

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 039412

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.01.25

(21) Номер заявки
201890402

(22) Дата подачи заявки
2016.07.28

(51) Int. Cl. C07D 223/16 (2006.01)
C07D 223/32 (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

(54) 5-НТ_{2C} РЕЦЕПТОРНЫЕ АГОНИСТЫ И КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 62/199,382

(32) 2015.07.31

(33) US

(43) 2018.09.28

(86) PCT/US2016/044426

(87) WO 2017/023679 2017.02.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

АРЕНА ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:

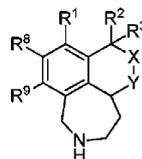
Леманн Юрг, Файхтингер Конрад, Рен
Альберт С., Сэмпл Грейм (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-03091251
WO-A1-2005003096

(57) Изобретение относится к соединениям формулы А, где значения групп R¹, R², R³, R⁸, R⁹, X и Y определены в формуле изобретения, которые модулируют активность 5-НТ_{2C} рецептора. Также представлена фармацевтическая композиция на основе заявленных соединений и способы лечения заболеваний, опосредованных активностью 5-НТ_{2C} рецептора.



Формула А

B1

039412

039412 B1

Ожирение представляет собой угрожающее жизни заболевание, при котором существует повышенный риск смерти, возникающей в результате сопутствующих заболеваний, таких как диабет II типа, гипертонзия, инсульт, рак и заболевание желчного пузыря.

В настоящее время ожирение представляет собой основную проблему для здравоохранения в западном мире и оно возникает в некоторых странах третьего мира. Повышение количества лиц с ожирением является в основном результатом увеличивающегося предпочтения пищи с высоким содержанием жира, но также снижения активности жизни большинства людей. В настоящее время приблизительно 30% населения США считаются тучными.

Классифицируют ли кого-либо как индивида с избытком веса или ожирением, обычно определяют на основе его индекса массы тела (ВМТ), который рассчитывают делением массы тела (кг) на квадрат роста (м²). Таким образом, единицы ВМТ представляют собой кг/м², и можно рассчитать диапазон ВМТ, связанный с минимальной смертностью в каждой декаде жизни. Избыточный вес определяют как ВМТ в диапазоне 25-30 кг/м² и ожирение как ВМТ, больший чем 30 кг/м² (см. таблицу ниже).

Классификация веса по индексу массы тела (ВМТ)

ВМТ	КЛАССИФИКАЦИЯ
<18,5	Недостаток веса
18,5-24,9	нормальный
25,0-29,9	Излишек веса
30,0-34,9	Ожирение (I класс)
35,0-39,9	Ожирение (II класс)
≥40	Крайнее ожирение (III класс)

По мере увеличения ВМТ возникает повышенный риск смерти по ряду причин, которые являются независимыми от других факторов риска. Самые распространенные заболевания, связанные с ожирением, представляют собой сердечно-сосудистое заболевание (особенно гипертонзию), диабет (ожирение отягчает развитие диабета), заболевание желчного пузыря (особенно рак) и репродуктивные заболевания. Сила связи между ожирением и конкретными заболеваниями варьируется. Одной из сильнейших является связь с диабетом 2 типа. Избыточный жир в теле лежит в основе 64% случаев диабета у мужчин и 77% случаев у женщин (Seidell, Semin Vasc Med 5:3-14 (2005)). Исследования показали, что даже небольшое снижение веса тела может соответствовать значительному снижению риска развития.

Однако существует проблема с определением ВМТ, заключающаяся в том, что не принимается во внимание доля массы тела, которая является мышечной, относительно жира (адипозной ткани). Для учета этого ожирение можно также определять на основе содержания жира в теле: большее чем 25% у мужчин и большее чем 30% у женщин.

Ожирение также значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Коронарная недостаточность, атероматозное заболевание и сердечная недостаточность находятся в первых рядах сердечно-сосудистых осложнений, вызываемых ожирением. Предполагается, что если все население имеет идеальный вес, риск коронарной недостаточности будет снижен на 25% и риск сердечной недостаточности и острого нарушения мозгового кровообращения будут снижены на 35%. Случаи коронарной болезни удваиваются у субъектов младше 50 лет, которые имеют 30% избыток веса. Пациенты с диабетом сталкиваются с 30% снижением срока жизни. После 45 лет люди с диабетом имеют в три раза большую вероятность, чем люди без диабета, возникновения существенного заболевания сердца и вплоть до пятикратного увеличения вероятности получить инсульт. Данные результаты подчеркивают взаимосвязи между факторами риска диабета и сердечно-сосудистого заболевания и потенциальной ценности интегративного подхода к предотвращению данных заболеваний, основанного на предотвращении ожирения (Perry, I.J. et al., BMJ 310, 560-564 (1995)).

Диабет также способствует развитию заболевания почек, заболевания глаз и возникновению проблем нервной системы. Заболевание почек, также известное как нефропатия, возникает, когда "фильтровальный механизм" почки нарушается, белок просачивается в мочу в избыточном количестве и, в конце концов, почка перестает работать. Диабет также является основной причиной повреждения сетчатки в задней части глаза и повышенного риска катаракты и глаукомы. Наконец, диабет связан с повреждением нервов, особенно ног и ступней, что нарушает способность чувствовать боль и способствует возникновению серьезных инфекций. Взятые вместе, диабетические осложнения представляют собой одну из лидирующих причин смерти в стране.

Первая линия лечения заключается в обеспечении диеты и советов пациентам относительно образа жизни, таких как снижение содержания жира в их рационе и повышение их физической активности. Однако многим пациентам сделать это трудно, и им необходима дополнительная помощь лекарственной терапии для поддержания результатов данных усилий.

Самые современные продукты на рынке являются неуспешными в качестве терапевтических средств от ожирения, поскольку отсутствует эффективность или имеются неприемлемые профили по-

бочных эффектов. На настоящий момент самое успешное лекарственное средство представляет собой опосредованно действующий 5-гидрокситриптаминовый (5-НТ) агонист, d-фенфлурамин (Redux™), но сообщается о дефектах сердечного клапана у вплоть до одной трети пациентов, что привело к отказу от него FDA в 1998.

Кроме того, два лекарственных средства выпустили в США и Европе: орлистат (Xenical™), лекарственное средство, которое предотвращает поглощение жира ингибированием липазы поджелудочной железы, и сибутрамин (Reductil™), ингибитор обратного захвата 5-НТ/норадреналина. Однако побочные эффекты, связанные с данными продуктами, могут ограничивать их длительное применение. Сообщается, что лечение Xenical вызывает желудочно-кишечное расстройство у некоторых пациентов, тогда как сибутрамин связан с повышенным кровяным давлением у некоторых пациентов.

Серотониновая (5-НТ) нейротрансдукция играет важную роль в ряде физиологических процессов при физических и психических заболеваниях. 5-НТ участвует в регуляции пищевого поведения. Считают, что 5-НТ работает стимулированием чувства насыщения, так что субъект с повышенным 5-НТ прекращает поглощать пищу раньше и потребляет меньше калорий. Показано, что стимулирующее действие 5-НТ на 5-НТ_{2C} рецептор играет важную роль в контроле приема пищи и эффекте против ожирения d-фенфлурамина. Поскольку 5-НТ_{2C} рецептор экспрессируется с высокой плотностью в мозге (особенно в лимбических структурах, экстрапирамидных путях, таламусе и гипоталамусе, а именно паравентрикулярном ядре гипоталамуса и дорсомедиальном ядре гипоталамуса, и в основном в хориоидном сплетении) и экспрессируется с низкой плотностью или отсутствует в периферических тканях, соединения настоящего изобретения могут быть более эффективными и безопасными агентами против ожирения. Кроме того, мыши с нокаутным геном 5-НТ_{2C} имеют избыточный вес с когнитивным нарушением и склонностью к судорогам.

Считают, что 5-НТ_{2C} рецептор играет роль при обсессивно-компульсивном расстройстве, некоторых формах депрессии и эпилепсии. Соответственно агонисты могут обладать противотревожными свойствами и свойствами, пригодными для лечения половой дисфункции.

В общем, 5-НТ_{2C} рецептор представляет собой рецепторную мишень для лечения ожирения и психических заболеваний, и можно видеть, что существует необходимость в 5-НТ_{2C} агонистах, которые безопасно снижают потребление пищи и вес тела.

5-НТ_{2C} рецептор представляет собой один из 14 отличных подтипов серотониновых рецепторов. Два рецептора, которые являются близко родственными 5-НТ_{2C} рецептору, представляют собой 5-НТ_{2A} и 5-НТ_{2B} рецепторы, которые имеют существенную гомологию по последовательности. Считают, что активация центральных 5-НТ_{2A} рецепторов представляет собой причину ряда неблагоприятных эффектов со стороны центральной нервной системы неселективных серотонинергических лекарственных средств, включая изменения восприятия и галлюцинации. Выдвигают гипотезу, что активация 5-НТ_{2B} рецепторов, расположенных в сердечно-сосудистой системе, приводит в результате к заболеванию клапана сердца и легочной гипертензии, связанной с применением фенфлурамина и ряда других лекарственных средств, которые действуют через серотонинергические механизмы.

Лорказерин (описанный в РСТ патентной публикации WO2003/086303) представляет собой агонист 5-НТ_{2C} рецептора и проявляет эффективность по снижению ожирения в моделях животных и на людях. В декабре 2009 Arena Pharmaceuticals подала заявку на регистрацию нового препарата (NDA) для лорказерина в Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). NDA заявка основана на большом пакете данных по результатам программы клинических исследований лорказерина, которая включает 18 клинических испытаний в сумме 8576 пациентов. Программа клинических испытаний основной фазы 3 оценила приблизительно 7200 пациентов, подвергаемых лечению вплоть до двух лет, и показала, что лорказерин постоянно вызывает значительную потерю веса с превосходной переносимостью. Приблизительно две трети пациентов достигали по меньшей мере 5% потери веса, и более одной трети достигали по меньшей мере 10% потери веса. В среднем пациенты теряли 17-18 фунтов или приблизительно 8% их веса. Второстепенный критерий оценки, включая состав тела, липиды, факторы сердечно-сосудистого риска и гликемические параметры, улучшались по сравнению с плацебо. Кроме того, частота ударов сердца и кровяное давление снижались. Лорказерин не увеличивал риск сердечной недостаточности. Лорказерин улучшал качество жизни, и отсутствовали признаки депрессии или суицидальных мыслей. Единственное неблагоприятное событие, которое превышало степень для плацебо на 5%, заключалось обычно в слабой или умеренной кратковременной головной боли. На основе нормальных ВМІ 25, пациенты в испытании первой фазы 3 теряли приблизительно одну треть их избыточного веса тела. Среднее снижение веса составляло 35 фунтов или 16% веса тела для верхнего квартиля пациентов в испытании второй фазы 3.

Как часть программы клинического исследования 3 фазы, лорказерин оценивали в рандомизированном двойном слепом испытании с контролем плацебо и расслуженными в нескольких местах 604 взрослыми с плохо контролируемым сахарным диабетом 2 типа, которых лечили пероральными гипергликемическими агентами ("BLOOM-DM"). Анализ результатов всего исследования показал значительную потерю веса с лорказерином, измеренную как часть пациентов, достигающих $\geq 5\%$ или $\geq 10\%$ потери

веса в 1 год, или как среднее изменение веса (Diabetes 60, Suppl 1, 2011). Лорказерин значительно улучшал гликемический контроль во всей популяции пациентов. Соответственно, в добавление к тому, что он является пригодным для регулирования веса, лорказерин также является пригодным для лечения диабета 2 типа. 27 июня 2012 FDA предварительно одобрила лорказерин (BELVIQ®), только при условии конечного решения по классификации Управлением по борьбе с наркотиками (DEA), в качестве дополнения к низкокалорийной диете и повышенной физической активности для постоянного контроля веса у взрослых пациентов с первоначальным индексом массы тела (BMI) 30 кг/м² или более (тучных) или 27 кг/м² или более (с избыточным весом), в присутствии по меньшей мере одного сопутствующего заболевания, связанного с весом (например, гипертензии, дислипидемии, диабета 2 типа). 19 декабря 2012 DEA рекомендовало классифицировать лорказерин как лекарственное средство 4 категории, обладающее низким риском злоупотребления. Служба федерального реестра заявила об окончательном регламенте DEA государственной инспекции, поместив BELVIQ в 4 категорию закона о контролируемых веществах. Распределение в данную категорию было эффективным, и BELVIQ был выпущен в Соединенных Штатах 7 июня 2013, через 30 дней после публикации окончательного регламента DEA в федеральном реестре.

Применение табака является основной причиной предотвращаемого заболевания и ранней смерти во всем мире. Согласно подборке данных Всемирной организации здравоохранения (июль 2013), 50% всех потребителей табака умирают от заболевания, связанного с табаком - это составляет приблизительно шесть миллионов человек в год. Оценено, что больше чем пять миллионов смертей в год являются результатом прямого употребления табака, причем оставшиеся смерти являются результатом воздействия пассивного курения (World Health Organization website. Fact Sheet No 339: Tobacco. www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html. Updated July 2013. Accessed September 10, 2013). Согласно системе центров контроля и профилактики заболеваний (CDC), приблизительно 43,8 млн взрослых в Соединенных Штатах (U.S.) являются курильщиками сигарет. В США применение табака ответственно за одну из пяти смертей каждый год (World Health Organization website. Fact Sheet No 339: Tobacco, www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/index.html. Updated July 2013. Accessed September 10, 2013). Применение табака непосредственно связано с сердечно-сосудистым заболеванием, раком легких и другими видами рака, и хроническими заболеваниями нижних дыхательных путей (хронический бронхит, эмфизема, астма и другие хронические заболевания нижних дыхательных путей) (Health Effects of Cigarette Smoking. Centers for Disease Prevention website. www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/factsheets/health_effects/effects_cig_smoking/ Accessed September 10, 2013). Они удерживают позицию в качестве трех основных причин смерти в США с 2008, где хроническое заболевание нижних дыхательных путей замещает сердечно-сосудистое заболевание, которое также непосредственно связано с применением табака (Molgaard CA, Bartok A, Peddecord KM, Rothrock J. The association between cerebrovascular disease and smoking: a case-control study. *Neuroepidemiology*. 1986;5 (2):88-94).

Исследование, которое включает курительное поведение 2138 курильщиков в США за 8 лет, начавшееся в 2002, показало, что приблизительно одна треть субъектов сообщало о попытке бросить курить по сравнению с прошлым годом, приблизительно 85% первоначальной группы делали по меньшей мере одну попытку бросить курить за период исследования, и средний процент бросания 3,8% для оставшейся группы. Следовательно, значительное большинство курильщиков делают попытки бросить, но остается трудным достичь постоянного воздержания (Cummings KM, Cornelius ME, Carpenter MJ, et al. Abstract: How Many Smokers Have Tried to Quit? Society for Research on Nicotine and Tobacco. Poster Session 2. March 2013. POS2-65).

