8,33-8,37 (1H, т);

Масс (m/z): 398,3 ($M+H$)⁺, 400,3 ($M+H$)⁺.

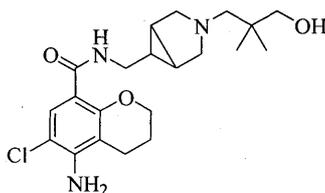
Примеры 56-57. Соединения примеров 56-57 получали, следуя экспериментальной методике, описанной в примере 55, приведенном выше, с некоторыми некритическими вариациями.

| Номер примера | Химическое название и структура | Характеристические данные |
|---------------|---|---|
| 56. | 5-амино-6-хлор-N-{{1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-фтор-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамид  | $^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,25-1,31 (6H, м), 1,58-1,69 (4H, м), 1,94-1,97 (2H, м), 2,33-2,36 (2H, м), 2,39 (2H, с), 2,45-2,49 (2H, м), 2,62-2,67 (2H, м), 3,46-3,53 (2H, м), 4,19-4,21 (2H, т), 5,65 (2H, уш.с), 7,60 (1H, с), 7,99-8,02 (1H, т); Масс (m/z): 416,3 ($M+H$) ⁺ , 418,2 ($M+H$) ⁺ . |
| 57. | L(+)-тарtrate 5-амино-6-хлор-N-{{1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-фтор-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамид  | $^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,40-1,45 (6H, м), 1,86-1,99 (4H, м), 2,07-2,13 (2H, м), 2,54-2,58 (2H, т), 2,85-2,97 (4H, м), 3,08-3,13 (2H, м), 3,58-3,62 (2H, м), 4,32-4,35 (2H, т), 4,47 (2H, с), 7,75 (1H, с); Масс (m/z): 416,2 ($M+H$) ⁺ , 418,3 ($M+H$) ⁺ . |

Пример 58. Получение L(+)-тартрата 5-амино-6-хлор-N-{{3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамид



Стадия (i). Получение 5-амино-6-хлор-N-{{3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамид



Раствор 5-амино-6-хлор-N-{{3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамид (0,30 г, 0,947 ммоль, полученный в получении 8), 3-бром-2,2-диметилпропан-1-ола (0,047 г, 0,376 ммоль), K_2CO_3 (0,086 г, 0,623 ммоль) и йодида калия (0,086 г, 0,623 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали в течение ночи при 85°C. Реакционную массу концентрировали, образовавшуюся суспензию гасили водой (30 мл) и полученное соединение экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (15 мл), насыщенным раствором соли (15 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси ТЭА:MeOH:CHCl₃ (1:3:96), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,07 г (выход: 62%).

$^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 0,72 (6H, с), 1,22-1,32 (4H, с), 1,94-1,98 (2H, м), 2,23-2,25 (1H, м), 2,40-2,49 (4H, м), 2,94-2,98 (2H, м), 3,06-3,12 (4H, м), 4,18-4,21 (2H, т), 4,39-4,52 (1H, м), 5,57 (2H, уш.с), 7,59 (1H, с), 7,97-8,00 (1H, т);

Масс (m/z): 408,2 ($M+H$)⁺, 410,2 ($M+H$)⁺.

Стадия (ii). Получение L(+)-тарtrate 5-амино-6-хлор-N-{{3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамид.

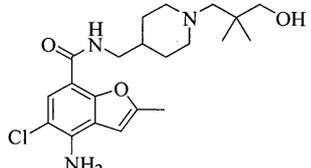
Прозрачный раствор L(+)-винной кислоты (0,155 г, 1,03 моль) в 2 мл MeOH добавляли к перемешиваемому раствору 5-амино-6-хлор-N-{{3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамид (0,42 г, 1,07 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в MeOH (2 мл) при КТ. Прозрачную массу дополнительно перемешивали в течение 2 ч при КТ. Растворитель выпаривали до получения твердой массы. Полученную твердую массу дополнительно растирали в DEE (2×3 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,524 г (выход: 89%).

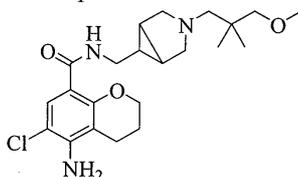
¹H-ЯМР (δ м.д.): 0,93 (6H, с), 1,18-1,38 (2H, м), 1,82-1,84 (2H, м), 2,06-2,12 (3H, м), 2,54-2,57 (3H, м), 3,06-3,15 (3H, м), 3,33-3,54 (4H, м), 4,27-4,29 (2H, т), 4,41 (2H, с), 7,73 (1H, с);

Масс (m/z): 408,2 (M+H)⁺, 410,2 (M+H)⁺.

Пример 59. Соединение примера 59 получали, следуя экспериментальной методике, описанной в примере 58, приведенном выше, с некоторыми некритическими вариациями.

| Номер примера | Химическое название и структура | Характеристические данные |
|---------------|---|--|
| 59. | 4-амино-5-хлор-2-метил-N-{{1-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-4-пиперидинил}метил}бензофуран-7-карбоксамид  | ¹ H-ЯМР (δ м.д.): 1,22 (6H, с), 1,32-1,57 (3H, м), 2,01-2,18 (3H, м), 2,43 (3H, с), 2,72-2,88 (2H, м), 3,14-2,18 (4H, м), 3,85 (2H, с), 4,64-4,66 (2H, т), 6,25 (2H, уш.с), 6,82 (1H, с), 7,48 (1H, с), 7,68-7,70 (1H, т); Масс (m/z): 408,2 (M+H) ⁺ , 410,3 (M+H) ⁺ . |

Пример 60. Получение 5-амино-6-хлор-N-{{3-(3-метокси-2,2-диметилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамид



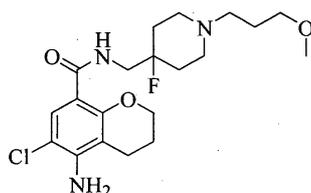
Раствор 5-амино-6-хлор-N-{{3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамид (0,15 г, 0,466 ммоль, полученный в получении 8), 3-метокси-2,2-диметилпропилтолуол-4-сульфоната (0,25 г, 0,919 ммоль), карбоната цезия (0,30 г, 0,920 ммоль) и йодида калия (0,15 г, 0,903 ммоль) в ДМФА (5 мл) перемешивали в течение 24 ч при 120°C. Реакционную массу охлаждали до КТ и гасили выливанием в охлажденную воду (10 мл). Продукт экстрагировали EtOAc (3×5 мл), органические экстракты промывали водой (5 мл), насыщенным раствором соли (5 мл) и сушили над сульфатом натрия. Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе, с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси ТЭА:MeOH:хлороформ (CHCl₃) (0,5:2:97,5), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,011 г (выход: 5,59%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 0,74 (6H, с), 1,22-1,28 (2H, м), 1,94-1,96 (2H, м), 2,20 (2H, с), 2,39-2,49 (3H, м), 2,71 (1H, с), 2,87-2,90 (3H, м), 2,96 (2H, с), 3,06-3,10 (2H, т), 3,32 (3H, с), 4,18-4,21 (2H, м), 5,59 (2H, с), 7,58 (1H, с), 7,97-8,00 (1H, т);

Масс (m/z): 422,3 (M+H)⁺, 424,3 (M+H)⁺.