Существующие способы терапии для отказа от курения включают CHANTIX (варениклин) и ZYBAN (бупропион SR). Однако инструкция по применению препарата для обоих CHANTIX и ZYBAN включает особые предостережения. Инструкция по применению CHANTIX содержит предостережение о серьезных невропсихиатрических нарушениях, включая симптомы возбуждения, враждебности, депрессивные изменения настроения, поведение или мышление, которые являются нетипичными для данного пациента, и суицидальные мысли или суицидальное поведение (CHANTIX (варениклин) (листок-вкладыш), New York, NY: Pfizer Labs, Division of Pfizer, Inc.; 2012). Кроме того, предупреждение о том, что метаанализ показал, что сердечно-сосудистые заболевания были редкими, но сообщалось, что некоторые были более частыми у индивидов, подвергаемых лечению CHANTIX; разница была статистически незначимой (CHANTIX (варениклин) (листок-вкладыш), New York, NY: Pfizer Labs, Division of Pfizer, Inc.; 2012). Инструкция по применению ZYBAN включает аналогичные особые предупреждения о серьезных невропсихиатрических нарушениях в процессе лечения, а также после перерыва в лечении (ZYBAN (гидрохлорид бупропиона) (листок-вкладыш), Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2012). Дополнительные предупреждения включают мониторинг за пациентами, применяя антидепрессанты, поскольку существует риск суицидальных мыслей и поведения у детей, юношей и молодежи, и других психических заболеваний (ZYBAN (гидрохлорид бупропиона) (листок-вкладыш), Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2012).

Кроме того, набор веса представляет собой хорошо известный побочный эффект отказа от курения. Отказ от курения приводит к набору веса у приблизительно 80% курильщиков. Средний набор веса в

первый год после отказа составляет 4-5 кг, большая часть которого набирается в первые 3 месяца. Данный набор веса обычно рассматривают как небольшое неудобство по сравнению с полезными эффектами отказа от курения, но 10-20% бросивших курить набирают более 10 кг. Более того, треть всех субъектов утверждала, что они были неспособны сбросить избыточный вес после возобновления курения, подтверждая гипотезу, что несколько попыток бросить курить ведут к кумулятивному набору веса (Veldheer S, Yingst J, Foulds G, Hrabovsky S, Berg A, Sciamanna C, Foulds J. Once bitten, twice shy: concern about gaining weight after smoking cessation and its association with seeking treatment. *Int J Clin Pract.* (2014) 68:388-395).

Принимая во внимание данную статистику, вероятно, не является сюрпризом то, что 50% курильщиков женского пола и 25% курильщиков мужского пола ссылаются на опасение набора веса после отказа от курения (PCWG) в качестве основной причины отказа от прекращения курения и приблизительно то же количество ссылается на набор веса в качестве причины рецидива при предшествующей попытке отказа от курения (Meyers AW, Klesges RC, Winders SE, Ward KD, Peterson BA, Eck LH. Are weight concerns predictive of smoking cessation? A prospective analysis. *J Consult Clin Psychol.* (1997) 65:448-452; Clark MM, Decker PA, Offord KP, Patten CA, Vickers KS, Croghan JT, Hays JT, Hurt RD, Dale LC. Weight concerns among male smokers. *Addict Behav.* (2004) 29:1637-1641; Clark MM, Hurt RD, Croghan IT, Patten CA, Novotny P, Sloan JA, Dakhil SR, Croghan GA, Wos EJ, Rowland KM, Bernath A, Morton RF, Thomas SP, Tschetter IK, Garneau S, Stella PJ, Ebbert IP, Wender DB, Loprinzi CL. The prevalence of weight concerns in a smoking abstinence clinical trial. *Addict Behav.* (2006) 31:1144-1152.; Pomerleau CS, Kurth CL. Willingness of female smokers to tolerate postcessation weight gain. *J Subst Abuse.* (1996)8:371-378; Pomerleau CS, Zucker AN, Stewart AJ. Characterizing concerns about post cessation weight gain: results from a national survey of women smokers. *Nicotine Tob Res.* (2001) 3:51-60). Женщины, в частности, не хотят набирать вес при отказе от курения; приблизительно 40% утверждают, что они возобновят курение, если они наберут вообще какой-нибудь лишний вес (Veldheer S, Yingst J, Foulds G, Hrabovsky S, Berg A, Sciamanna C, Foulds J. Once bitten, twice shy: concern about gaining weight after smoking cessation and its association with seeking treatment. *Int J Clin Pract.* (2014) 68:388-395; Pomerleau CS, Kurth CL. Willingness of female smokers to tolerate postcessation weight gain. *J Subst Abuse* (1996) 8:371-378; Pomerleau CS, Zucker AN, Stewart AJ. Characterizing concerns about post-cessation weight gain: results from a national survey of women smokers. *Nicotine Tob Res.* (2001) 3:51-60; Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, Russell MA, Saracci R, Gulsvik A, Rijcken B, Sawe U. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. Collaborative European Anti-Smoking Evaluation. *European Respiratory Society. Eur Respir J.* (1999) 13:238-246).

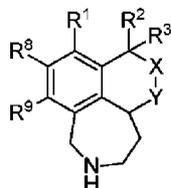
Обычно считается, что легкие и умеренные курильщики более мотивированы бросить курить, чем тяжелые курильщики, оставляя возрастающее большое количество "закоренелых" курильщиков, которые менее вероятно прекратят курить (Hughes JR. The hardening hypothesis: is the ability to quit decreasing due to increasing nicotine dependence? A review and commentary. *Drug Alcohol Depend.* (2011) 117:111-117). Один из факторов, обычно связанных с проблемой набора веса (WGC), представляет собой сильную никотиновую зависимость; таким образом, перспектива бросить курить может быть даже более трудной для курильщиков, которые являются и зависимыми от никотина, и подверженными набору веса. Кроме того, несколько парадоксально то, что тяжелые курильщики имеют склонность иметь больший вес тела и большую вероятность ожирения, чем более легкие курильщики, предполагая более сложную взаимосвязь между весом тела и курением (Chioloro A, Jacot-Sadowski I, Faeh D, Paccaud F, Cornuz J. Association of cigarettes smoked daily with obesity in a general adult population. *Obesity (Silver Spring)* (2007) 15:1311-1318; John U, Hanke M, Rumpf HJ, Thyrian JR. Smoking status, cigarettes per day, and their relationship to overweight and obesity among former and current smokers in a national adult general population sample. *Int J Obes (Lond).* (2005) 29:1289-1294). Несколько исследований обнаружило, что курильщики с избыточным весом и ожирением имеют большие проблемы с набором веса, связанные с курением, чем курильщики с нормальным весом (Aubin H-J, Berlin I, Smadja E, West R. Factors associated with higher body mass index, weight concern, and weight gain in a multinational cohort study of smokers intending to quit. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* (2009). 6:943-957; Levine MD, Bush T, Magnusson B, Cheng, Y, Chen X. Smoking-related weight concerns and obesity: differences among normal weight, overweight, and obese smokers using a telephone tobacco quitline. *Nicotine Tob Res.* (2013) 15:1136-1140). Принимая во внимание совмещение высокой никотиновой зависимости и серьезной озабоченности о наборе веса у курильщиков с ожирением, вмешательство при отказе от курения, которое направлено на предотвращение набора веса после отказа от курения, может быть особенно полезно для данной субпопуляции.

Несмотря на существование нескольких терапий для отказа от курения, доля долговременного успеха являются низкой, и остаются основные преграды для отказа от курения. Существует значительная неудовлетворенная потребность в безопасных и эффективных терапиях, которые направлены на преодоление данных преград. Также остается необходимость в альтернативных соединениях для лечения заблуждений и расстройств, связанных с 5-HT_{2C} рецепторами. Соединения, описанные в настоящем изобретении, представляют собой агонисты 5-HT_{2C} рецепторов, которые удовлетворяют данную потребность и также обеспечивают связанные с ними преимущества. Настоящее описание удовлетворяет данную потребность и также обеспечивает связанные с ним преимущества.

Сущность настоящего изобретения

В некоторых вариантах осуществления обеспечивают соединения формулы А, как определено в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления также обеспечивают способы коррекции веса, вызывая насыщение и снижая поглощение пищи, и предотвращения и лечения ожирения, набора веса, вызванного антипсихотическими средствами, диабета 2 типа, зависимости от табака/никотина, наркотической зависимости, алкогольной зависимости, судорожного расстройства, где судорожное расстройство представляет собой эпилепсию или синдром Драве.

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении обеспечивают соединения формулы А и его фармацевтически приемлемые соли



Формула А,

где

R^1 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, O- C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

каждый R^2 и R^3 представляет собой H;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-6-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо;

X представляет собой O или $C(R^4R^5)$;

Y представляет собой $C(R^6R^7)$;

каждый R^4 и R^5 представляет собой H;

или R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо;

или каждый R^2 и R^5 представляет собой H;

или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, соединяющими их, образуют 5-6-членное карбоциклическое кольцо;

каждый R^6 и R^7 представляет собой H; и

каждый R^8 и R^9 представляет собой H.

Также обеспечивают способ получения композиций, содержащих смесь соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемого носителя.

Также обеспечивают фармацевтические композиции, содержащие соединение, обеспечиваемое в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемый носитель.

Также обеспечивают способ получения фармацевтических композиций, содержащих смесь соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, и фармацевтически приемлемого носителя.

Также обеспечивают способы снижения потребления пищи нуждающимся в этом индивидом, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают способы стимулирования чувства насыщения у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают способы лечения ожирения у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают способы коррекции веса у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают применение соединения в способе лечения тела человека или животного терапией.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 показывает график зависимости суммарного потребления пищи (г) от времени (часов после введения) для плацебо и для 2-го элюирующегося энантиомера в примере 1.1, вводимого крысам линии Спраг Доули (белый столбец: плацебо; серые столбцы: 2, 5 и 10 мг/кг 2-го элюирующегося энантиомера в примере 1.1).

Фиг. 2 показывает пример схемы получения соединений формулы I, где R^1 представляет собой, например, F или H и R^{10} представляет собой, например, бензил, необязательно замещенный одним или более галогенами, такой как 3,4-дихлорбензил.

Фиг. 3 показывает пример схемы получения соединений формулы I, где R^1 представляет собой, например, H и R^{10} представляет, например, бензил, необязательно замещенный одним или более галогенами.

ми, такой как 3,4-дихлорбензил.

Фиг. 4 показывает пример схемы получения соединений формулы I, где R^1 представляет собой, например, метил или этил, и R^{10} представляет собой, например, бензил, необязательно замещенный одним или более галогенами, такой как 3,4-дихлорбензил.

Фиг. 5 показывает пример схемы получения соединений формулы I, где R^1 представляет собой, например, H и R^{10} представляет собой, например, бензил, необязательно замещенный одним или более галогенами, такой как 3,4-дихлорбензил.

Фиг. 6A и B показывают пример схемы получения соединений формулы I, где R^1 представляет собой, например, H; R^{11} представляет собой, например, C_1 - C_6 -алкил, такой как метил; и R^{10} представляет собой, например, бензил, необязательно замещенный одним или более галогенами, такой как 3,4-дихлорбензил.

Фиг. 7 показывает пример схемы получения соединений формулы I, где R^1 представляет собой, например, H и R^{10} представляет собой, например, бензил, необязательно замещенный одним или более галогенами, такой как 3,4-дихлорбензил.

Фиг. 8 показывает пример схемы получения соединений формулы I, где R^{10} представляет собой, например, бензил, необязательно замещенный одним или более галогенами, такой как 3,4-дихлорбензил.

Фиг. 9A и B показывает примеры схем получения соединений формулы I.

Фиг. 10 показывает пример схемы получения соединений формулы A, где X представляет собой O и R^{10} представляет собой, например, бензил, необязательно замещенный одним или более галогенами, такой как 3,4-дихлорбензил.

Фиг. 11 показывает пример схемы получения соединений формулы A, где Y представляет собой O.

Подробное описание

Как применяют в настоящем описании, обычно предполагается, что следующие слова и фразы имеют значения, как указано ниже, кроме случаев, когда контекст, в котором их применяют, указывает иначе.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "агонист" относится к молекуле, которая взаимодействует и активирует рецептор, такой как серотониновый 5-HT_{2C} рецептор, и вызывает физиологическую или фармакологическую реакцию, характерную для данного рецептора.

Термин "композиция" относится к соединению, включая, но не ограничиваясь, фармацевтически приемлемые соли соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, в комбинации по меньшей мере с одним дополнительным компонентом.

Фраза "фармацевтическая композиция" относится к композиции, содержащей по меньшей мере один активный ингредиент, такой как соединение, как описано в настоящем изобретении; включая, но не ограничиваясь, фармацевтически приемлемые соли соединения, посредством этого композиция является пригодной для исследования на специфический, эффективный результат у млекопитающего (например, без ограничения, человека). Специалисту в данной области техники ясно, что способы, подходящие для определения того, обеспечивает ли активный ингредиент требуемый эффективный результат, основаны на потребностях специалиста.

Термин "индивид" относится к человеку. Индивид может быть взрослым или препубертатным (ребенок) и может быть любого пола. Индивид может представлять собой пациента или другого индивида, обращающегося за медицинской помощью. Способы, описанные в настоящем изобретении, можно также применять на млекопитающих, отличных от людей, таких как домашний скот или домашние животные.

Как применяют в настоящем изобретении, "несколько индивидов" обозначает более одного индивида.

Как применяют в настоящем изобретении, предполагается, что "введение" обеспечивает соединение или другую терапию, способ устранения или лечения. Например, практикующий врач может непосредственно обеспечивать индивида соединением в виде образца или может опосредованно обеспечивать индивида соединением обеспечением устного или письменного предписания на соединение. Кроме того, например, индивид может получить соединение сам, без привлечения практикующего врача. Введение соединения может включать или нет индивида, действительно принимающего соединение. В случае когда индивид принимает соединение, тело трансформируется соединением некоторым образом.

Как применяют в настоящем изобретении, "назначение" служит для предписания, уполномочивания или рекомендации применения лекарственного средства или другой терапии, способа устранения или лечения. В некоторых вариантах осуществления практикующий врач может устно советовать, рекомендовать или уполномочивать применение соединения, режима дозирования или другого лечения индивидом. В данном случае практикующий врач может обеспечивать или нет предписание на соединение, режим дозирования или лечение. Кроме того, практикующий врач может обеспечивать или нет рекомендованное соединение или лечение. Например, практикующий врач может посоветовать индивиду, где получить соединение, без обеспечения соединения. В некоторых вариантах осуществления практикующий врач может обеспечивать предписание на соединение, режим дозирования или лечение индивиду. Например, практикующий врач может давать письменное или устное предписание индивиду. Предписание может быть написано на бумаге или на электронном носителе, такой как компьютерный файл, например на портативном компьютерном устройстве. Например, практикующий врач может изменять лист бумаги

или электронный носитель предписанием для соединения, режима дозирования или лечения. Кроме того, предписание может быть передано по телефону (устно) или переслано по факсу (письменное) в аптеку или пункт выдачи лекарственных средств. В некоторых вариантах осуществления образец соединения или терапии можно передавать индивиду. Как применяют в настоящем изобретении, передача образца соединения устанавливает подразумеваемое предписание на соединение. Различные системы здравоохранения по всему миру применяют различные способы назначения и введения соединений или терапий, и данные способы включены данным описанием.

Предписание может включать, например, имя индивида и/или идентифицирующую информацию, такую как дата рождения. Кроме того, например, предписание может включать, название лекарственного средства, дозировку лекарственного средства, дозу, частоту введения, путь введения, число или количество, которое будут распределять, количество повторных наполнений, имя лечащего врача и/или подпись лечащего врача. Кроме того, например, предписание может включать номер органа наркоконтроля или номер региона.

Медицинский работник может включать, например, лечащего врача, медицинскую сестру, фельдшера, помощника врача, клинициста или другого родственного работника здравоохранения, который может прописать или вводить соединения (лекарственные средства) для коррекции веса, снижения потребления пищи, стимулирования чувства насыщения и лечения или предотвращения ожирения. Кроме того, медицинский работник может включать любого, кто может рекомендовать, предписать, вводить или препятствовать применению индивидом соединения или лекарственного средства, включая, например, поставщика страховых услуг.

Термин "предотвращать" или "предотвращение", такой как предотвращение ожирения, относится к предотвращению появления или возникновения одного или более симптомов, связанных с конкретным заболеванием, и не обязательно обозначает полное предотвращение заболевания. Например, набор веса можно предотвращать, даже если индивид набрал некоторое количество веса. Например, термины "предотвращать" и "предотвращение" относятся к осуществлению терапии на профилактической или превентивной основе на индивиде, у которого, в конечном счете, проявляется по меньшей мере один симптом заболевания или состояния, но который еще не сделал этого. Данные индивиды можно идентифицировать на основе факторов риска, о которых известно, что они коррелируют с последующим возникновением заболевания. Альтернативно терапию для предотвращения можно осуществлять без предшествующей идентификации фактора риска в качестве профилактической меры. Задержку возникновения по меньшей мере одного симптома можно рассматривать как предотвращение или профилактику.

Например, термин "предотвращать" или "предотвращение" может относиться к предотвращению набора веса, связанного с отказом от курения.

Термин "лечить" или "лечение" включает осуществление терапии на индивиде, у которого уже проявился по меньшей мере один симптом заболевания или состояния или у которого ранее проявлялся по меньшей мере один симптом заболевания или состояния. Например, "лечение" может включать облегчение, смягчение или улучшение заболевания или симптомов заболевания, предотвращение дополнительных симптомов, улучшение или предотвращение лежащих в основе метаболических причин симптомов, ингибирование заболевания или состояния, например остановку развития заболевания или состояния, облегчение заболевания или состояния, обеспечение регрессии заболевания или состояния, облегчение состояния, вызванного заболеванием или болезненным состоянием, или остановку симптомов заболевания или состояния, или профилактически, и/или терапевтически. Например, термин "лечение" со ссылкой на заболевание может обозначать снижение тяжести одного или более симптомов, связанных с конкретным заболеванием. Следовательно, лечение заболевания не обязательно обозначает снижение тяжести всех симптомов, связанных с заболеванием, и не обязательно обозначает полное снижение тяжести одного или более симптомов, связанных с заболеванием. Например, способ лечения ожирения может приводить в результате к снижению веса; однако снижение веса не обязательно будет достаточным настолько, чтобы индивид более не являлся тучным. Показано, что даже умеренное снижение веса или связанных с ним параметров, таких как ВМІ, обхват талии и процентное содержание жира в теле, может приводить в результате к улучшению здоровья, например меньшему кровяному давлению, улучшенным профилям липидов в крови или ослаблению апноэ во время сна. В качестве другого примера, способ лечения зависимости может приводить в результате к снижению количества, частоты или тяжести влечения, поискового поведения или рецидивов или он может приводить в результате к воздержанию.

В некоторых вариантах осуществления термин "лечить" или "лечение" относится к осуществлению терапии на индивиде, у которого уже проявился или у которого ранее проявлялся по меньшей мере один симптом заболевания, расстройства, состояния, зависимости или поведения, такой как по меньшей мере один симптом заболевания или состояния. Например, "лечение" может включать любое из следующих относительно заболевания, расстройства, состояния, зависимости или поведения: облегчение, смягчение, улучшение, ингибирование (например, остановку развития), снятие или вызывание ремиссии. "Лечение" может также включать лечение симптомов, предотвращение дополнительных симптомов, предотвращение лежащих в основе физиологических причин симптомов или прекращение симптомов (или профилактически и/или терапевтически) заболевания, расстройства, состояния, зависимости или поведения, такого

как симптомы заболевания или состояния.

Фраза "коррекция веса" относится к контролированию веса тела и в контексте настоящего изобретения направлена на снижение веса и поддержание снижения веса (также называемое в настоящем изобретении поддержанием веса). В дополнение к контролированию веса тела, коррекция веса включает контролирование параметров, относящихся к весу тела, например ВМІ, процента жира тела и обхвата талии. Например, коррекция веса для индивида, который имеет избыточный вес или является тучным, может обозначать потерю веса с целью поддержания веса в более здоровом диапазоне. Кроме того, например, коррекция веса для индивида, который имеет избыточный вес или является тучным, может включать снижение жира в теле или окружности талии с или без потери веса тела. Поддержание снижения веса (поддержание веса) включает предотвращение, снижение или контролирование набора веса после снижения веса. Хорошо известно, что набор веса часто возникает после снижения веса. Снижение веса может возникать, например, в результате диеты, физических упражнений, заболевания, лечения лекарственными средствами, хирургической операции или любой комбинации данных способов, но часто индивид, который потерял вес, будет набирать часть или весь потерянный вес. Следовательно, поддержание веса у индивида, который потерял вес, может включать предотвращение набора веса после снижения веса, снижение количества набранного веса после снижения веса, контролирование набора веса после снижения веса или снижение скорости набора веса после снижения веса. Как применяют в настоящем изобретении, "коррекция веса у нуждающегося в этом индивида" относится к решению, вынесенному медицинским работником о том, что индивиду требуется или будет полезно лечение с коррекцией веса. Данное решение делается на основе ряда факторов, которые находятся в области компетентности медицинского работника, но которые включают знания, что индивид имеет заболевание, которое можно лечить способами, описанными в настоящем изобретении.

"Коррекция веса" также включает предотвращение набор веса, контролирование набора веса, снижение набора веса, поддержание веса или стимулирование снижения веса. Коррекция веса также относится к контролированию веса (также называемому контролем веса) и/или контролированию параметров, связанных с весом, например ВМІ, процента жира тела и/или обхвата талии. Кроме того, коррекция веса также включает предотвращение увеличения ВМІ, снижение увеличения ВМІ, поддержание ВМІ или снижение ВМІ; предотвращение увеличения процента жира тела, снижение увеличения процента жира тела, поддержание процента жира тела или снижение процента жира тела; и предотвращение увеличения обхвата талии, снижение увеличения обхвата талии, поддержание обхвата талии или снижение обхвата талии.

Фраза "снижение потребления пищи нуждающимся в этом индивидом" относится к решению, вынесенному медицинским работником о том, что индивиду требуется или будет полезно снижение потребления пищи. Данное решение делается на основе ряда факторов, которые находятся в области компетентности медицинского работника, но которые включают знания, что индивид имеет заболевание, которое можно лечить способами, описанными в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления, индивид, нуждающийся в снижении потребления пищи, представляет собой индивида, который имеет избыточный вес. В некоторых вариантах осуществления, индивид, нуждающийся в снижении потребления пищи, представляет собой индивида, который является тучным.

Термин "насыщение" относится к характеристике или состоянию накормленности или удовлетворенности в пределах или за пределами вместимости. Насыщение представляет собой ощущение, которое имеет индивид, и, таким образом, оно часто определяется опросом индивида, устно или письменно, чувствует ли он сытость, насыщенность или удовлетворение через промежутки времени в процессе приема пищи. Например, индивид, который ощущает насыщенность, может сообщать о чувстве сытости, чувстве сниженного или отсутствующего голода, сниженном или отсутствующем желании есть или отсутствии побуждений к приему пищи. Тогда как сытость представляет собой физическое ощущение, насыщение представляет собой психическое состояние. Индивид, который чувствует сытость, насыщенность или удовлетворенность, более вероятно прекратит прием пищи, и, следовательно, стимулирование чувства насыщения может приводить в результате к снижению потребления пищи у индивида. Как применяют в настоящем изобретении, "стимулирование чувства насыщения у нуждающегося в этом индивида" относится к решению, вынесенному медицинским работником о том, что индивиду требуется или будет полезно стимулирование чувства насыщения. Данное решение делается на основе ряда факторов, которые находятся в области компетентности медицинского работника, но которые включают знания, что индивид имеет заболевание, которое можно лечить способами настоящего изобретения.

Фраза "лечение ожирения у нуждающегося в этом индивиде" относится к решению, вынесенному медицинским работником о том, что индивиду требуется или будет полезно лечение ожирения.

Данное решение делается на основе ряда факторов, которые находятся в области компетентности медицинского работника, но которые включают знания, что индивид имеет заболевание, которое можно лечить способами настоящего изобретения. Для определения, является ли индивид тучным, можно определить вес тела, индекс массы тела (ВМІ), обхват талии или процента жира тела индивида, определяя, попадает ли индивид в пределы веса тела, пределы ВМІ, пределы обхвата талии или пределы процента жира тела.

Фраза "предотвращение ожирения у нуждающегося в этом индивида" относится к решению, вынесенному медицинским работником о том, что индивиду требуется или будет полезно предотвращение ожирения. Данное решение делается на основе ряда факторов, которые находятся в области компетентности медицинского работника, но которые включают знания, что индивид имеет заболевание, которое можно лечить способами, описанными в настоящем изобретении. В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в предотвращении ожирения, представляет собой индивида, который имеет избыточный вес (также называемого находящимся в состоянии предожирения). В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в предотвращении ожирения, представляет собой индивида, который имеет семейную историю ожирения. Для определения, имеет ли индивид избыточный вес, можно определить вес тела, индекс массы тела (ВМТ), обхват талии или процент жира тела индивида, определяя, попадет ли индивид в пределы веса тела, пределы ВМТ, пределы обхвата талии или пределы процента жира тела.

Как применяют в настоящем изобретении, "побочный эффект" или "токсический эффект" представляет собой нежелательное медицинское явление, которое может само возникать при лечении. Побочные эффекты, связанные с лечением, могут включать, например, головную боль, тошноту, нечеткость зрения, парестезию, запоры, усталость, сухость во рту, головокружение, нарушения сна, бессонницу, назофарингит, зубную боль, синусит, боль в спине, сонливость, вирусный гастроэнтерит, сезонную аллергию или боль в конечностях. Дополнительные возможные побочные эффекты включают, например, желудочно-кишечные расстройства (такие как запор, вздутие живота и диарея), астению, боль в груди, усталость, гиперчувствительность к лекарственным средствам, фибромиалгию, синдром височно-нижнечелюстного сустава, головную боль, головокружение, мигрень, беспокойство, подавленное настроение, раздражительность, суицидальные мысли, биполярное расстройство, депрессию, лекарственную зависимость и одышку. В способах, описанных в настоящем изобретении, термин "побочный эффект" можно заменить другими более общими терминами, таким как "токсичность".

Термин "снижение риска" побочного эффекта обозначает снижение вероятности того, что может возникнуть побочный эффект или токсический эффект.

Как применяют в настоящем изобретении, термин "агонист" относится к молекуле, которая взаимодействует и активирует рецептор, такой как 5-HT_{2C} серотониновый рецептор, и вызывает физиологическую или фармакологическую реакцию, характерную для данного рецептора.

Фраза "лекарственная форма с немедленным высвобождением" относится к составу, который быстро распадается при пероральном введении человеку или другому животному, высвобождая активный фармацевтический ингредиент (АПИ) из состава. В некоторых вариантах осуществления Т80% лекарственной формы с немедленным высвобождением составляет меньше чем 3 ч. В некоторых вариантах осуществления, Т80% лекарственной формы с немедленным высвобождением составляет меньше чем 1 ч. В некоторых вариантах осуществления Т80% лекарственной формы с немедленным высвобождением составляет меньше чем 30 мин. В некоторых вариантах осуществления Т80% лекарственной формы с немедленным высвобождением составляет меньше чем 10 мин.

Термин "Т80%" относится к периоду времени, требуемому для достижения 80% суммарного высвобождения АПИ из конкретного состава, содержащего АПИ.

Фраза "лекарственная форма с модифицированным высвобождением" относится к любому составу, который после перорального введения человеку или другому животному высвобождает АПИ после указанного периода времени (то есть отсроченное высвобождение) или в течение более длительного периода времени (продолженное высвобождение), например с меньшей скоростью в течение более длительного периода времени по сравнению с лекарственной формой с немедленным высвобождением АПИ (например, замедленное высвобождение).

Как применяют в настоящем изобретении, "пациент с объективным ответом" относится к индивиду, который испытывает непрерывное воздержание от применения табака в течение определенного периода введения селективного агониста 5-HT_{2C} рецептора. В некоторых вариантах осуществления "пациент с объективным ответом" относится к индивиду, который сообщает о том, что он не курит или иначе применяет никотин с 9 до 12 недели введения селективного агониста 5-HT_{2C} рецептора и показывает величину монооксида углерода, производимого в конце выдоха, ≤ 10 .

Как применяют в настоящем изобретении, "табачный продукт" относится к продукту, который включает табак, то есть сельскохозяйственный продукт листьев растения рода *Nicotiana*. Табачные продукты обычно разделяют на два типа: курительный табак, включающий без ограничения табак для трубки, сигарету (включая электронную сигарету) и сигары, а также массиль, доху, табак для кальянов или просто "шишу"; и некурительный табак, включая, без ограничения, жевательный табак, табак, который закладывают за губу, также известный как влажный бездымный табак (или бездымный табак), американский влажный бездымный табак, снус, икмик, насвай, гутка, томбак, шаммах, табачный настой, табак для сплевывания, сливочная понюшка или табачная паста, растворимый табак и табачная смола.

Как применяют в настоящем изобретении, "тест Фагерстрема" относится к стандартному тесту на никотиновую зависимость, который представляет собой тест на оценку интенсивности никотиновой зависимости. См. Heatherton, T.F., Kozlowski, L.T., Frecker, R.C, Fagerstrom, K.O. The Fagerstrom test for

Nicotine Dependence: A revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991; 86:1119-27. Тест состоит из краткого самоотчета, который измеряет никотиновую зависимость по шкале 0-10, причем 10 представляет собой наибольшую степень зависимости. Балл 0-2 соответствует очень низкой зависимости. Балл 3-4 соответствует низкой зависимости. Балл 5 соответствует умеренной зависимости. Балл 6-7 соответствует высокой зависимости. Балл 8-10 соответствует очень высокой зависимости.

Другие способы можно применять для оценки тяги к никотину, включая, но не ограничиваясь, тест на тягу к никотину, приведенный в диагностическом и статистическом руководстве по психическим болезням, исправленное третье издание (DSM-III-R).

Как применяют в настоящем изобретении, "шкала симптомов отмены" (MPSS) относится к шкале, применяемой для оценки симптомов при воздержании от сигарет (West R, Hajek P: Evaluation of the mood and physical symptoms scale (MPSS) to assess cigarette withdrawal. Psychopharmacology 2004, 177(1-2):195-199). Ключевые элементы MPSS включают 5-точечную оценку депрессивного настроения, раздражительности, беспокойства, нарушения концентрации внимания и голод, и 6-точечную оценку силы побуждения курить и времени, потраченного на данное побуждение.