Пример 61. Получение 5-амино-6-хлор-N-{{4-фтор-1-(3-метоксипропил)-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамид



Раствор 5-амино-6-хлор-N-{{4-фтор-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамид (0,05 г, 0,141 ммоль, полученный в получении 9), 1-бром-3-метоксипропана (0,03 г, 196 ммоль) и K₂CO₃ (0,065 г, 0,471 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали в течение 6 ч при 85°C, отслеживая процесс реакции при помощи ТСХ. Реакционную массу гасили выливанием в охлажденную воду (5 мл). Полученное соединение экстрагировали EtOAc (3×5 мл), экстракт промывали водой (5 мл), насыщенным раствором

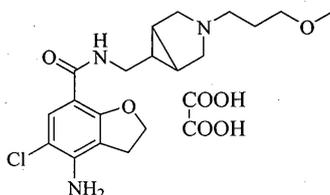
соли (5 мл) и сушили над Na_2SO_4 . Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе, с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси ТЭА:MeOH:CHCl₃ (0,5:2:97,5), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,03 г (выход: 55%).

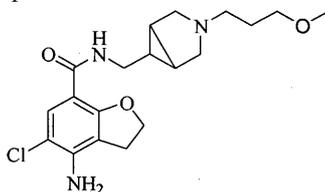
¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,15-1,26 (7H, м), 1,58-1,63 (3H, м), 1,85-1,93 (4H, м), 2,25-2,27 (1H, м), 2,38-2,42 (2H, т), 2,58-2,69 (1H, м), 3,16-3,20 (2H, м), 3,29 (3H, с), 4,05-4,07 (2H, т), 5,72 (2H, уш.с), 7,12-7,23 (1H, т), 7,42 (1H, с);

Масс (m/z): 414,3 (M+H)⁺, 416,3 (M+H)⁺.

Пример 62. Получение оксалата 4-амино-5-хлор-N-{{[3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



Стадия (i). Получение 4-амино-5-хлор-N-{{[3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид



К перемешиваемому раствору гидрохлорида 4-амино-5-хлор-N-{{[3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид (80,0 мг, 0,23 ммоль, полученный в получении 19) в сухом ДМФА (1,0 мл) при КТ, добавляли K_2CO_3 (80,0 мг, 0,58 ммоль) с последующим добавлением 1-бром-3-метоксипропана (0,03 мл, 0,276 ммоль). Реакционную массу постепенно нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 ч при этой температуре. Реакционную массу после охлаждения до КТ разбавляли водой и EtOAc. Два слоя разделяли, органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 55,0 мг (выход: 62%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,35-1,45 (1H, м), 1,55-1,65 (4H, м), 1,70-1,81 (2H, м), 2,25-2,42 (2H, м), 2,45-2,60 (2H, м), 3,07 (2H, т, J=8,6 Гц), 3,28 (2H, т, J=6,0 Гц), 3,31 (3H, с), 3,38 (2H, т, J=6,2 Гц), 4,23 (2H, уш.с), 4,79 (2H, т, J=8,6 Гц), 7,38 (1H, уш.с), 7,86 (1H, с);

Масс (m/z): 380,1, 382,2 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение оксалата 4-амино-5-хлор-N-{{[3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид.

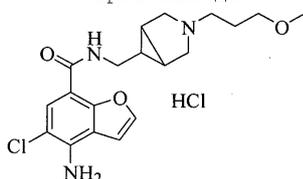
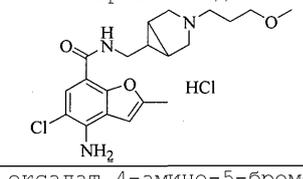
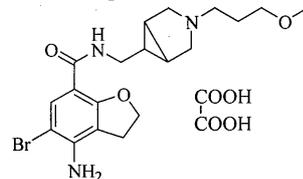
К перемешиваемому раствору 4-амино-5-хлор-N-{{[3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил]метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид (55,0 мг, 0,144 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в изопропанол (2,0 мл) при КТ добавляли шавелевую кислоту (12,0 мг, 0,144 ммоль). Реакционную массу перемешивали в течение 16 ч перед удалением летучих веществ при пониженном давлении. Полученную неочищенную массу растирали в простом эфире с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 53,5 мг (выход: 78%).

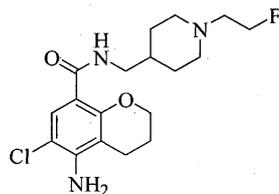
¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,30-1,45 (1H, м), 1,65-1,86 (4H, м), 2,95-3,10 (4H, м), 3,15-3,20 (2H, м), 3,19 (3H, с), 3,25-3,40 (2H, м), 3,50-3,70 (2H, м), 4,70 (2H, т, J=8,4 Гц), 5,89 (2H, уш.с), 7,45 (1H, с), 7,58 (1H, уш.с);

Масс (m/z): 380,2, 382,3 (M+H)⁺.

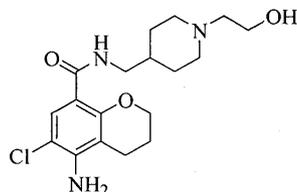
Примеры 63-65. Соединения примеров 63-65 получали, следуя экспериментальной методике, описанной в примерах 61-62, приведенных выше, с некоторыми некритическими вариациями.

| Номер примера | Химическое название и структура | Характеристические данные |
|---------------|---|--|
| 63. | гидрохлорид 4-амино-5-хлор-N-{{3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}бензофуран-7-карбоксамид  | $^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,55-1,61 (1H, м), 1,78-1,86 (4H, м), 1,91-1,97 (2H, м), 3,04-3,10 (6H, м), 3,21 (3H, с), 3,57-3,61 (2H, м), 6,48 (2H, уш.с), 7,28 (1H, д, $J=1,82$ Гц), 7,61 (1H, с), 7,92-7,93 (1H, д, $J=1,74$ Гц), 7,97-8,00 (1H, т), 9,85 (1H, уш.с); Масс (m/z): 378,1 ($M+H$) ⁺ , 380,1 ($M+H$) ⁺ . |
| 64. | гидрохлорид 4-амино-5-хлор-2-метил-N-{{3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}бензофуран-7-карбоксамид  | $^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,56-1,57 (1H, м), 1,78-1,88 (4H, м), 2,46 (3H, с), 3,07-3,11 (2H, м), 3,21 (3H, с), 3,22-3,28 (4H, м), 3,32-3,35 (2H, м), 3,57-3,61 (2H, м), 6,30 (2H, уш.с), 6,85 (1H, с), 7,51 (1H, с), 7,91-7,94 (1H, т), 9,87 (1H, уш.с); Масс (m/z): 392,2 ($M+H$) ⁺ , 394,1 ($M+H$) ⁺ . |
| 65. | оксалат 4-амино-5-бром-N-{{3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}-2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамид  | $^1\text{H-NMR}$ (δ м.д.): 1,28-1,38 (1H, м), 1,50-1,62 (2H, м), 1,62-1,75 (2H, м), 2,70-2,90 (4H, м), 3,03 (2H, т, $J=8,7$ Гц), 3,11 (2H, т, $J=6,1$ Гц), 3,18 (3H, с), 3,20-3,29 (2H, м), 3,29 (2H, т, $J=6,0$ Гц), 4,70 (2H, т, $J=8,7$ Гц), 5,81 (2H, уш.с), 7,54 (1H, уш.с), 7,61 (1H, с); Масс (m/z): 424,0 ($M+H$) ⁺ , 426,0 ($M+H$) ⁺ . |