Как применяют в настоящем изобретении, лорказерин относится к (R)-8-хлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепину.

Аналогично гидрохлорид лорказерина относится к соли хлористоводородной кислоты и (R)-8-хлор-1-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепина (смотри заключение по непатентованному названию, принятому советом USAN для гидрохлорида лорказерина).

Термин "фентермин" относится к 1,1-диметил-2-фенилэтиламину, включая производные фентермина и их фармацевтически приемлемые соли, такие как, но не ограничиваясь, хлорфентермин (2-(4-хлорфенил)-1,1-диметилэтиламин) и подобные. В одном варианте осуществления фентермин представляет собой HCl солевую форму 1,1-диметил-2-фенилэтиламина.

Термин "амфетамин" относится к 1-фенилпропан-2-амину и его солям, сольватам и гидратам.

Фраза "замещенный амфетамин" относится к классу химических соединений, основанных на дополнительных замещениях амфетамина.

Примеры замещенных амфетаминов включают, но не ограничиваются, ментамфетамин (N-метил-1-фенилпропан-2-амин); эфедрин (2-(метиламино)-1-фенилпропан-1-ол); катинон (2-амино-1-фенил-1-пропанон); MDMA (3,4-метилendioкси-N-метиламфетамин); и DOM (2,5-диметокси-4-метиламфетамин); и их соли, сольваты и гидраты.

Термин "бензодиазепин" включает, но не ограничивается, альпразолам, бретазенил, бромазепам, бротизолам, хлордiazепиоксид, цинолазепам, клоназепам, клоразепат, клотиазепам, клоксазол, циклобензаприн, делоразепам, диазепам, эстазол, этизол, этил, лофлазепат, флунизразепам, 5-(2-бромфенил)-7-фтор-1H-бензо[e][1,4]дiazепин-2(3H)-он, флуразепам, флутопразепам, галазепам, кетазолам, лопразолам, лоразепам, лорметазепам, медазепам, мидазолам, ниметазепам, нитразепам, нордазепам, оксазепам, феназепам, пиназепам, празепам, премазепам, пиразолам, квазепам, темазепам, тетразепам и триазолам и их соли, сольваты и гидраты.

Фраза "нестандартный лиганд бензодиазепинового рецептора" включает, но не ограничивается, клобазам, DMCM, флумазенил, эзопиклон, залеплон, золпидем и зопиклон и их соли, сольваты и гидраты.

Термин "марихуана" относится к композиции, содержащей одно или более соединений, выбранных из тетрагидроканнабинола, каннабидиола, каннабинола и тетрагидроканнабиварина и их солей, сольватов и гидратов.

Термин "кокаин" относится к бензоилметилэксгонию и его солям, сольватам и гидратам.

Термин "декстрометорфан" относится к (4bS,8aR,9S)-3-метокси-11-метил-6,7,8,8a,9,10-гексагидро-5R-9,4b-(эпиминоэтан)фенантрину и его солям, сольватам и гидратам.

Термин "эзопиклон" относится к 4-метилпиперазин-1-карбоксилату (S)-6-(5-хлорпиридин-2-ил)-7-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиразин-5-илу и его солям, сольватам и гидратам.

Термин "GHB" относится к 4-гидроксипропановой кислоте и ее солям, сольватам и гидратам.

Термин "LSD" относится к диэтиламиду лизергиновой кислоты и его солям, сольватам и гидратам.

Термин "кетамин" относится к 2-(2-хлорфенил)-2-(метиламино)циклогексанону и его солям, сольватам и гидратам.

Фраза "ингибитор обратного захвата моноамина" относится к лекарственному средству, которое действует как ингибитор обратного захвата одного или более из трех основных моноаминовых нейромедиаторов, серотонина, норэпинефрина и дофамина, блокировкой действия одного или более из транспортеров соответствующего моноамина. Примеры ингибиторов обратного захвата моноамина включают алапроклат, циталопрам, дапоксетин, эсциталопрам, фемоксетин, флоуксетин, флувоксамин, ифоксетин, индальпин, омилоксетин, панурамин, пароксетин, пирандамин, RГI-353, сертралин, зимелидин, дезметилциталопрам, дезметилсертралин, дидезметилциталопрам, сепроксетин, цианопримин, литоксетин, лубазодон, SB-649,915, тразодон, вилазодон, вортиоксетин, декстрометорфан, дименгидрилат, дифенгидрамин, мепирамин, пириламид, метадон, пропиксифен, мезембрин, роксиндол, амедалин, томоксетин, CP-39332, даледалин, эдирбоксетин, лорталамин, мазиндол, низоксетин, ребоксетин, талопрям, талсупрам, тандамин, вилоксазин, мапротилин, бупропион, циклазиндол, манифаксин, радафак-

син, тапентадол, тенилоксазин, гинкго билоба, альтропан, амфонеливую кислоту, бензотиофенилциклогексилпиперидин, DBL-583, дифлуоропин, 1-(2-(дифенилметокси)этил)-4-(3-фенилпропил)пиперазин, 4-{13-метил-4,6-диокса-1,1,12-диазатрицикло[7,5,0,0]тетрадека-1,3(7),8,10-тетраен-10-ил}анилин, йометопан, [(1R,2S,3S,5S)-3-(4-йодфенил)-8-метил-8-азабицикло[3,2,1]октан-2-ил]пирролидин-1-илметанол, ваноксерин, мединоксамин, айву прекрасную, гиперфорин, адгиперфорин, бупропион, прамипексол, каберголин, венлафаксин, дезвенлафаксин, дулоксетин, миилнаципран, левомилнаципран, бицифадин, 4-индолилалкиламинамины, 1-нафтиларилалкиламинамины, аминептин, дезоксипипрадрол, дексметилфенидат, дифеметорекс, дифенилпролинол, этилфенидат, фенкамфамин, фенкамин, лефетамин, мезокарб, метилендиоксипировалерон, метилфенидат, номифензин, метил 2-циклопентил-2-(3,4-дихлорфенил)ацетат, оксолиновую кислоту, пипрадрол, пролонтан, пировалерон, таметралин, 1-[1-(3-хлорфенил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)этил]циклогексан-1-ол, нефопам, амитифадин, EB-1020, тезофензин, NSD-788, тедатиоксетин, RG7166, Lu-AA37096, Lu-AA34893, NS-2360, бицифадин, SEP-227162, SEP-225289, DOV-216, 303, бразофензин, NS-2359, диклофензин, EXP-561, таксил, нафирон, 5-APB, 6-APB и гиперфорин и их соли, сольваты и гидраты.

Термин "никотин" относится к 3-(1-метилпирролидин-2-ил)пиридину.

Термин "опиат" включает, но не ограничивается, следующие соединения и их соли, сольваты и гидраты: альфентанил, альфапродин, анилеридин, безитрамид, бупренорфин, буторфанол, декстропропосифен, карфентанил, кодеин, диаморфин, декстроморамид, дезоцин, маковую соломку, дигидрокодеин, дигидроэторфин, дифеноксилат, этилморфин, гидрохлорид эторфина, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, изометадон, лево-альфацетилметадол, левометорфан, леворфанол, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, нальбуфин, опиум, орипавин, оксикодон, оксиморфон, пентазоцин, петидин, феназоцин, пиминодин, пропоксифен, рацеметорфан, рацеморфан, ремифентанил, суфентанил, тапентадол и тебаин.

Например, термин включает следующие соединения и их соли, сольваты и гидраты: альфентанил, альфапродин, анилеридин, безитрамид, декстропропосифен, карфентанил, кодеин, маковую соломку, дигидрокодеин, дигидроэторфин, дифеноксилат, этилморфин, гидрохлорид эторфина, фентанил, гидрокодон, гидроморфон, изометадон, лево-альфацетилметадол, левометорфан, леворфанол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, опиум, орипавин, оксикодон, оксиморфон, петидин, феназоцин, пимидонин, рацеметорфан, рацеморфан, ремифентанил, суфентанил, тапентадол и тебаин.

Термин "PCP" относится к 1-(1-фенилциклогексил)пиперидину и его солям, сольватам и гидратам.

Фраза "замещенный фенэтиламин" включает, но не ограничивается, следующие соединения и их соли, сольваты и гидраты: 2-(4-бром-2,5-диметоксифенил)-N-[(2-метоксифенил)метил]этанамин, 2-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-N-[(2-метоксифенил)метил]этанамин, 2-(4-йод-2,5-диметоксифенил)-N-[(2-метоксифенил)метил]этанамин, 4-бром-2,5-диметоксифенэтиламин, 1-(4-хлор-2,5-диметоксифенил)-2-аминоэтан, 1-(2,5-диметокси-4-метилфенил)-2-аминоэтан, 1-(2,5-диметокси-4-этилфенил)-2-аминоэтан, 4-фтор-2,5-диметоксифенэтиламин, 2,5-диметокси-4-йодфенэтиламин, 2,5-диметокси-4-нитрофенэтиламин, 2-(2,5-диметокси-4-пропилфенил)этанамин, 2,5-диметокси-4-этилтиофенэтиламин, 2-[2,5-диметокси-4-(2-фторэтилтио)фенил]этанамин, 2,5-диметокси-4-изопропилтиофенэтиламин, 2,5-диметокси-4-н-пропилтиофенэтиламина, 2-[4-[(циклопропилметил)тио]-2,5-диметоксифенил]этанамин, 2-[4-(бутилтио)-2,5-диметоксифенил]этанамин, 6-гидроксидофамин, дофамин, эпинефрин, мескалин, метаоктопамин, мета-тирамин, метилфенидат, N-метилфенэтиламин, норэпинефрин, пара-октопамин, паратирамин, фентермин, фенилэфрин, сальбутамол и β-метилфенэтиламин и их соли, сольваты и гидраты.

Термин "псилоцибин" относится к [3-(2-диметиламиноэтил)-1H-индол-4-ил]дигидрофосфату и его солям, сольватам и гидратам.

Фраза "анаболический стероид" включает, но не ограничивается, следующие соединения и их соли, сольваты и гидраты: 1-андростендиол, андростендиол, 1-андростендион, андростендион, боландиол, боластерон, болденон, болдион, калустерон, кластебол, даназол, дегидрохлорметилтестостерон, дезоксиметилтестостерон, дигидротестостерон, дростанолон, этилэстренол, флуоксиместерон, формebolон, фуразабол, гестринон, 4-гидрокситестостерон, местанолон, метенолон, метандиенон, метандриол, метастерон, метилдиенолон, метил-1-тестостерон, метилнортестостерон, метилтестостерон, метриболон, миболерон, нандролон, 19-норандростендион, норболетон, норкластебол, норэтандролон, оксаболон, оксандролон, оксиместерон, оксиметолон, прастерон, простанозол, квинболон, станозолол, стеноболон, 1-тестостерон, тестостерон, тетрагидрогестринон и тренболон.

Как применяют в настоящем изобретении термин "больше чем" применяют взаимозаменяемо с символом > и термин "меньше чем" применяют взаимозаменяемо с символом <. Аналогично термин меньше чем или равно применяют взаимозаменяемо с символом ≤ и термин больше чем или равно применяют взаимозаменяемо с символом ≥.

Когда целое применяют в способе, описанном в настоящем изобретении, термин "приблизительно" можно вставлять перед целым. Например, термин "больший чем 29 кг/м²" может быть заменен на "больший чем приблизительно 29 кг/м²".

Как применяют в настоящем описании, обычно предполагается, что следующие сокращения имеют

значения, как указано ниже, кроме случаев, когда контекст, в котором их применяют, указывает иначе.

°C	Градусы Цельсия	Kg/kg	килограмм
A1C	гликозилированный гемоглобин	lbs	фунтов
BID	Дважды в день	LDL	Липопротеин низкой
BL	Исходный	M	молярный
BMI	индекс массы тела	m ²	Квадратный метр
BP	Кровяное давление	mg	миллиграмм
BPM/	Ударов в минуту	min	минут
CAR	индекс постоянного воздержания	MITT	модифицированная популяция начавших лечение пациентов
CI	доверительный интервал	мм	Миллиметров ртутного столба
cm	Сантиметр	N/n	номер
CO	моноксид углерода	NDA	Заявка на регистрацию нового препарата
DOI	2,5-диметокси-4-йодамфетамин	PP	частота заболевания в определенный момент времени
DBP	диастолическое кровяное давление	ppm	Частей на миллион
DEA	агентство по наркоконтролю	QD	Один раз в день
dL	децилитр	SAE	Серьезные побочные эффекты
E _{max}	максимальный возможный эффект	SE	Стандартная ошибка
FDA	Управление по контролю за продуктами и лекарствами	SBP	Систолическое кровяное давление
g	грамм	TGA	термогравиметрический анализ
h	час	wt	вес
HDL	Липопротеин высокой плотности	PXRD	рентгеновская порошковая дифрактометрия

В данном описании, если контекст не требует иначе, ясно, что слово "включает" или варианты, такие как "включая", предполагает включение указанной стадии, или элемента, или целого, или группы стадий, или элементов, или целых, но не исключает любой другой стадии, или элемента, или целого, или группы элементов или целых.

В данном описании, если специально не указано иначе или контекст не требует иначе, ссылка на одну стадию, химическое соединение, группу стадий или группу химических соединений должна включать одну и несколько (то есть одну или более) данных стадий, химических соединений, групп стадий или группы химических соединений.

Каждый вариант осуществления, описанный в настоящем изобретении, можно применять, с необходимыми изменениями, ко всем до единого вариантам осуществления, если специально не указано иначе.

Специалисту в данной области техники ясно, что настоящее изобретение, описанное в настоящем описании, допускает варианты и модификации, отличные от конкретно описанных вариантов и модификаций. Ясно, что настоящее изобретение включает все данные варианты и модификации. Настоящее изобретение также включает все стадии, признаки, композиции и соединения, на которые ссылаются или указывают в данном описании, отдельно или совместно, и любую и все комбинации или любые две или более из указанных стадий или признаков, если специально не указано иначе.

Настоящее изобретение не следует ограничивать объемом конкретных вариантов осуществления, описанных в настоящем описании, которые предполагаются только с целью пояснения примерами. Функционально эквивалентные продукты, композиции и способы полностью включены в объем настоящего изобретения, как описано в настоящем изобретении.