Пример 66. Получение 5-амино-6-хлор-N-{{1-(2-фторэтил)-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамид



Стадия (i). Получение 5-амино-6-хлор-N-{{1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидинил}метил}хроман-8-карбоксамид



Раствор 5-амино-6-хлор-N-(4-пиперидинилметил)хроман-8-карбоксамид (0,1 г, 0,313 ммоль, полученный в получении 7), бромэтанола (0,047 г, 0,376 ммоль) и карбоната калия (0,086 г, 0,623 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали в течение ночи при 85°C. После завершения реакции (ТСХ) реакционную массу концентрировали, полученную суспензию гасили водой (30 мл) и полученное соединение экстрагировали ДХМ (3×15 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (15 мл), насыщенным раствором соли (15 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси ТЭА:МеОН:CHCl₃ (1:3:96), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,07 г (выход: 62%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 1,52-1,58 (2H, м), 1,88-1,96 (4H, м), 2,06-2,11 (2H, м), 2,54-2,57 (2H, т), 2,71-2,86 (3H, м), 3,08-3,18 (2H, м), 3,47-3,50 (2H, м), 3,82-3,84 (2H, т), 4,26-4,29 (2H, т), 7,72 (1H, с);

Масс (m/z): 368,3 (M+H)⁺, 370,3 (M+H)⁺.

Стадия (ii). Получение 5-амино-6-хлор-N-[[1-(2-фторэтил)-4-пиперидинил]метил]хроман-8-карбоксамид.

DAST (0,072 г, 0,448 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-амино-6-хлор-N-[[1-(2-гидроксиэтил)-4-пиперидинил]метил]хроман-8-карбоксамид (0,07 г, 0,179 ммоль, полученный на приведенной выше стадии) в ДХМ (5 мл) при -30°C. Температуру реакционной массы медленно повышали до КТ и перемешивали в течение ночи при этой же температуре. Реакционную массу гасили в охлажденной воде (10 мл). pH доводили до ~9,5 с использованием водного раствора NH₃ и полученное соединение экстрагировали ДХМ (3×5 мл). Объединенную органическую фазу промывали водой (5 мл), насыщенным раствором соли (5 мл) и сушили над Na₂SO₄. Органическую фазу концентрировали на роторном вакуумном испарителе, с получением неочищенного остатка, который затем очищали флэш-хроматографией с использованием смеси ТЭА:MeOH:CHCl₃ (0,5:2:97,5), с получением указанного в заголовке соединения.

Масса: 0,014 г (выход: 20%).

¹H-ЯМР (δ м.д.): 2,04-2,15 (3H, м), 2,51-2,54 (2H, т), 2,71-2,78 (2H, м), 3,02-3,05 (2H, м), 3,31-3,34 (2H, т), 3,64-3,72 (4H, м), 4,25-4,28 (4H, м), 4,54-4,56 (1H, т), 4,66-4,68 (1H, т), 7,87-7,91 (1H, т), 8,02 (1H, с);

Масс (m/z): 370,3 (M+H)⁺, 372,3 (M+H)⁺.

Биологические анализы

Пример 67. Определение значений EC₅₀ для рецептора 5-HT₄.

Для клеточного анализа использовали стабильную клеточную линию СНО, экспрессирующую рекомбинантный человеческий рецептор 5-HT₄, и рCRE-Luc репортерную систему. Анализ предлагает не-радиоактивный подход для определения связывания соединения с GPCR. В этом конкретном анализе измеряется уровень внутриклеточного АМФ, который модулируется активацией или ингибированием рецептора. Рекомбинантные клетки репортерного гена скрытой люциферазы под контролем цАМФ ответного элемента.

Указанные выше клетки выращивали в 96-луночных планшетах с прозрачным белым дном в среде Ham's F12, содержащей 10% фетальную бычью сыворотку (FBS). Перед добавлением соединений или стандартного агониста клетки выдерживали в бессывороточной среде в течение ночи. К данным клеткам добавляли увеличивающиеся концентрации тестируемых соединений в среде OptiMEM. Инкубацию продолжали при 37°C в CO₂ инкубаторе в течение 4 ч. Среду удаляли и клетки промывали забуференным фосфатом физиологическим раствором. Клетки лизировали и измеряли активность люциферазы в люцинометре. Единицы люминесценции откладывали как функцию концентраций соединения с использованием программного обеспечения Graphpad. Значения EC₅₀ соединений определяли как концентрацию, требуемую для стимуляции активности люциферазы на 50%.

При использовании данного протокола у соединений, описанных в данном документе, было обнаружено проявление аффинности связывания в отношении рецептора 5-HT₄. Например, у соединений примеров 1, 3, 4, 8, 9, 36, 40, 46, 52, 55, 58, 59 и 60, как описано в данном документе, проявивших агонистическое связывание в отношении рецептора 5-HT₄ in vitro, значения EC₅₀ составляли менее чем или равные до 1 нМ; у соединений примеров 6, 10, 12, 18, 22, 26, 30, 35, 37, 43, 44, 49, 60, 62, 64 и 66, как описано в данном документе, проявивших агонистическое связывание в отношении рецептора 5-HT₄ in vitro, значения EC₅₀ составляли от 1,1 до 5 нМ; у соединений примеров 13, 17, 20, 24, 28, 32, 38, 39, 42, 50, 54, 57 и 63, как описано в данном документе, проявивших агонистическое связывание в отношении рецептора 5-HT₄ in vitro, значения EC₅₀ составляли от 5,1 до 10 нМ; у соединений примеров 7, 15, 29, 41, 51, 53 и 65, как описано в данном документе, проявивших агонистическое связывание в отношении рецептора 5-HT₄ in vitro, значения EC₅₀ составляли от 10,1 до 20 нМ.

Пример 68. Фармакокинетические исследования на грызунах.

В качестве подопытных животных использовали самцов крыс wistar (225±25 г). В каждой клетке размещали по три-пять животных. За два дня до дозирования самцов крыс (225-250 г) анестезировали изофлюраном для хирургического размещения катетера в яремную вену. Животным не давали корма в течение ночи перед пероральным дозированием (п.о.), и кормовые гранулы были разрешены через 2 ч после дозирования, тогда как во время внутривенного дозирования питание и воду предоставляли неограниченно. Трех крыс дозировали тестируемыми соединениями (3 мг/кг) перорально и внутривенно (1 мг/кг).