Ясно, что определенные признаки настоящего изобретения, которые для ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, можно также обеспечивать в комбинации в одном варианте осуществления. Наоборот, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, можно также обеспечивать отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Например, способ, который перечисляет назначение или введение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, можно разделить на два способа: первый, перечисляющий назначение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, и второй, перечисляющий введение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении. Кроме того, например, способ, который перечисляет назначение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, и отдельный способ, перечисляющий введение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, можно комбинировать в один способ, перечисляющий назначение и/или введение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении. Кроме того, например, способ, который перечисляет назначение или введение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, можно разделить на два способа; первый, перечисляющий назначение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, и второй, перечисляющий введение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении. Кроме того, например, способ, который перечисляет назначение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, и отдельный способ настоящего изобретения, перечисляющий введение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, можно комбинировать в один способ, перечисляющий назначение и/или введение соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Химическая группа, фрагмент или радикал

Термин "C₁-C₆-алкил" относится к нормальному или разветвленному углеродному радикалу, содержащему 1-6 углеродов. Некоторые варианты осуществления содержат 1-5 углеродов. Некоторые варианты осуществления содержат 1-4 углеродов. Некоторые варианты осуществления содержат 1-3 углеродов. Некоторые варианты осуществления содержат 1-2 углеродов. Примеры алкильной группы включают, но не ограничиваются, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил, изопентил, трет-пентил, неопентил, 1-метилбутил (то есть $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метилбутил (то есть $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$) и н-гексил.

Термин "карбоциклическое кольцо" относится к насыщенному кольцу, содержащему 3-7 углеродов. Некоторые варианты осуществления содержат 3 углерода. Некоторые варианты осуществления содержат 5 углеродов. Некоторые варианты осуществления содержат 4 углерода. Некоторые варианты осуществления содержат 6 углеродов.

Термин "C₃-C₈-циклоалкил" относится к насыщенному кольцевому радикалу, содержащему 3-7 углеродов. Некоторые варианты осуществления содержат 3 углерода. Некоторые варианты осуществления содержат 5 углеродов. Некоторые варианты осуществления содержат 4 углерода. Некоторые варианты осуществления содержат 6 углеродов. Примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

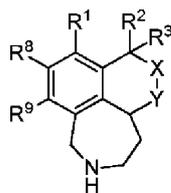
Термин "гетероциклическое кольцо" относится к насыщенному кольцу, содержащему 3-7 атомов, один или более из которых представляет собой гетероатом. В некоторых вариантах осуществления один, два или три кольцевых атома представляют собой гетероатомы. В некоторых вариантах осуществления, один, два или три кольцевых атома представляют собой гетероатомы, каждый из которых независимо представляет собой O, N или S.

Термин "галоген" относится к фторидной, хлоридной, бромидной или йодидной группе. При ссылке на группу "фторо" и "фтор" можно применять взаимозаменяемо; "хлоро" и "хлор" можно применять взаимозаменяемо; "бromo" и "бром" можно применять взаимозаменяемо; и "йодо" и "йод" можно применять взаимозаменяемо.

Количество появлений указанного заместителя в соединении можно указать индексом (таким как "п" и подобным). Индекс может представлять собой положительное целое или может быть равен 0, если не указано иначе. Предполагается, что величина 0 указывает, что данный заместитель отсутствует.

Соединения

В одном варианте осуществления в настоящем изобретении обеспечивают соединения формулы А и его фармацевтически приемлемые соли



Формула А,

где

R^1 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, O- C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

каждый R^2 и R^3 представляет собой H; или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-6-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо;

X представляет собой O или C(R^4R^5);

Y представляет собой C(R^6R^7);

каждый R^4 и R^5 представляет собой H; или R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо;

или каждый R^2 и R^5 представляет собой H; или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, соединяющими их, образуют 5-6-членное карбоциклическое кольцо;

каждый R^6 и R^7 представляет собой H; и

каждый R^8 и R^9 представляет собой H.

Все комбинации вариантов осуществления, относящихся к химическим группам, представленным переменными (например, X, R^1 , и т.д.), содержащимися в общих химических формулах, описанных в настоящем изобретении, например, формуле А, I, и т.д., конкретно включены настоящим изобретением, как если бы все без исключения комбинации были индивидуально и явно перечислены, в такой степени, что данные комбинации включают соединения, которые дают в результате стабильные соединения (то есть соединения, которые можно выделить, охарактеризовать и испытывать на биологическую активность). Кроме того, все подкомбинации химических групп, перечисленных в вариантах осуществления, описывающих данные переменные, а также все подкомбинации применения и медицинских показаний, описанных в настоящем изобретении, также конкретно включены в настоящее изобретение, как если бы все без исключения подкомбинации химических групп и подкомбинации применения и химических показаний индивидуально и явно приводились в настоящем изобретении.

Как применяют в настоящем изобретении, "замещенная" указывает на то, что по меньшей мере один атом водорода химической группы замещен неводородным заместителем или группой, неводородный заместитель или группа может быть моновалентной или двухвалентной. Когда заместитель или группа является двухвалентной, то ясно что данную группу дополнительно замещают другим заместителем или группой. Когда химическая группа в настоящем изобретении является "замещенной", она может быть полностью замещенной; например, метильная группа может быть замещена 1, 2 или 3 заместителями, метиленовая группа может быть замещена 1-4 заместителями, фенильная группа может быть замещена 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями, нафтильная группа может быть замещена 1, 2, 3, 4, 5, 6 или 7 заместителями, и подобные. Аналогично "замещенный одним или более заместителями" относится к замещению группы заместителями от одного вплоть до суммарного количества заместителей, физически возможного для данной группы. Кроме того, когда группа замещена более чем одной группой, они могут быть одинаковыми или они могут быть отличными.

Соединения, обеспечиваемые настоящим изобретением, могут также включать таутомерные формы, такие как кето-енольные таутомеры и подобные. Таутомерные формы могут быть в равновесии или стерически заперты в одну форму подходящим замещением. Ясно, что различные таутомерные формы включены в объем соединений, обеспечиваемых настоящим изобретением.

Ясно, что соединения формулы А, I или других формул, применяемых в данном описании, могут содержать один или более хиральных центров и, следовательно, могут существовать в виде энантиомеров и/или диастеремеров. Ясно, что настоящее изобретение распространяется и включает все данные энантиомеры, диастеремеры и их смеси, включая, но не ограничиваясь, рацематы. Ясно, что соединения формулы А, I или других формул, применяемых в данном описании, представляют все индивидуальные энантиомеры и их смеси, если не указано или показано иначе.

Группа R^1 .

В некоторых вариантах осуществления R^1 выбран из: H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, O- C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H, метил, этил, фтор, хлор, бром, метокси или циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах

Группы R^6 и R^7 .

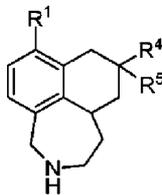
В некоторых вариантах осуществления каждый R^6 и R^7 представляет собой H.

Группы R^8 и R^9 .

В некоторых вариантах осуществления каждый R^8 и R^9 представляет собой H.

Варианты осуществления формулы A.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы A представляет собой соединение формулы Ia и его фармацевтически приемлемые соли



Формула Ia,

где

R^1 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, O- C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_8 -циклоалкила; и

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы Ia представляет собой соединение формулы Ia-i и его фармацевтически приемлемые соли



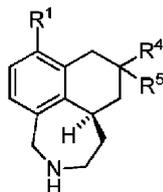
Формула Ia-i,

где

R^1 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, O- C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_8 -циклоалкила;

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы Ia представляет собой соединение формулы Ia-ii и его фармацевтически приемлемые соли



Формула Ia-ii,

где

R^1 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, O- C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_8 -циклоалкила;

R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R^1 представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R^1 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R^1 представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R^1 представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R^1 представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R^1 представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R^1 представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R^1 представляет собой йод.

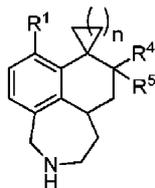
В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R^1 представляет собой O- C_1 - C_6 -алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы

Ia-ii, R¹ представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R¹ представляет собой этокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R¹ представляет собой C₃-C₈-циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R¹ представляет собой циклопропил.

В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R⁴ и R⁵, взятые вместе с углеродом, соединяющим их, образуют 3-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R⁴ и R⁵, взятые вместе с углеродом, соединяющим их, образуют 4-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления формулы Ia, формулы Ia-i или формулы Ia-ii, R⁴ и R⁵, взятые вместе с углеродом, соединяющим их, образуют 5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы A представляет собой соединение формулы Ib и его фармацевтически приемлемые соли

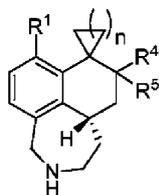


Формула Ib,

где

R¹ выбран из H, C₁-C₆-алкила, галогена, O-C₁-C₆-алкила и C₃-C₈-циклоалкила; каждый из R⁴ и R⁵ представляет собой H; или R⁴ и R⁵, взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо; n равен 1, 2, 3, или 4.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы Ib представляет собой соединение формулы Ib-i и его фармацевтически приемлемые соли



Формула Ib-i,

где

R¹ выбран из H, C₁-C₆-алкила, галогена, O-C₁-C₆-алкила и C₃-C₈-циклоалкила; каждый из R⁴ и R⁵ представляет собой H; или R⁴ и R⁵, взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо; n равен 1, 2, 3, или 4.

В некоторых вариантах осуществления соединения формулы Ib представляет собой соединение формулы Ib-ii и его фармацевтически приемлемые соли:



Формула Ib-ii,

где

R¹ выбран из H, C₁-C₆-алкила, галогена, O-C₁-C₆-алкила и C₃-C₈-циклоалкила; каждый из R⁴ и R⁵ представляет собой H; или R⁴ и R⁵, взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо; n равен 1, 2, 3, или 4.

В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой C₁-C₆-алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или

формулы Ib-ii, R¹ представляет собой этил.

В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой галоген. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой фтор. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой хлор. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой бром. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой йод.

В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой O-C₁-C₆-алкил. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой метокси. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой этокси.

В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R¹ представляет собой циклопропил.

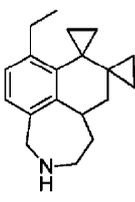
В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R⁴ и R⁵ являются одинаковыми и каждый представляет собой H.

В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R⁴ и R⁵, взятые вместе с углеродом, соединяющим их, образуют 3-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R⁴ и R⁵, взятые вместе с углеродом, соединяющим их, образуют 4-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, R⁴ и R⁵, взятые вместе с углеродом, соединяющим их, образуют 5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

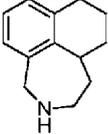
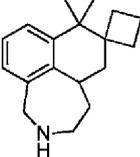
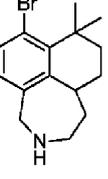
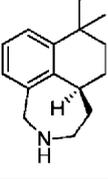
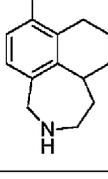
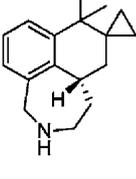
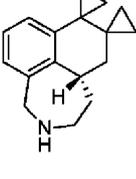
В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, n равен 1. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, n равен 2. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, n равен 3. В некоторых вариантах осуществления формулы Ib, формулы Ib-i или формулы Ib-ii, n равен 4.

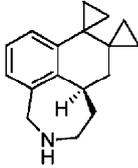
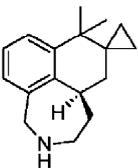
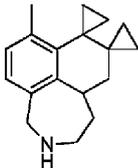
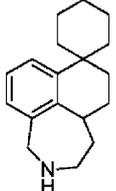
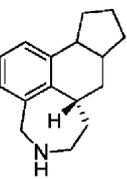
Некоторые варианты осуществления формулы A включают каждую комбинацию одного или более соединений и их фармацевтически приемлемых солей, выбранных из следующей группы, показанной в табл. A.

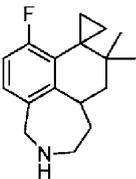
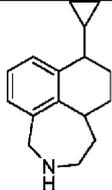
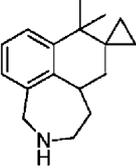
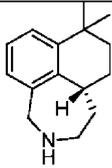
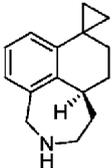
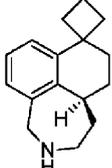
Таблица A

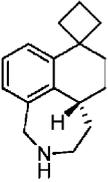
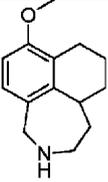
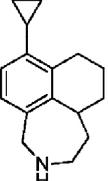
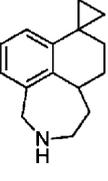
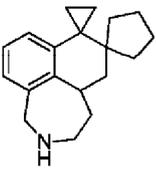
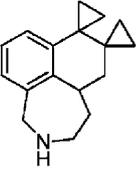
Соединение №.	Химическая структура	Химическое название
101		8'-этил- 2',3',4',4a',5'- пентагидро-1'H- диспиро [циклопропа н-1,6']-

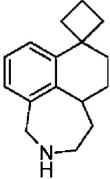
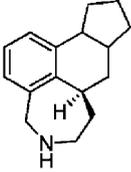
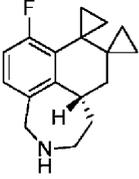
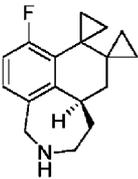
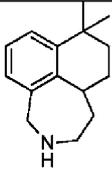
		циклопропан-7',1''- нафто[1,8- cd]азепин]
102		6',6'-диметил- 2',3',4',4a',5',6' -гексагидро-1'H- спиро [циклопропан- 1,7'-нафто[1,8- cd]азепин]
103		(S)-6',6'-диметил- 2',3',4',4a',5',6' -гексагидро-1'H- спиро [циклопропан- 1,7'-нафто[1,8- cd]азепин]
104		(R)-6',6'-диметил- 2',3',4',4a',5',6' -гексагидро-1'H- спиро [циклопропан- 1,7'-нафто[1,8- cd]азепин]
105		8'-фтор- 2',3',4',4a',5'- пентагидро-1'H- диспиро [циклопропа н-1,6'- циклопропан-7',1''- нафто[1,8- cd]азепин]
106		8-бром- 1,2,3,4,4a,5,6,7- октагидронафто[1,8 -cd]азепин

107		1,2,3,4,4a,5,6,7- октагидронафто[1,8- cd]азепин
108		2',3',4',4a',5'- пентагидро-1'H- диспиро [циклобутан -1,6'-циклопропан- 7',1''-нафто[1,8- cd]азепин]
109		8-бром-7,7- диметил- 1,2,3,4,4a,5,6,7- октагидронафто[1,8- cd]азепин
110		(S)-7,7-диметил- 1,2,3,4,4a,5,6,7- октагидронафто[1,8- cd]азепин
111		8-хлор- 1,2,3,4,4a,5,6,7- октагидронафто[1,8- cd]азепин
112		(R)-7',7'-диметил- 2',3',4',4a',5',7'- гексагидро-1'H- спиро [циклопропан- 1,6'-нафто[1,8- cd]азепин]
113		(R)- 2',3',4',4a',5'- пентагидро-1'H- диспиро [циклопропа н-1,6'- циклопропан-7',1''-

		нафто [1, 8- cd]азепин]
114		(S) - 2', 3', 4', 4a', 5'- пентагидро-1' H- диспиро [циклопропа н-1, 6'- циклопропан-7', 1''- нафто [1, 8- cd]азепин]
115		(S) -7', 7'-диметил- 2', 3', 4', 4a', 5', 7'- -гексагидро-1' H- спиро [циклопропан- 1, 6'-нафто [1, 8- cd]азепин]
116		8'-метил- 2', 3', 4', 4a', 5'- пентагидро-1' H- диспиро [циклопропа н-1, 6'- циклопропан-7', 1''- нафто [1, 8- cd]азепин]
117		2', 3', 4', 4a', 5', 6'- -гексагидро-1' H- спиро [циклогексан- 1, 7'-нафто [1, 8- cd]азепин]
118		(7aR) - 5, 6, 7, 7a, 8, 8a, 9, 10 , 11, 11a-декагидро- 4H- циклопента [5, 6]наф то [1, 8-cd]азепин