В каждой временной точке кровь отбирали через яремную вену и сразу пополняли эквивалентным объемом нормального физиологического раствора от свободно двигающихся крыс. Отобранную кровь переносили в помеченную микропробирку Эппендорфа, содержащую 10 мкл гепарина в качестве антикоагулянта. Обычно образцы крови отбирали в следующих временных точках: предварительная доза, 0,08 (только в.в.), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч пост доза (n=3). Кровь центрифугировали при 4000 об/мин в

течение 10 мин. Получали плазму и хранили в морозильнике при -20°C до анализа. Концентрации тестируемых соединений количественно определяли в плазме специфицированным методом ЖХ-МС/МС с использованием подходящей экстракционной технологии. Тестируемые соединения количественно определяли в калибровочном диапазоне около 2-2000 нг/мл в плазме. Изучаемые образцы анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и контрольных образцов качества между партиями.

Фармакокинетические параметры C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} , $T_{1/2}$ и биодоступность рассчитывали при помощи некомпартментной модели с использованием стандартной некомпартментной модели пакета программного обеспечения WinNonLin 5.0.1 или Phoenix WinNonlin 6.2 version.

| Номер примера | Доза (мг/кг) | Наполнитель | Путь введения | C_{max} (нг/мл) | T_{max} (h) | AUC_{0-t} (нг. час/мл) | $T_{1/2}$ (h) | Биодоступность (%) |
|---------------|--------------|-----------------------|-------------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|---------------|--------------------|
| 3. | 3 | Химически чистая вода | перорально (через зонд) | 131±35 | 0,42±0,14 | 324±105 | 1,6±0,1 | 68±22 |
| | 1 | Вода для инъекций | внутривенно (болюс) | - | - | 158±7 | 1,9±0,6 | |
| 44. | 3 | Химически чистая вода | перорально (через зонд) | 110±25 | 0,33±0,14 | 176±10 | 1,3±0,3 | 25±1 |
| | 1 | Вода для инъекций | внутривенно (болюс) | - | - | 232±14 | 1,5±0,6 | |
| 48. | 3 | Химически чистая вода | перорально (через зонд) | 167±20 | 0,31±0,13 | 224±33 | 1,0±0,1 | 35±5 |
| | 1 | Вода для инъекций | внутривенно (болюс) | - | - | 211±41 | 1,5±0,4 | |
| 50. | 3 | Химически чистая вода | перорально (через зонд) | 230±56 | 0,25±0,00 | 346±71 | 1,5±0,2 | 63±13 |
| | 1 | Вода для инъекций | внутривенно (болюс) | - | - | 182±37 | 1,2±0,3 | |
| 53. | 3 | Химически чистая вода | перорально (через зонд) | 182±26 | 0,33±0,14 | 250±87 | 1,6±0,6 | 27±20 |
| | 1 | Вода для инъекций | внутривенно (болюс) | - | - | 147±17 | 0,8±0,1 | |

Пример 69. Исследования мозговой проницаемости у грызунов.

В качестве подопытных животных использовали самцов крыс Wistar (225 ± 25 г). В каждой клетке размещали по три животных. Животным давали воду и корм неограниченно на протяжении всего эксперимента и поддерживали 12-часовой цикл свет/темнота.

Мозговую проницаемость определяли в дискретной форме на крысах. За день до дня дозирования самцов крыс Wistar ($225-250$ г) подвергали акклиматизации. После акклиматизации крыс группировали по их массе. В каждой группе 3 животных выдерживали в отдельных клетках и давали свободный доступ к корму и воде. Животных использовали в каждой из временных точек (0,50, 1 и 2 ч) $n=3$.

Тестируемые соединения должным образом предварительно формулировали и перорально вводили по (свободный базовый эквивалент) 3 мг/кг. Образцы крови отбирали посредством пункции сердца при изофлюрановой анестезии. У животных собирали ткани головного мозга. Отделяли плазму и образцы мозга гомогенизировали и хранили в морозильнике при -20°C до анализа. Концентрации тестируемых соединений в плазме и головном мозге определяли при использовании метода ЖХ-МС/МС.

Тестируемые соединения количественно определяли в плазме и гомогенате мозга специфицированным методом ЖХ-МС/МС, используя подходящие экстракционные технологии. Тестируемые соединения в плазме и гомогенате мозга количественно определяли в калибровочном диапазоне 1-500 нг/мл. Изучаемые образцы анализировали с использованием калибровочных образцов в партии и контрольных образцов качества между партиями. Рассчитывали соотношение мозг-плазма (C_b/C_p).

| Номер примера | Доза (мг/кг) | Наполнитель | Путь введения | Единичная доза мозговой проницаемости (C _b /C _p) |
|---------------|--------------|-----------------------|-------------------------|---|
| 3. | 3 | Химически чистая вода | перорально (через зонд) | 1,03±0,02 |
| | 1 | Вода для инъекций | внутривенно (болюс) | |
| 44. | 3 | Химически чистая вода | перорально (через зонд) | 0,78±0,06 |
| | 1 | Вода для инъекций | внутривенно (болюс) | |
| 48. | 3 | Химически чистая вода | перорально (через зонд) | 1,00±0,16 |
| | 1 | Вода для инъекций | внутривенно (болюс) | |
| 50. | 3 | Химически чистая вода | перорально (через зонд) | 1,48±0,26 |
| | 1 | Вода для инъекций | внутривенно (болюс) | |
| 53. | 3 | Химически чистая вода | перорально (через зонд) | 2,53± 0,63 |
| | 1 | Вода для инъекций | внутривенно (болюс) | |

Пример 70. Оценка уровней sAPP α коры мозга мышей.

Экспериментальная методика.

Самцов мышей C57BL/6J (20-30 г) произвольно разделяли (n=7/группа) на различные группы обработки. Контрольной группе мышей подкожно (п.к.) вводили стерильную воду для инъекций. Мыши из групп обработки получали однократную п.к. инъекцию тестируемого соединения (доза объем 10 мл/кг) или прукалоприда (10 мг/кг), растворенных в стерильной воде для инъекций. Мышей подвергали цервикальной дислокации через 60 или 90 мин после введения тестируемого соединения примера 50 или прукалоприда соответственно. Мозг быстро отделяли и кору мозга иссекали при -20°C. Кору мозга сразу же помещали на сухой лед и взвешивали перед сохранением при -80°C до количественной оценки sAPP α при использовании твердофазного иммуносорбентного анализа (ELISA).

Получение образца.

1. Коровые ткани оттаивали и добавляли трис-буферный солевой раствор (TBS), содержащий ингибиторы протеазы в пропорции 0,8 мл на каждые 200 мг ткани.

2. Полученные образцы гомогенизировали с использованием стеклотефлонового гомогенизатора при 10 тактах. Полученные в результате гомогенаты центрифугировали при 15000 об/мин при 4°C в течение 90 мин.

3. Супернатант удаляли и к осадку добавляли 4-кратный объем (0,8 мл/200 мг ткани) TBS. Снова гомогенизировали с последующим центрифугированием при 15000 об/мин при 4°C в течение 30 мин.