119		8'-фтор-6',6'- диметил- 2',3',4',4a',5',6' -гексагидро-1'H- спиро [циклопропан- 1,7'-нафто [1,8- cd]азепин]
120		7-циклопропил- 1,2,3,4,4a,5,6,7- октагидронафто [1,8- cd]азепин
121		7',7'-диметил- 2',3',4',4a',5',7' -гексагидро-1'H- спиро [циклопропан- 1,6'-нафто [1,8- cd]азепин]
122		(R)-7,7-диметил- 1,2,3,4,4a,5,6,7- октагидронафто [1,8- cd]азепин
123		(S)- 2',3',4',4a',5',6' -гексагидро-1'H- спиро [циклопропан- 1,7'-нафто [1,8- cd]азепин]
124		(S)- 2',3',4',4a',5',6' -гексагидро-1'H- спиро [циклобутан- 1,7'-нафто [1,8- cd]азепин]

125		<p>(R) - 2',3',4',4a',5',6' -гексагидро-1'H- спиро [циклобутан- 1,7'-нафто [1,8- cd]азепин]</p>
126		<p>8-метокси- 1,2,3,4,4a,5,6,7- октагидронафто [1,8 -cd]азепин</p>
127		<p>8-циклопропил- 1,2,3,4,4a,5,6,7- октагидронафто [1,8 -cd]азепин</p>
128		<p>2',3',4',4a',5',6' -гексагидро-1'H- спиро [циклопропан- 1,7'-нафто [1,8- cd]азепин]</p>
129		<p>2',3',4',4a',5'- пентагидро-1'H- диспиро [циклопента н-1,6'- циклопропан-7',1''- нафто [1,8- cd]азепин]</p>
130		<p>2',3',4',4a',5'- пентагидро-1'H- диспиро [циклопропа н-1,6'- циклопропан-7',1''- нафто [1,8- cd]азепин]</p>

131		2',3',4',4a',5',6' -гексагидро-1' <i>H</i> - спиро [циклобутан- 1,7'-нафто [1,8- cd]азепин]
132		(7a <i>S</i>) - 5,6,7,7a,8,8a,9,10 ,11,11a-декагидро- 4 <i>H</i> - циклопента [5,6]наф то [1,8-cd]азепин
133		(R) -8'-фтор- 2',3',4',4a',5'- пентагидро-1' <i>H</i> - диспиро [циклопропа н-1,6'- циклопропан-7',1''- нафто [1,8- cd]азепин]
134		(S) -8'-фтор- 2',3',4',4a',5'- пентагидро-1' <i>H</i> - диспиро [циклопропа н-1,6'- циклопропан-7',1''- нафто [1,8- cd]азепин]
135		7,7-диметил- 1,2,3,4,4a,5,6,7- октагидронафто [1,8 -cd]азепин

136		(R)- 2',3',4',4a',5',6' -гексагидро-1'H- спиро [циклопропан- 1,7'-нафто [1,8- cd]азепин]
137		2',3',4',4a',5',6' -гексагидро-1'H- спиро [циклопентан- 1,7'-нафто [1,8- cd]азепин]
138		8-фтор- 1,2,3,4,4a,5,6,7- октагидронафто [1,8- cd]азепин
139		1,1-диметил- 3,3a,4,5,6,7- гексагидро-1H- изохромено [5,4- cd]азепин
140		5,6,7,7a,8,8a,9,10 ,11,11a-декагидро- 4H- циклопента [5,6]наф то [1,8-cd]азепин

В некоторых вариантах осуществления обеспечивают промежуточные соединения, описанные на фиг. 2-11, где переменные на фигурах имеют то же значение, как описано в настоящем изобретении.

Соединения формулы А или I можно получить, например, как описано на схемах получения фиг. 2-11 в настоящем изобретении. Данные схемы предполагаются иллюстративными и не предполагаются ограничивающими. Специалисту в данной области техники ясно, что схемы можно модифицировать способами, известными в данной области техники, получая те же или отличные соединения формулы А или I. В качестве неограничивающего примера, сульфамидные предшественники соединений формулы А или I, показанные на фиг. 2-10, можно необязательно превратить в N-BOC защищенные соединения формулы А или I проведением реакции в присутствии защищающего агента, такого как (BOC)₂O. Затем N-BOC защищенные соединения можно деблокировать, получая соединения формулы А или I способами, известными в данной области техники.

Кроме того, индивидуальные соединения и химический класс, обеспечиваемые в настоящем изобретении, включая их изомеры, диастереомеры и энантиомеры включают все их фармацевтически приемлемые соли. Кроме того, мезоизомеры индивидуальных соединений и химического класса, обеспечиваемого в настоящем изобретении, включают все их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, можно получить согласно соответствующим опубликованным литературным способам, которые применяют специалисты в данной области техники. Примерные реагенты и способы для данных реакций появятся в настоящем изобретении далее в демонстрационных примерах. Защиту и деблокирование можно осуществлять способами, обычно известными в данной области техники (см., например, Greene, T.W. and Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3-е издание, 1999 (Wiley)).

Ясно, что настоящее изобретение включает каждый изомер, каждый диастереомер, каждый энантиомер и смеси каждого соединения и общих формул, описанных в настоящем изобретении, как если бы каждый из них был описан индивидуально с обозначением конкретной стереохимии для каждого хи-

рального углерода. Разделение индивидуальных изомеров и энантиомеров (такое как хиральная ВЭЖХ, перекристаллизация диастереомерных смесей и подобные) или селективное получение (такое как энантиомерное селективное получение и подобные) индивидуальных изомеров можно осуществлять применением различных способов, которые являются хорошо известными специалисту в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления соединение, описанное в настоящем изобретении, может существовать в виде стереоизомера, который по существу не содержит других стереоизомеров. Термин "по существу не содержит других стереоизомеров", как применяют в настоящем изобретении, обозначает присутствие меньше чем 10% других стереоизомеров, такое как меньше чем 5% других стереоизомеров, такое как меньше чем 2% других стереоизомеров, такое как меньше чем 2% других стереоизомеров.

Показания

Коррекция веса.

BELVIQ, одобренный FDA для снижения веса, применяют вместе с диетой со сниженными калориями и повышенной физической активностью для постоянной коррекции веса у взрослых, которые являются тучными (BMI 30 кг/м² или более) или имеют избыточный вес (BMI 27 кг/м² или более), по меньшей мере с одним заболеванием, связанным с весом (например, высоким кровяным давлением, высоким холестерином или диабетом 2 типа) (www.belviq.com).

В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в коррекции веса, представляет собой индивида, который имеет избыточный вес. В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в коррекции веса, представляет собой индивида, который имеет избыточное висцеральное ожирение. В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в коррекции веса, представляет собой индивида, который является тучным. Для определения, имеет ли индивид избыточный вес или является тучным, можно определить вес тела, индекс массы тела (BMI), обхват талии или процент жира тела индивида, определяя, попадает ли индивид в пределы веса тела, пределы BMI, пределы обхвата талии или пределы процента жира тела.

Определение веса тела можно осуществлять применением визуальной оценки веса тела, применением устройства для измерения веса, такого как электронные весы или механические рычажные весы. В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в коррекции веса, представляет собой взрослую мужскую особь с весом тела, большим чем приблизительно 90 кг, большим чем приблизительно 100 кг или большим чем приблизительно 110 кг. В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в коррекции веса, представляет собой взрослую женскую особь с весом тела, большим чем приблизительно 80 кг, большим чем приблизительно 90 кг или большим чем приблизительно 100 кг. В некоторых вариантах осуществления индивид является преобупертатным и имеет вес тела, больший чем приблизительно 30 кг, больший чем приблизительно 40 кг или больший чем приблизительно 50 кг.

Имеет ли индивид избыточный вес или является тучным, можно определить на основе его индекса массы тела (BMI), который рассчитывают делением веса тела (кг) на квадрат роста (м²). Таким образом, единицы BMI представляют собой кг/м², и можно рассчитать диапазон BMI, связанный с минимальной смертностью в каждой декаде жизни. Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (W.H.O.) избыточный вес определяют как BMI в диапазоне 25-30 кг/м² и ожирение как BMI, больший чем 30 кг/м² (см. ниже подробную классификацию BMI W.H.O.).

Международная классификация недостаточного веса, избыточного веса и ожирения у взрослых согласно BMI (Всемирная организация здравоохранения)

Классификация	BMI (кг/м ²)	
	Основное граничное значение	Дополнительное граничное значение
Недостаточный вес	<18,50	<18,50
Серьезная худоба	<16,00	<16,00
умеренная худоба	16,00-16,99	16,00-16,99
Небольшая худоба	17,00-18,49	17,00-18,49
Нормальный диапазон	18,50-24,99	18,50-22,99
		23,00-24,99

Избыточный вес	$\geq 25,00$	$\geq 25,00$
предожирение	25,00–29,99	25,00–27,49
		27,50–29,99
ожирение	$\geq 30,00$	$\geq 30,00$
Ожирение класс I	30,00–34,99	30,00–32,49
		32,50–34,99
Ожирение класс II	35,00–39,99	35,00–37,49
		37,50–39,99
Ожирение класс III	$\geq 40,00$	$\geq 40,00$

Здоровый диапазон ВМІ и другие показатели, имеет ли индивид избыточный вес или является тучным, могут также зависеть от генетических или расовых различий. Например, поскольку у населения Азии развиваются негативные последствия для здоровья при меньших ВМІ, чем у представителей белой европеоидной расы, некоторые страны переопределяют ожирение для своего населения. Например, в Японии любой ВМІ, больший чем 25, определяют как ожирение, и в Китае любой ВМІ, больший чем 28, определяют как ожирение. Аналогично различные предельные величины для веса тела, обхвата талии или процента жира тела можно применять для различных популяций индивидов. Дополнительные граничные значения, включенные в таблицу выше (например, 23, 27,5, 32,5 и 37,5), добавляли в качестве значений для принятия мер по здравоохранению. WHO рекомендует, чтобы страны применяли все категории для отчета по результатам для облегчения международного сопоставления.

Определение ВМІ можно осуществлять применением зрительной оценки ВМІ, применением устройства для измерения роста, такого как ростомер, и применением устройства для измерения веса, такого как электронные весы или механические рычажные весы. В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в коррекции веса, представляет собой взрослого с ВМІ, большим чем приблизительно 25 кг/м², большим чем приблизительно 26 кг/м², большим чем приблизительно 27 кг/м², большим чем приблизительно 28 кг/м², большим чем приблизительно 29 кг/м², большим чем приблизительно 30 кг/м², большим чем приблизительно 31 кг/м², большим чем приблизительно 32 кг/м², большим чем приблизительно 33 кг/м², большим чем приблизительно 34 кг/м², большим чем приблизительно 35 кг/м², большим чем приблизительно 36 кг/м², большим чем приблизительно 37 кг/м², большим чем приблизительно 38 кг/м², большим чем приблизительно 39 кг/м² или большим чем приблизительно 40 кг/м². В некоторых вариантах осуществления индивид является преобератным с ВМІ, большим чем приблизительно 20 кг/м², большим чем приблизительно 21 кг/м², большим чем приблизительно 22 кг/м², большим чем приблизительно 23 кг/м², большим чем приблизительно 24 кг/м², большим чем приблизительно 25 кг/м², большим чем приблизительно 26 кг/м², большим чем приблизительно 27 кг/м², большим чем приблизительно 28 кг/м², большим чем приблизительно 29 кг/м², большим чем приблизительно 30 кг/м², большим чем приблизительно 31 кг/м², большим чем приблизительно 32 кг/м², большим чем приблизительно 33 кг/м², большим чем приблизительно 34 кг/м² или большим чем приблизительно 35 кг/м².

Определение обхвата талии можно осуществлять применением зрительной оценки обхвата талии или применением устройства для измерения обхвата талии, такого как измерительная лента.

Определение здорового диапазона для обхвата талии и процента жира тела у индивида зависит от пола. Например, женщины обычно имеют меньший обхват талии, чем мужчины, и поэтому пределы обхвата талии для полных или тучных являются меньшими для женщин. Кроме того, женщины обычно имеют больший процент жира тела, чем мужчины, и поэтому пределы процента жира тела для полных или тучных для женщин являются большими, чем для мужчин. Кроме того, здоровый диапазон ВМІ и другие показатели, является ли индивид полным или тучным, могут зависеть от возраста. Например, пределы веса тела при рассмотрении, являются ли индивид полным или тучным, являются меньшими для детей (препубертатный индивид), чем для взрослых.

В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в коррекции веса, представляет собой взрослую мужскую особь с обхватом талии, большим чем приблизительно 100 см, большим чем приблизительно 110 см, большим чем приблизительно 120 см, большим чем приблизительно 110 см или взрослую женскую особь с обхватом талии, большим чем приблизительно 80 см, большим чем приблизительно 90 см или большим чем приблизительно 100 см. В некоторых вариантах осуществления индивид является препубертатным с обхватом талии, большим чем приблизительно 60 см, большим чем приблизительно 70 см или большим чем приблизительно 80 см.

Определение процента жира тела можно осуществлять применением зрительной оценки процента жира тела или применением устройства для измерения процента жира тела, такого как биоэлектрический

анализатор сопротивления, компьютерная томография, магниторезонансная визуализация, взаимодействие с ближней ИК областью, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, применение ультразвуковых колебаний, применение измерения средней плотности тела, применение способов определения кожной складки или применение способов измерения роста и обхвата талии. В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в коррекции веса, представляет собой взрослую мужскую особь с процентом жира в организме, большим чем приблизительно 25%, большим чем приблизительно 30% или большим чем приблизительно 35%, или взрослую женскую особь с процентом жира в организме, большим чем приблизительно 30%, большим чем приблизительно 35% или большим чем приблизительно 40%. В некоторых вариантах осуществления индивид является препубертатным с процентом жира в организме, большим чем приблизительно 30%, большим чем приблизительно 35% или большим чем приблизительно 40%.

В некоторых вариантах осуществления модификация введения соединений, обеспечиваемых в настоящем изобретении, включает назначения или введение лекарственного средства для снижения веса или процедуру для индивида, которую будут применять в комбинации с соединениями, обеспечиваемыми в настоящем изобретении.

Набор веса, вызванный антипсихотическими средствами.