4. Из центрифугированной выше смеси удаляли супернатант и добавляли 10-кратный объем 6 М гуанидин-HCl в 50 мМ Трис буфера pH:7,6 (500 мкл/50 мг ткани). Полученный в результате раствор подвергали воздействию ультразвука в течение 5 с 4 раза.

5. Полученную в результате смесь инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин с последующим центрифугированием при 15000 об/мин, 4°C в течение 30 мин. Из полученного отбирали 5 мкл раствора супернатанта и разводили 155 мкл EIA буфера (коэффициент разведения 32).

Измерение sAPP α при помощи набора ELISA.

Для исследования роли при неотложном лечении тестируемых соединений на уровне sAPP α измеряли экспрессию этого белка в гомогенатах, полученных из коры головного мозга обработанных и необработанных мышей, применяя анализ ELISA. Следовали полной методике, описанной в руководстве набора ELISA (Mouse/Rat sAPP α ELISA, Catalog Number: JP27415, Innovation Beyond Limits International, Hamburg, Germany).

Статистический анализ.

Статистические анализы проводили при использовании программного обеспечения Graph Pad Prism (Version 4). Данные выражали как среднее \pm SD уровней sAPP α в виде процента от значений контроля (мыши, которые получали воду для инъекций). Значения сравнивали между различными группами с помощью непарного теста. Уровень значимости устанавливали при *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Ссылки.

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2003, 305, 864-871;

Current Pharmaceutical Design, 2006, 12, 671-676 и

Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2006, 317, 786-790.

Результаты по тестируемому соединению (фиг. 1).

Через 60 мин после обработки тестируемое соединение давало значительное увеличение уровней sAPP α в коре головного мозга мышей, т.е. было отмечено увеличение на 44% при проведении испытания при дозах 1 мг/кг, п.к. дозирование (фиг. 1). Положительный контроль, агонист рецептора 5-HT $_4$, прукалоприд, существенно увеличивал уровень sAPP α в коре головного мозга взрослых мышей при 10,0 мг/кг п.к. Эти результаты соответствуют результатам, сообщаемым в литературе (British Journal of Pharmacology, 2007, 150, 883-892).

Пример 71. Оценка эффекта соединений настоящего изобретения на модуляцию ацетилхолина из вентрального гиппокампа самцов крыс Wistar.

Экспериментальная методика.

Самцам крыс Wistar (240-300 г) стереотаксически имплантировали с микродиализом направляющую канюлю в вентральный гиппокамп (AP: -5,2 мм, ML: +5,0 мм, DV: -3,8 мм). Координаты принимали согласно Paxinos и Watson (2004) с эталонными точками, взятыми из брегмы, и вертикальными от черепа. Крысам давали возможность индивидуально восстановиться в течение от четырех до пяти дней со свободным доступом к корму в круглодонной миске из оргстекла и воде.

За день до микродиализного эксперимента крыс подключали к двухлинейному кварцевому двухканальному жидкостному шарнирному соединению (Instech, UK) на счетчике с рычагом равновесия, что давало возможность неограниченного движения животному. За 16 ч до начала исследования в вентральный гиппокамп через направляющую канюлю вставляли предварительно уравновешенный микродиализный зонд (4 мм диализная мембрана).

На день исследования зонд перфузировали при постоянной скорости потока 1,5 мкл/мин искусственной спинномозговой жидкостью (aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3,0 mM, MgCl $_2$ 1,0 mM, CaCl $_2$ ·2H $_2$ O 1,3 mM, NaH $_2$ PO $_4$ ·2H $_2$ O 0,2 mM и Na $_2$ HPO $_4$ ·7H $_2$ O 1,0 mM, pH 7,2). Сохраняли период стабилизации 2 ч и пять основных образцов отбирали в 20-минутные интервалы. Вводили тестируемое соединение примера 50 или наполнитель и диализаты образцов отбирали в 20-минутные интервалы в течение дополнительного периода в 4 ч. Диализаты сохраняли при температуре ниже -70°C до количественного определения ацетилхолина.

Количественное определение ацетилхолина.

Количество ацетилхолина в диализате определяли в калибровочном диапазоне 0,103 нмоль-103,491 нмоль при помощи метода ЖХ-МС/МС.

Статистический анализ.

Все данные микродиализа выражали как процент изменения от средних значений основных концентраций диализата, принятых за 100%, определенных как средняя величина для пяти значений предварительных доз. AUC рассчитывали при помощи метода трапеций с использованием программы WinNonlin (5.0.1 version, Pharsight Corp. CA). Статистическую значимость рассчитывали между средним значением AUC у групп, обработанных наполнителем, с использованием одностороннего дисперсионного анализа ANOVA с последующим проведением теста Дуннетта. Для каждой из обработанных групп процент увеличения в уровнях ацетилхолина сравнивали с группой, обработанной наполнителем, с использованием вариации двухфакторного анализа (время и обработка), с последующим проведением множественного сравнительного теста Бонферрони. Статистическая значимость принималась при значении p менее чем 0,05.

Некорректно введенный зонд принимался в качестве критерия для исключения данных по животному.

Ссылка: Neuropharmacology, 2007, 53, 563-573.

Результаты по тестируемому соединению.

Тестируемое соединение (1,0 мг/кг, п.о.) вызывало 51% увеличение уровней ацетилхолина в вентральном гиппокампе у самцов крыс Wistar (фиг. 2). Обработка 3,0 и 10,0 мг/кг п.о. тестируемым соединением вызывала подобное значение увеличения уровней гиппокампального ацетилхолина. Значения площади под кривой рассчитывали для оценки общего воздействия обработки, показавшей 31% увеличение после обработки тестируемым соединением (1,0 мг/кг, п.о.) (фиг. 3).

Пример 72. Оценка воздействия соединений настоящего изобретения на модуляцию ацетилхолина из лобной коры головного мозга у самцов крыс Wistar.

Экспериментальная методика.

Самцам крыс Wistar (240-300 г) стереотаксически имплантировали микродиализную направляющую канюлю в лобную кору головного мозга (AP: + 3,2 мм, ML: -3,2 мм, DV: -1,5 мм). Координаты принимали согласно Paxinos и Watson (2004) с эталонными точками, взятыми из брегмы, и вертикальными от черепа. Крысам давали возможность индивидуально восстановиться в течение от четырех до пяти дней со свободным доступом к корму в круглодонной миске из оргстекла и воде.

За день до микродиализного эксперимента, крыс подключали к двухлинейному кварцевому двухканальному жидкостному шарнирному соединению (Instech, UK) на счетчике с рычагом равновесия, что давало возможность неограниченного движения животному. За 16 ч до начала исследования, в лобную часть головного мозга через направляющую канюлю вставляли предварительно уравновешенный микро-

диализный зонд (4 мм диализная мембрана).

На день исследования зонд перфузировали при постоянной скорости потока 1,5 мкл/мин искусственной спинномозговой жидкостью (aCSF; NaCl 147 mM, KCl 3,0 mM, MgCl₂ 1,0 mM, CaCl₂·2H₂O 1,3 mM, NaH₂PO₄·2H₂O 0,2 mM и Na₂HPO₄·7H₂O 1,0 mM, pH 7,2). Сохраняли период стабилизации 2 ч и пять основных образцов отбирали в 20-минутные интервалы. Вводили тестируемое соединение примера 50 или наполнитель и диализаты образцов отбирали в 20-минутные интервалы в течение дополнительного периода в 4 ч. Диализаты сохраняли при температуре ниже -70°C до количественного определения ацетилхолина.

Количественное определение ацетилхолина.

Количество ацетилхолина в диализате определяли в калибровочном диапазоне 0,103-103,491 нмоль при помощи метода ЖХ-МС/МС.

Статистический анализ.

Все данные микродиализа выражали как процент изменения от средних значений основных концентраций диализата, принятых за 100%, определенных как средняя величина для пяти значений предварительных доз. AUC рассчитывали при помощи метода трапеций с использованием программы WinNonlin (5.0.1 version, Pharsight Corp. CA). Статистическую значимость рассчитывали между средним значением AUC у групп, обработанных наполнителем, с использованием одностороннего дисперсионного анализа ANOVA с последующим проведением теста Дуннетта. Для каждой из обработанных групп процент увеличения в уровнях ацетилхолина сравнивали с группой, обработанной наполнителем, с использованием вариации двухфакторного анализа (время и обработка), с последующим проведением множественного сравнительного теста Бонферрони. Статистическая значимость принималась при значении p менее чем 0,05.

Некорректно введенный зонд принимался в качестве критерия для исключения данных по животному.

Ссылка: Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders, 2004, 3, 39-51.

Результаты по тестируемому соединению.

Тестируемое соединение вызывало дозозависимое увеличение уровней ацетилхолина лобной коры головного мозга у самцов крыс Wistar (фиг. 4). Уровни ацетилхолин достигали пределов в 204% от уровней предварительной дозы при 10,0 мг/кг, п.о. Значения площади под кривой рассчитывали для оценки общего воздействия обработки, показавшей существенное увеличение в AUC после обработки тестируемым соединением при 1,0 мг/кг, п.о. (фиг. 5).

Пример 73. Модель задачи распознавания объекта.

Усиление когнитивных свойств соединениями настоящего изобретения оценивали с использованием этой модели.

В качестве подопытных животных использовали самцов крыс Wistar (230-280 г). В каждую клетку помещали по четыре животных. Животных выдерживали на 20% лишении корма до одного дня и неограниченно давали воду на протяжении всего эксперимента и поддерживали 12-часовой цикл свет/темнота. Также крыс приучали к отдельным площадкам в течение 1 ч в отсутствие какого-либо объекта.

Одна группа из 12 крыс получала наполнитель (1 мл/кг) перорально, и другая группа животных получала соединение формулы (I) либо перорально, либо в.в., за 1 ч до испытания знакомства (T1) и испытания выбора (T2).

Эксперимент проводили на 50×50×50 см открытой площадке из акрила. На этапе ознакомления (T1) крыс помещали по отдельности на данную открытую площадку на 3 мин, на которой размещались в двух соседних углах в 10 см от стен два идентичных объекта (пластиковые бутылки, 12,5 см высота × 5,5 см диаметр), обернутые только желтой оберточной лентой (a1 и a2). Спустя 24 ч после испытания (T1) на тестирование долгосрочной памяти этих же крыс помещали на ту же самую площадку, где они размещались при испытании T1. На фазе выбора (T2) крысам давали возможность для изучения на открытой площадке в течение 3 мин в присутствии одного знакомого объекта (a3) и одного нового объекта (b) (стеклянная бутылка янтарного цвета, 12 см высота × 5 см диаметр). Знакомые объекты присутствовали при такой же текстуре, цвете и размерах. В ходе испытаний T1 и T2 обследования каждого объекта (определяемые в виде нюхания, лизания, жевания или движущихся вибриссов, в то время как нос находится на расстоянии менее чем 1 см к объекту) регистрировали отдельно секундомером. Усаживание на объект не рассматривалось в качестве разведочной деятельности, однако это наблюдалось редко.

T1 обозначает общее время, затраченное на обследование знакомых объектов (a1+a2).

T2 обозначает общее время, затраченное на обследование знакомого объекта и нового объекта (a3+b).

Тест на распознавание объекта проводили, как описано в Behaviour Brain Research, 31 (1988), 47-59.

| Номер примера | Доза | Время обследования среднее±S.E.M (сек) | | Заключение |
|---------------|-------------------|---|--------------|------------|
| | | Знакомый объект | Новый объект | |
| 3. | 0,003 мг/кг, п.о. | 9,9±2,06 | 17,58±2,24 | Активное |
| 44. | 3 мг/кг, п.о. | 5,44±1,02 | 14,64±2,19 | Активное |
| 48. | 3 мг/кг, п.о. | 7,02±0,76 | 13,80±1,74 | Активное |
| 50. | 0,1 мг/кг, п.о. | 9,89±1,49 | 18,58±2,44 | Активное |
| 53. | 0,3 мг/кг, п.о. | 8,24±1,32 | 15,98±1,75 | Активное |

Пример 74. Радиальный восьмирукавный лабиринт.

Усиление когнитивных свойств соединениями настоящего изобретения оценивали с использованием этой модели.

Радиальный восьмирукавный лабиринт состоит из центрального основания диаметром 45 см. Каждый рукав размером 42,5×15×24 см. Лабиринт возвышался на высоте 1 м от земли. Животных сажали на ограниченную диету до тех пор, пока они достигли примерно 85% от их массы при свободном кормлении. В течение периода ограничения диеты животных приучали к новому корму (гранулам). По достижении крысами примерно 85% от их массы при свободном кормлении крыс приучали к лабиринту на 1- и 2-й дни. Животных, которые не потребляли гранулы, исключали из исследования. Животных рандомизировали на день 2. В последующие дни обработку проводили согласно назначению. Каждое животное вводили в лабиринт по отдельности на период 10 мин. В рукава клали приманку только один раз и животных приучали к распорядку, при котором повторные входы в рукав не вознаграждались. Исследование заканчивали, после того как крыса посетила 16 рукавов, или за 10 мин большая часть или все гранулы были съедены. Входы в рукава регистрировали с помощью программного обеспечения. После окончания исследования крыс удаляли и лабиринт очищали с помощью мыльной воды.

| Номер примера | Обращение вызываемой скололамином амнезии – интервал эффективной дозы |
|---------------|---|
| 3. | 0,03 мг/кг, п.о. |
| 50. | 1 мг/кг, п.о. |

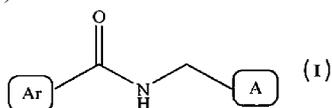
Пример 75. Автоматический анализ hERG методом "открытия-закрытия".