Набор веса, вызванный антипсихотическими средствами, представляет собой серьезный побочный эффект антипсихотических лекарственных средств, который может приводить к повышенной частоте заболеваемости, смертности и несоблюдению режима пациентами. Механизмы, лежащие в основе набора веса в результате приема антипсихотических лекарственных средств, полностью не ясны, хотя антагонизм 5-HT_{2C} рецептора, вероятно, способствует этому. Исследования на животных показывают, что лекарственные средства, наиболее вероятно вызывающие набор веса, клозапин и оланзапин, обладают непосредственными эффектами на нейроны, содержащие нейропептид Y, гипоталамуса; данные нейроны регулируют эффекты циркулирующего анорексигенного гормона, лептина, на контроль потребления пищи (Association Between Early and Rapid Weight Gain and Change in Weight Over One Year of Olanzapine Therapy in Patients with Schizophrenia and Related Disorders; Kinon, B. J. et al., *Journal of Clinical Psychopharmacology* (2005), 25(3), 255-258). Более того, значительный суммарный набор веса обнаружен у пациентов с шизофренией или родственным заболеванием, подвергаемых терапии антагонистом 5-HT_{2C}-рецептора, оланзапином (The 5-HT_{2C} Receptor and Antipsychotic-Induced Weight Gain-Mechanisms and Genetics; Reynolds G.P. et al.; *Journal of Psychopharmacology* (2006), 20(4 Suppl), 15-8). Соответственно агонисты 5-HT_{2C}-рецептора, такие как соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, являются пригодными для лечения набора веса, вызванного антипсихотическими средствами.

Диабет.

Известно, что агонисты 5-HT_{2C}-рецептора значительно увеличивают толерантность к глюкозе и снижают инсулин в плазме в мышинных моделях ожирения и диабета 2 типа при концентрациях агониста, которые не обладают эффектом на пищевое поведение, расход энергии, двигательную активность, вес тела или массу жира (Serotonin 2C Receptor Agonists Improve Type 2 Diabetes via Melanocortin-4 Receptor Signaling Pathways; Ligang, Z. et al., *Cell Metab.* 2007 November 7; 6(5):398-405).

Как часть программы клинических испытаний 3 фазы, BELVIQ оценивали в рандомизированном двойном слепом испытании с контролем плацебо и в нескольких местоположениях 604 взрослых с плохо контролируемым сахарным диабетом 2 типа, подвергаемых лечению пероральными гипергликемическими агентами ("BLOOM-DM"). В группах с исследованием гликемического профиля, липидного профиля и кровяного давления, пациенты в группе BELVIQ достигали статистически значимых улучшений по сравнению с плацебо по HbA_{1c} и содержанию глюкозы в крови натощак. Пациенты с BELVIQ (10 мг дважды в день) достигали 0,9% снижения HbA_{1c}, по сравнению с 0,4% снижением для группы с плацебо ($p < 0,0001$) и 27,4% снижения содержания глюкозы в крови натощак по сравнению с 11,9% снижением для группы с плацебо ($p < 0,001$). Среди пациентов с диабетом 2 типа применение лекарственных средств для лечения диабета снижалось у пациентов, принимающих BELVIQ, одновременно со средним улучшением гликемического контроля. В частности, средние дневные дозы сульфонилмочевин и тиазолидиндионов снижались на 16-24% в группе BELVIQ и увеличивались в группе с плацебо (Effect of Lorcaserin on the Use of Concomitant Medications for Dyslipidemia, Hypertension and Type 2 Diabetes during Phase 3 Clinical Trials Assessing Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes; Vargas, E. et al.; Abstracts of Papers, Obesity Society 30th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, Sept. 20-24 2012, (2012), 471-P). В исследованиях, которые исключали пациентов с диабетом, популяция была невосприимчивой к инсулину, как показано величинами при оценке гомеостатической моделью оценки резистентности к инсулину (HOMA-IR), большими чем 1,5. Среднее содержание глюкозы в крови натощак было статистически значительно снижено для BELVIQ (-0,2 мг/дл) по сравнению с плацебо (+0,6 мг/дл), и BELVIQ вызывал небольшое, но статистически значимое снижение HbA_{1c}. В одном исследовании инсулин натощак снижался значительно в группе BELVIQ (-3,3 мкМЕ/мл) по сравнению с плацебо (-1,3 мкМЕ/мл), приводя в результате к значительному увеличению резистентности к инсулину (показанному HOMA-IR) в группе BELVIQ (-0,4) по сравнению с плацебо (-0,2). Соответственно соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, являются пригодными для предотвращения и лечения диабета 2 типа.

Химическая зависимость и другие зависимости.

Зависимости представляет собой первичное, хроническое заболевание подкрепления, мотивации, памяти и связанных с ними сетей. Нарушение данных сетей приводит к характерным биологическим, психологическим, социальным и умственным проявлениям. Это отражается у индивида в патологической гонке за подкреплением и/или облегчением применением вещества и другими типами поведения. Зависимость характеризуется неспособностью постоянно воздерживаться, нарушением контроля поведения, пристрастием, ослабленным распознаванием существенных проблем поведения и личностных взаимоотношений индивида и нарушенной эмоциональной реакцией. Подобно другим хроническим заболеваниям, зависимость часто включает циклы рецидива и ремиссии. Без лечения или участия в деятельности по восстановлению зависимость является прогрессирующей и может приводить в результате к инвалидности или преждевременной смерти.

Сила внешних ориентиров, инициирующих пристрастие и применение наркотиков, а также увеличивающих частоту вовлеченности в другие потенциально аддиктивные типы поведения, также представляет собой характеристику зависимости, поскольку гиппокамп является важным при запоминании предшествующего эйфорического или дисфорического опыта и амигдала является важной для наличия мотивации, сконцентрированной на выборе поведения, связанного с данным прошлым опытом. Хотя некоторые считают, что разница между теми, кто страдает от зависимости, и теми, у кого ее нет, заключается в количестве или частоте применения алкоголя/наркотического средства, причастности к аддиктивному поведению (такому как азартные игры или расходы) или подверженности другому внешнему удовлетворению (такому как пища или секс), характерным аспектом зависимости является качественный способ, которым индивид реагирует на данные воздействия, стрессоры и внешние стимулы. Особенно патологический аспект данного способа, которым субъекты с зависимостью добиваются применения вещества или внешнего удовлетворения, заключается в поглощенности, тяге и/или гонке за подкреплением (например, применением алкоголя и других веществ), сохраняющихся, несмотря на накопление неблагоприятных последствий. Данные проявления могут возникать машинально или импульсивно, в качестве признака нарушенного контроля.

Агонисты 5-HT_{2C} рецептора, такие как соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, являются активными в моделях грызунов химической зависимости, зависимости и рецидива, и в литературе есть явное подтверждение того, что агонисты действуют регулированием функционирования дофамина.

1. Курение и применение табака.

Применение табака может приводить к зависимости от табака/никотина и серьезным проблемам со здоровьем. Прекращение курения может значительно снизить риск вероятности пострадать от заболеваний, связанных с курением. Зависимость от табака/никотина представляет собой хроническое заболевание, которое часто требует повторяющегося вмешательства.

2. Наркотическая зависимость.

В литературе есть подтверждение применения агонистов 5-HT_{2C}-рецептора, таких как соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, для лечения наркотической зависимости (Novel Pharmacotherapeutic Approaches for the Treatment of Drug Addiction and Craving; Heidbreder et al, Current Opinion in Pharmacology (2005), 5(1), 107-118).

3. Алкоголизм.

В литературе есть подтверждение применения агонистов 5-HT_{2C}-рецептора, таких как соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, для лечения алкоголизма (An Investigation of the Role of 5-HT_{2C} Receptors in Modifying Ethanol Self-Administration Behaviour; Tomkins et al. Pharmacology, biochemistry, and behavior (2002), 71(4), 735-44).

Судорожные расстройства.

Данные предполагают роль моноаминов, норэпинефрина и серотонина, в патофизиологии припадочных расстройств (Electrophysiological Assessment of Monoamine Synaptic Function in Neuronal Circuits of Seizure Susceptible Brains; Waterhouse, B.D.; Life Sciences (1986), 39(9), 807-18). Соответственно агонисты 5-HT_{2C} рецепторов, такие как соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, являются пригодными для лечения припадочных расстройств.

Эпилепсия представляет собой синдром эпизодической дисфункции мозга, характеризующийся повторяющимися непредсказуемыми, спонтанными судорогами. Мозжечковая дисфункция представляет собой общепризнанное осложнение височной эпилепсии, и она связана с возникновением судорог, двигательными дефектами и нарушением памяти. Известно, что серотонин проявляет регулирующую активность на функционирование мозжечка через 5-HT_{2C} рецепторы. (Down-regulation of Cerebellar 5-HT_{2C} Receptors in Pilocarpine-Induced Epilepsy in Rats: Therapeutic Role of *Vacopa monnieri* Extract; Krishnakumar, A. et al., Journal of the Neurological Sciences (2009), 284(1-2), 124-128). Мутантные мыши без функциональных 5-HT_{2C}-рецепторов также склонны к спонтанной смерти от судорог (Eating Disorder and Epilepsy in Mice Lacking 5-HT_{2C} Serotonin Receptors; Tecott, L. H. et al., Nature. 1995 Apr 6;374(6522):542-6). Более того, в предварительном исследовании селективного ингибитора обратного захвата серотонина, циталопрама, в качестве дополнения к лечению пациентов без депрессии с плохо контролируемой эпилепсией, средняя частота судорог падала до 55,6% (The Anticonvulsant Effect of Citalopram as an Indirect

Evidence of Serotonergic Impairment in Human Epileptogenesis; Favale, E. et al., *Seizure*. 2003 Jul;12(5):316-8). Соответственно агонисты 5-HT_{2C} рецепторов, такие как соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, являются пригодными для лечения эпилепсии. Например, агонисты 5-HT_{2C} рецепторов, такие как соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, являются пригодными для лечения генерализованной неконвульсивной эпилепсии, генерализованной конвульсивной эпилепсии, малого эпилептического припадка, большого эпилептического припадка, частичной эпилепсии с или без нарушения сознания, инфантильных спазмов или парциальной непрерывной эпилепсии.

Синдром Драве, также известный как тяжелая миоклоническая эпилепсия младенчества (SMEI), представляет собой катастрофическую форму детской эпилепсии, при которой дети являются нечувствительными к стандартным лекарственным средствам против эпилепсии. Средний возраст смерти составляет 4-6 лет. Если пациенты переживают данный возраст, они, вероятно, будут умственно неполноценными. Данные конкретных исследований за двадцать лет демонстрируют, что введение низкой дозы опосредованно действующего серотонинового агониста, фенфлурамина, сохраняют пациентов с синдромом Драве дееспособными. Соответственно агонисты 5-HT_{2C} рецепторов, такие как соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, являются пригодными для лечения синдрома Драве.

Гипертензия.

В клинических испытаниях пациентов без диабета 2 типа у 2,2% пациентов с BELVIQ и 1,7% пациентов с плацебо снижалась суммарная дневная доза антигипертензивных лекарственных средств, тогда как у 2,2% и 3,0% соответственно суммарная дневная доза увеличивалась. У пациентов без диабета 2 типа численно большее количество пациентов, которых обрабатывали плацебо, начинало терапию против дислипидемии и гипертензии по сравнению с пациентами, которых подвергали лечению BELVIQ. У пациентов с диабетом 2 типа, у 8,2% с BELVIQ и у 6,0% пациентов с плацебо, снижалась суммарная дневная доза антигипертензивных лекарственных средств, тогда как у 6,6% и 6,3% соответственно суммарная дневная доза увеличивалась (Effect of Lorcaserin on the Use of Concomitant Medications for Dyslipidemia, Hypertension and Type 2 Diabetes during Phase 3 Clinical Trials Assessing Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes; Vargas, E. et al.; Abstracts of Papers, Obesity Society 30th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, Sept. 20-24 2012, (2012), 471-P). Соответственно агонисты 5-HT_{2C} рецепторов, такие как соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, являются пригодными для лечения гипертензии.

Дислипидемия.

В клинических испытаниях пациентов без диабета 2 типа у 1,3% пациентов с BELVIQ и у 0,7% пациентов с плацебо снижалась суммарная дневная доза лекарственных средств, применяемых для лечения дислипидемии; у 2,6% и 3,4% соответственно увеличивалось применение данных лекарственных средств в процессе исследований. У пациентов без диабета 2 типа, численно больше пациентов, которых обрабатывали плацебо, начинали терапию против дислипидемии и гипертензии по сравнению с пациентами, которых подвергали лечению BELVIQ. У пациентов с диабетом 2 типа, у 5,5% пациентов с BELVIQ BID и у 2,4% пациентов с плацебо снижалась суммарная дневная доза лекарственных средств, применяемых для лечения дислипидемии; у 3,1% и 6,7% соответственно увеличивалось применение данных лекарственных средств в процессе исследований. (Effect of Lorcaserin on the Use of Concomitant Medications for Dyslipidemia, Hypertension and Type 2 Diabetes during Phase 3 Clinical Trials Assessing Weight Loss in Patients with Type 2 Diabetes; Vargas, E. et al.; Abstracts of Papers, Obesity Society 30th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, Sept. 20-24 2012, (2012), 471-P). Соответственно агонисты 5-HT_{2C} рецепторов, такие как соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, являются пригодными для лечения дислипидемии.

Соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, можно вводить в виде широкого разнообразия лекарственных форм.

В некоторых вариантах осуществления соединение, выбранное из соединений, обеспечиваемых в настоящем изобретении, и их фармацевтически приемлемых солей вводят в виде таблетки, пригодной для перорального введения.

В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент формулируют в виде лекарственной формы с немедленным высвобождением, применяя, например, способы, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент формулируют в виде лекарственной формы с модифицированным высвобождением, применяя, например, способы, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент формулируют в виде лекарственной формы с замедленным высвобождением, применяя, например, способы, известные в данной области техники. В некоторых вариантах осуществления активный ингредиент формулируют в виде лекарственной формы с отсроченным высвобождением, применяя, например, способы, известные в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления способ включает ряд введений лекарственной формы с модифицированным высвобождением, с частотой, при которой средний интервал между любыми двумя последовательными введениями составляет по меньшей мере приблизительно 24 ч; или приблизительно 24 ч.

В некоторых вариантах осуществления способ включает множество введений лекарственной формы с модифицированным высвобождением, и лекарственную форму с модифицированным высвобождением

вводят один раз в день.

В некоторых вариантах осуществления множество введений составляет по меньшей мере приблизительно 30; по меньшей мере приблизительно 180; по меньшей мере приблизительно 365; или по меньшей мере приблизительно 730.

Репрезентативные способы

Обеспечивают способы снижения потребления пищи нуждающимся в этом индивидом, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают способы стимулирования чувства насыщения у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают способы лечения ожирения у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают способы коррекции веса у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в коррекции веса, представляет собой пациента с ожирением с первоначальным индексом массы тела ≥ 30 кг/м².

В некоторых вариантах осуществления индивид, нуждающийся в коррекции веса, представляет собой пациента с избыточным весом с первоначальным индексом массы тела ≥ 27 кг/м² в присутствии по меньшей мере одно сопутствующего заболевания, связанного с весом.

В некоторых вариантах осуществления сопутствующее заболевание, связанное с весом, выбрано из гипертензии, дислипидемии, сердечно-сосудистого заболевания, нарушения толерантности к глюкозе и апноэ во время сна.