Для изучения кардиологической безопасности тестируемых соединений при использовании автоматического анализа hERG методом "открытия-закрытия" hERG-HEK293 клетки выращивали до 70% конфлюэнтности и собирали с помощью пипетки Assuatax. Клетки затем суспендировали в полной среде и инкубировали при 37°C и 5% CO₂ в течение 30 мин перед использованием этих клеток для полного клеточного анализа методом "открытия-закрытия". Полные клеточные пэтч-кламп записи проводили на инструменте Patchliner Nanion, используя стадии I-V протокола напряжения от исходного потенциала -80 до 40 мВ в течение 500 мс и затем при потенциале тестирования в течение 500 мс и обратно к исходному потенциалу -80 мВ. Импульсы вызывали каждые 10 с. Тестируемое соединение при каждой концентрации инкубировали в течение 5 мин. Анализ данных проводили путем графического изображения исходных данных с использованием Igor Pro программного обеспечения и рассчитывали значения IC₅₀. Для анализа данных принимали во внимание клетки с резистентностью >1 ГОм и хвостовые токи >200 пА. Хинидин использовали в качестве положительного контроля.

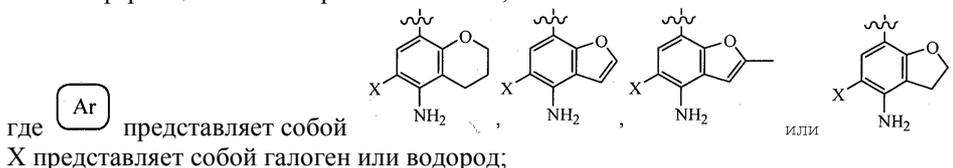
| Номер примера | hERG (IC ₅₀) |
|---------------|--------------------------|
| 37 | >10 мкМ |
| 44 | >10 мкМ |
| 50 | >10 мкМ |
| 53 | >10 мкМ |

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

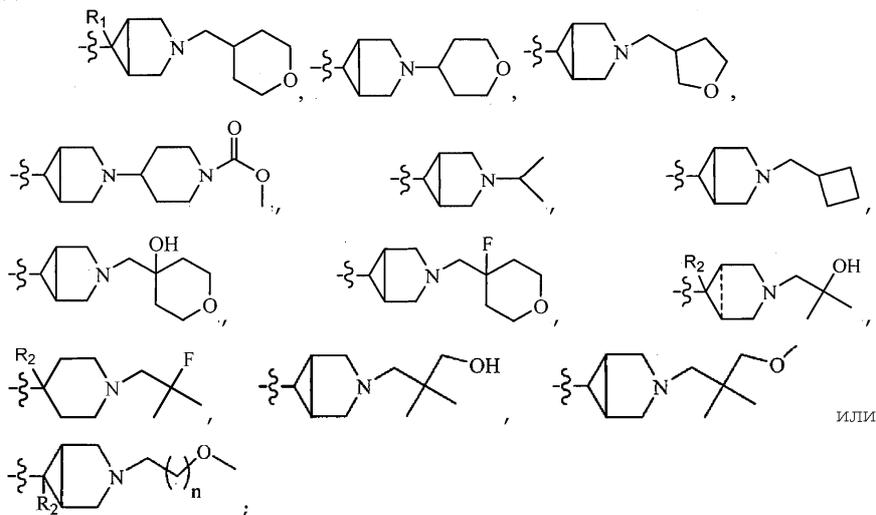
1. Соединение общей формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль,



представляет собой



"~~~~~" указывает точку присоединения;

"-----" указывает связь или отсутствие связи;

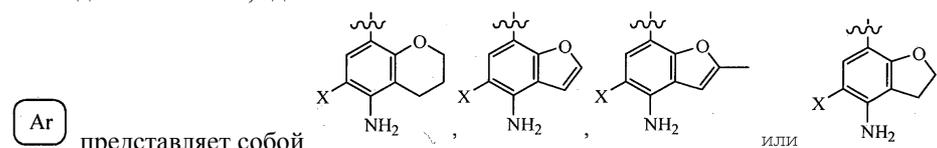
R₁ представляет собой водород;

R₂ представляет собой водород или фтор, при условии, что R₂ представляет собой фтор, когда

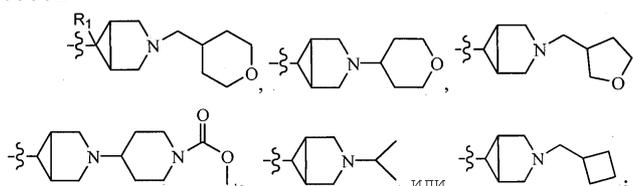
"-----" указывает отсутствие связи;

n равен 1 или 2.

2. Соединение по п.1, где



представляет собой

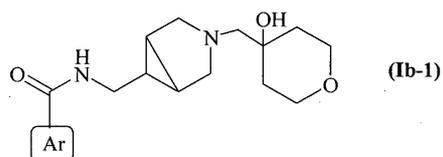


"~~~~~" указывает точку присоединения;

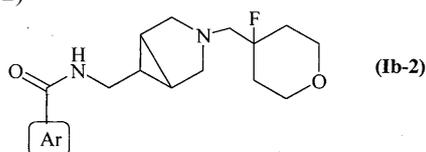
R₁ представляет собой водород.

3. Соединение по п.1, где данное соединение выбрано из:

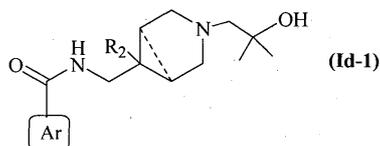
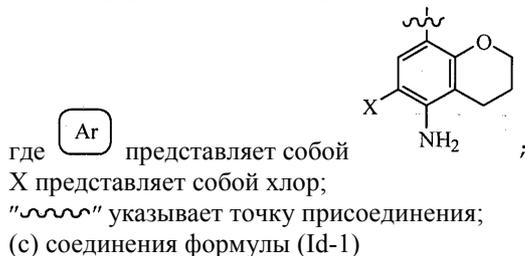
(a) соединения формулы (Ib-1)



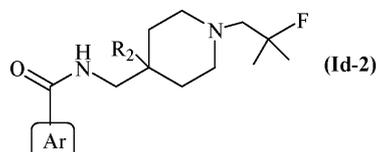
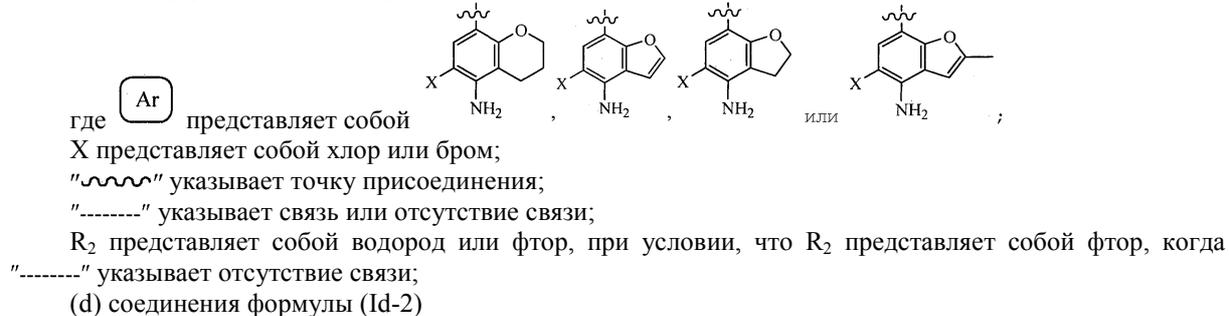
или его фармацевтически приемлемой соли,



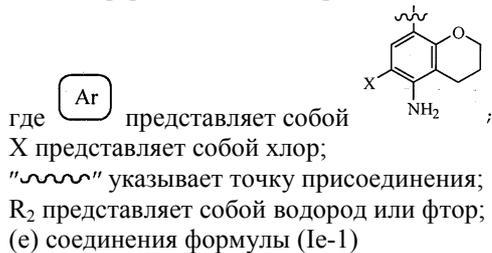
или его фармацевтически приемлемой соли,

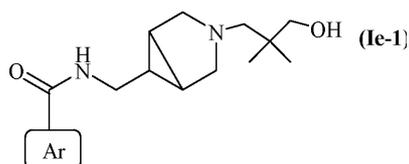


или его фармацевтически приемлемой соли,

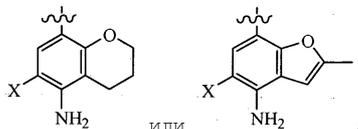


или его фармацевтически приемлемой соли,





или его фармацевтически приемлемой соли,

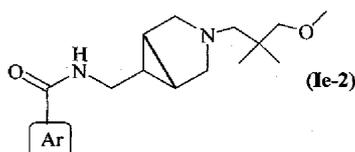


где $\boxed{\text{Ar}}$ представляет собой

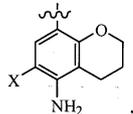
X представляет собой хлор;

"~" указывает точку присоединения;

(f) соединения формулы (Ie-2)



или его фармацевтически приемлемой соли,

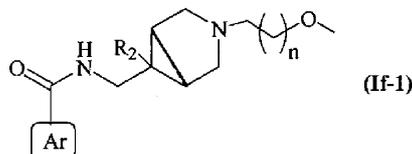


где $\boxed{\text{Ar}}$ представляет собой

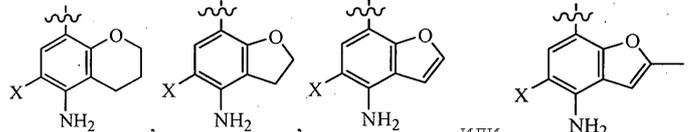
X представляет собой хлор;

"~" указывает точку присоединения;

(g) соединения формулы (If-1)



или его фармацевтически приемлемой соли,



где $\boxed{\text{Ar}}$ представляет собой

X представляет собой хлор или бром;

R₂ представляет собой водород или фтор;

n равен 1 или 2.

4. Соединение по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из

гидрохлорида 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида;

гемифумарата 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида;

L(+)-тартрата 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида;

5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}-хроман-8-карбоксамида;

5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида;

L(+)-тартрата 5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида;

L(+)-тартрата 5-амино-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида;

5-амино-N-{{3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}хроман-8-карбоксамида;

(R,S)-5-амино-6-хлор-N-{{3-(тетрагидро-3-фуранилметил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил}-хроман-8-карбоксамида;

5-амино-6-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} хроман-8-карбоксамида;
 L(+)-тартрата 5-амино-6-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} хроман-8-карбоксамида;
 4-амино-5-хлор-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил} бензофуран-7-карбоксамида;
 гидрохлорида 4-амино-5-хлор-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил} - бензофуран-7-карбоксамида;
 4-амино-5-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} -2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида;
 оксалата 4-амино-5-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} -2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида;
 5-амино-6-хлор-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил} хроман-8-карбоксамида;
 L(+)-тартрата 5-амино-6-хлор-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил} - хроман-8-карбоксамида;
 5-амино-6-бром-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил} хроман-8-карбоксамида;
 L(+)-тартрата 5-амино-6-бром-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил} - хроман-8-карбоксамида;
 L(+)-тартрата 4-амино-5-хлор-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил} - бензофуран-7-карбоксамида;
 4-амино-5-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} бензофуран-7-карбоксамида;
 L(+)-тартрата 4-амино-5-хлор-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} бензофуран-7-карбоксамида;
 4-амино-5-хлор-2-метил-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил} бензофуран-7-карбоксамида;
 L(+)-тартрата 4-амино-5-хлор-2-метил-N-{{4-фтор-1-(2-гидрокси-2-метилпропил)-4-пиперидинил}метил} бензофуран-7-карбоксамида;
 4-амино-5-хлор-2-метил-N-{{3-(2-гидрокси-2-метилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} - бензофуран-7-карбоксамида;
 5-амино-6-хлор-N-{{1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-фтор-4-пиперидинил}метил} хроман-8-карбоксамида;
 L(+)-тартрата 3-амино-6-хлор-N-{{1-(2-фтор-2-метилпропил)-4-фтор-4-пиперидинил}метил} хроман-8-карбоксамида;
 5-амино-6-хлор-N-{{3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} - хроман-8-карбоксамида;
 L(+)-тартрата 5-амино-6-хлор-N-{{3-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} хроман-8-карбоксамида;
 5-амино-6-хлор-N-{{3-(3-метокси-2,2-диметилпропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} хроман-8-карбоксамида;
 4-амино-5-хлор-N-{{3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} -2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида;
 оксалата 4-амино-5-хлор-N-{{3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} -2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида;
 4-амино-5-хлор-N-{{3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} бензофуран-7-карбоксамида;
 гидрохлорида 4-амино-5-хлор-N-{{3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} бензофуран-7-карбоксамида;
 4-амино-5-хлор-2-метил-N-{{3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} бензофуран-7-карбоксамида;
 гидрохлорида 4-амино-5-хлор-2-метил-N-{{3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} бензофуран-7-карбоксамида и
 оксалата 4-амино-5-бром-N-{{3-(3-метоксипропил)-3-азабицикло[3.1.0]гекс-6-ил}метил} -2,3-дигидробензофуран-7-карбоксамида.

5. Фармацевтическая композиция для лечения расстройств, опосредованных рецептором 5-гидрокситриптамина 4 (5-HT₄), содержащая соединение по любому из пп.1-4 и фармацевтически приемлемые эксципиенты или носители.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, где расстройство, опосредованное рецептором 5-гидрокситриптамина 4 (5-HT₄), выбрано из болезни Альцгеймера, шизофрении, расстройства дефицита внимания с гиперактивностью, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, депрессии или психических

расстройств.

7. Применение соединения по любому из пп.1-4 для лечения расстройств, связанных с рецептором 5-гидрокситриптамина 4 (5-HT₄).

8. Применение по п.7, где расстройство, опосредованное рецептором 5-гидрокситриптамина 4 (5-HT₄), выбрано из болезни Альцгеймера, шизофрении, расстройства дефицита внимания с гиперактивностью, болезни Хантингтона, болезни Паркинсона, депрессии или психических расстройств.