Также обеспечивают способы лечения диабета 2 типа у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают способы лечения наркотической и алкогольной зависимости у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают способы лечения алкогольной зависимости у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают способы лечения наркотической зависимости у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство выбрано из амфетамина, замещенного амфетамина, бензодиазепина, нестандартного лиганда бензодиазепинового рецептора, марихуаны, кокаина, декстрометорфана, ГГБ, ЛСД, кетамина, ингибитора обратного захвата моноамина, никотина, опиата, ПСП, замещенного фенэтиламина, псилоцибина и анаболического стероида.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой никотин.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой амфетамин.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой замещенный амфетамин.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой ментамфетамин.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой бензодиазепин.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой нестандартный лиганд бензодиазепинового рецептора.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой марихуану.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой кокаин.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой декстрометорфан.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой эзопиклон.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой ГГБ.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой ЛСД.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой кетамин.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой ингибитор обратного захвата моноамина.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой опиат.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой ПСП.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой замещенный

фенэтиламин.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой псилоцибин.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой анаболический стероид.

В некоторых вариантах осуществления наркотическое средство представляет собой золпидем.

Также обеспечивают способы лечения судорожного расстройства у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают способы лечения эпилепсии у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Также обеспечивают способы лечения синдрома Драве у нуждающегося в этом индивида, включающие введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении.

Специалисту в данной области техники ясно, что лекарственные формы, описанные в настоящем изобретении, могут содержать в качестве активного компонента соединение, описанное в настоящем изобретении, или фармацевтически приемлемую соль соединения, описанного в настоящем изобретении.

Изотопы

Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, имеющихся в настоящих солях и их кристаллических формах. Изотопы включают атомы, имеющие одинаковое атомное число, но различные массовые числа. Один аспект настоящего изобретения включает каждую комбинацию одного или более атомов в настоящих солях и их кристаллических формах, которые замещены атомом, имеющим одинаковое атомное число, но различные массовые числа. Один данный пример представляет собой замещение атома, который представляет собой самый распространенный в природе изотоп, такой как ^1H или ^{12}C , находящегося в одной из настоящих солей или их кристаллических форм, отличным атомом, который не является самым распространенным в природе изотопом, таким как ^2H или ^3H (замещение ^1H), или ^{11}C , ^{13}C или ^{14}C (замещение ^{12}C). Соль, в которой имеет место замещение, обычно называют изотопно меченой. Изотопное мечение настоящих солей или их кристаллических форм можно осуществлять, применяя любой один из ряда различных способов получения, известных специалисту в данной области техники, и считается, что им известны способы получения и имеющиеся реагенты, необходимые для проведения данного изотопного мечения. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают ^2H (дейтерий) и ^3H (тритий). Изотопы углерода включают ^{11}C , ^{13}C и ^{14}C . Изотопы азота включают ^{13}N и ^{15}N . Изотопы кислорода включают ^{15}O , ^{17}O и ^{18}O . Изотоп фтора включает ^{18}F . Изотоп серы включает ^{35}S . Изотоп хлора включает ^{36}Cl . Изотоп брома включает ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br и ^{82}Br . Изотоп йода включает ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I и ^{131}I . Другой аспект настоящего изобретения включает композиции, такие как композиции, получаемые в процессе получения, предварительного формулирования и подобных, и фармацевтические композиции, такие как фармацевтические композиции, полученные с целью применения на млекопитающем для лечения одного или более заболеваний, описанных в настоящем изобретении, содержащих одну или более из настоящих солей или их кристаллических форм, где природное распределение изотопов в композиции нарушается. Другой аспект настоящего изобретения включает композиции и фармацевтические композиции, содержащие соли и их кристаллические формы, как описано в настоящем изобретении, где соль обогащена по одному или более положениям изотопом, отличным от самого распространенного в природе изотопа. Способы являются легкодоступными для измерения данного изотопного нарушения или обогащения, такие как масс-спектрометрия, и для изотопов, которые являются радиоизотопами, доступны дополнительные способы, такие как радиодетекторы, применяемые в сочетании с ВЭЖХ или ГХ.

Улучшение свойств поглощения, распределения, метаболизма, выведения и токсичности (ADMET) при сохранении требуемого фармакологического профиля представляет собой основную проблему в разработке лекарственных средств. Структурные изменения для улучшения свойств ADMET часто изменяют фармакологию ведущего соединения. Тогда как эффекты замещения дейтерием на свойства ADMET являются непредсказуемыми, в избранных случаях дейтерий может улучшать свойства ADMET соединения с минимальным нарушением его фармакологии. Два примера, в которых дейтерий обеспечил улучшение терапевтических препаратов, представляют собой СТР-347 и СТР-354. СТР-347 представляет собой дейтерированный вариант пароксетина со сниженной подверженностью к инактивации на основе механизма CYP2D6, который наблюдают клинически с пароксетином. СТР-354 представляет собой дейтерированный вариант перспективного предклинического модулятора А рецептора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМКА) (L-838417), который не разрабатывался из-за плохих фармакокинетических (ПК) свойств. В обоих случаях замещение дейтерием приводило в результате к улучшенным ADMET профилям, что обеспечивало потенциал для улучшенной безопасности, эффективности и/или переносимости без значительного изменения биохимической активности и селективности по сравнению с соединениями, содержащими только водород. Обеспечивают соединения, замещенные дейтерием, настоящего изобретения с улучшенными ADMET профилями и по существу аналогичной биохимической активностью и селективностью по сравнению с соответствующими соединениями, содержащими только

водород.

Другие применения описанных рецепторов и способов станут понятными специалисту в данной области техники на основе, среди прочего, просмотра настоящего описания.

Композиции и составы

Составы можно получить любым подходящим способом, обычно равномерным смешением активного соединения (соединений) с жидкостями или мелкодисперсными твердыми носителями, или обоими, в требуемых соотношениях, и затем, при необходимости, приданием полученной в результате смеси требуемой формы.

Общепринятые вспомогательные вещества, такие как связующие, наполнители, приемлемые смачивающие агенты, смазывающие агенты для таблетирования и разрыхлители, можно применять в таблетках и капсулах для перорального введения. Жидкие препараты для перорального введения могут быть в виде раствором, эмульсий, водных или масляных суспензий и сиропов. Альтернативно пероральные препараты могут быть в виде сухого порошка, который можно растворять в воде или другой подходящей жидкой среде перед применением. Дополнительные добавки, такие как суспендирующие агенты или эмульгаторы, неводные среды (включая пищевые масла), консерванты, ароматизаторы и красители можно добавлять к жидким препаратам. Парентеральные лекарственные формы можно получить растворением соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, в подходящей жидкой среде и стерилизацией на фильтре раствора перед заполнением и герметичном закрытием в подходящем флаконе или ампуле. Они являются только несколькими примерами многих подходящих способов, хорошо известных в области получения лекарственных форм.

Соединение, обеспечиваемое в настоящем изобретении, можно формулировать в виде фармацевтических композиций, применяя способы, хорошо известные в данной области техники. Подходящие фармацевтически приемлемые носители, помимо тех, что приведены в настоящем изобретении, являются известными в данной области техники; например, см. Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20-е издание, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro et al.).

Тогда как возможно, чтобы для применения в профилактике или лечении, соединение, обеспечиваемое в настоящем изобретении, при альтернативном применении вводили в виде неочищенного или чистого химического соединения, однако предпочтительно предоставлять соединение или активный ингредиент в виде фармацевтической композиции или композиции, дополнительно содержащей фармацевтически приемлемый носитель.

Фармацевтические композиции включают композиции, пригодные для перорального, ректального, назального, местного (включая буккальное и сублингвальное), вагинального или парентерального (включая внутримышечное, подкожное и внутривенное) введения или в форме, пригодной для введения ингаляцией, инсуффляцией или трансдермальным пластырем. Трансдермальные пластыри дозируют лекарственное средство с контролируемой скоростью, предоставляя лекарственное средство для поглощения эффективным способом с минимальным разрушением лекарственного средства. Обычно трансдермальные пластыри содержат водонепроницаемую подложку, клей, склеивающий при однократном надавливании, и удаляемый защитный слой с защитной пленкой. Специалисту в данной области техники известны способы, подходящие для получения требуемого эффективного трансдермального пластыря на основе потребностей лечащего врача.

Соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, вместе с общепринятым адьювантом, носителем или разбавителем, можно, таким образом, помещать в форме фармацевтических композиций и их единичных доз и в данном виде можно применять в виде твердых форм, таких как таблетки или заполненные капсулы, или жидких форм, таких как растворы, суспензии, эмульсии, эликсиры, гели или капсулы с тем же заполнением, все для перорального применения, в виде суппозиториев для ректального введения; или в виде стерильных инъеклируемых растворов для парентерального (включая подкожное) введения. Данные фармацевтические композиции и их единичные лекарственные формы могут содержать общепринятые ингредиенты в общепринятых пропорциях, с или без дополнительных активных соединений или элементов, и данные единичные лекарственные формы могут содержать любое подходящее эффективное количество активного ингредиента, в соответствии с предполагаемым диапазоном дневной дозы, которую будут применять.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может быть в виде, например, таблетки, капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно получают в виде единицы дозирования, содержащей конкретное количество активного ингредиента. Примеры данных единиц дозирования представляют собой капсулы, таблетки, порошки, гранулы или суспензию с общепринятыми добавками, такими как лактоза, маннитол, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; со связующими, такими как кристаллическая целлюлоза, целлюлозные производные, камедь, кукурузный крахмал или желатин; с разрыхлителями, такими как кукурузный крахмал, картофельный крахмал или карбоксиметилцеллюлоза натрия; и со смазывающими агентами, такими как тальк или стеарат магния. Активный ингредиент можно также вводить инъекцией в виде композиции, в которой, например, соляной раствор, декстрозу или воду можно применять в качестве подходящего фармацевтически приемлемого носителя.

Соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, можно применять в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, в частности в качестве модуляторов 5-HT_{2C} рецептора. Термин "активный ингредиент", определенный в контексте "фармацевтической композиции", относится к компоненту фармацевтической композиции, который обеспечивает первичный фармакологический эффект, в противоположность "неактивному ингредиенту", который, как обычно считается, не приносит фармацевтическую пользу.

Доза при применении соединения, обеспечиваемого в настоящем изобретении, может изменяться в широких пределах и, как принято и известно лечащему врачу, ее следует приспосабливать к состоянию индивида в каждом индивидуальном случае. Она зависит, например, от природы и тяжести заболевания, которое будут лечить, состояния индивида, такого как пациент, применяемого соединения, лечат ли острое или хроническое заболевание, или проводят профилактику, или вводят ли дополнительные активные соединения в добавление к соединениям, обеспечиваемым в настоящем изобретении. Репрезентативные дозы включают, но не ограничиваются, приблизительно 0,001 мг - приблизительно 5000 мг, приблизительно 0,001 мг - приблизительно 2500 мг, приблизительно 0,001 мг - приблизительно 1000 мг, приблизительно 0,001 мг - приблизительно 500 мг, приблизительно 0,001 мг - приблизительно 250 мг, приблизительно 0,001 мг - 100 мг, приблизительно 0,001 мг - приблизительно 50 мг и приблизительно 0,001 мг - приблизительно 25 мг. Несколько доз можно вводить в течение дня, особенно когда предполагаются необходимыми достаточно большие количества, например 2, 3 или 4 дозы. В зависимости от индивида и как считает подходящим поставщик медицинских услуг, может быть необходимо отклоняться в большую или меньшую сторону от доз, описанных в настоящем изобретении.

Все количества доз, описанные в настоящем изобретении, рассчитывают относительно активной молекулы, то есть молекулы или иона, которые обеспечивают требуемое фармакологическое или физиологическое действие.

Количество активного ингредиента, или его активной соли, или производного, требуемое для применения в лечении, будет изменяться не только в зависимости от конкретной выбранной соли, но также от пути введения, природы заболевания, которое будут лечить и возраста и состояния индивида и будет, в конечном счете, определяться на усмотрение лечащего врача или клинициста. В общем, специалист в данной области техники знает, как экстраполировать *in vivo* данные, полученные в модельной системе, обычно в модели на животных, на другую систему, такую как человек. При некоторых обстоятельствах, данные экстраполяции могут быть основаны просто на весе модели животного по сравнению с другой моделью, такой как млекопитающее, предпочтительно человек, однако более часто данные экстраполяции не основаны просто на весах, но скорее вводят ряд факторов. Репрезентативные факторы включают тип, возраст, вес, пол, рацион и медицинское состояние индивида, тяжесть заболевания, путь введения, фармакологические факторы, такие как активность, эффективность, фармакокинетические и токсикологические профили конкретного применяемого соединения, применяют ли систему доставки лекарственного средства, будут ли лечить острое или хроническое заболевание или проводить профилактику, или будут ли вводить дополнительные активные соединения в добавление к соединениям, обеспечиваемым в настоящем изобретении, например как часть лекарственной композиции. Режим дозирования для лечения заболевания соединениями и/или композициями, обеспечиваемыми в настоящем изобретении, выбирают согласно различным факторам, как перечислено выше. Таким образом, фактический применяемый режим дозирования будет изменяться в широких пределах и, следовательно, может отклоняться от предпочтительного режима дозирования, и специалисту в данной области техники известно, что дозу и режим дозирования вне данных стандартных диапазонов можно испытывать и, в случае необходимости, можно применять в способах, описанных в настоящем изобретении.

Требуемую дозу можно удобно предоставлять в виде единичной дозы или в виде отдельных доз, вводимых через подходящие интервалы, например в виде двух, трех, четырех или более поддоз в день. Саму поддозу можно дополнительно разделять, например, на ряд дискретных введений через свободно устанавливаемые интервалы времени. Дневную дозу можно разделять, особенно когда вводят относительно большие количества, как находят целесообразным, на несколько, например 2, 3 или 4 частичных введения. В случае необходимости, в зависимости от поведения индивида, может быть необходимо отклоняться в большую или меньшую сторону от указанной дневной дозы.

Соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, можно вводить в виде большого набора пероральных и парентеральных лекарственных форм.

Для получения фармацевтических композиций из соединений, обеспечиваемых в настоящем изобретении, выбранный подходящий фармацевтически приемлемый носитель может быть или твердым, жидким или смесью обоих. Твердые препараты включают порошки, таблетки, пилюли, капсулы, саше, суппозитории и диспергируемые гранулы. Твердый носитель может представлять собой одно или более соединений, которые могут также действовать как разбавители, ароматизаторы, солубилизаторы, смазывающие агенты, суспендирующие агенты, связующие, консерванты, разрыхлители для таблеток или инкапсулирующий материал.

В порошках носитель представляет собой мелкодисперсное твердое вещество, которое находится в смеси с мелкодисперсным активным компонентом.

В таблетках активный компонент смешивают с носителем, обладающим требуемой связывающей способностью, в подходящих пропорциях и прессуют до требуемой формы и размера.

Порошки и таблетки могут содержать изменяющиеся в процентах количества активного соединения. Репрезентативное количество в порошке или таблетке может составлять от 0,5 до приблизительно 90% активного соединения; однако специалист знает, когда требуются количества, находящиеся вне данного диапазона. Подходящие носители для порошков и таблеток представляют собой карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар, лактозу, пектин, декстрин, крахмал, желатин, трагакант, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу натрия, низкоплавкий воск, масло какао и подобные. Термин "препарат" относится к составу активного соединения с инкапсулирующим материалом в качестве носителя, обеспечивающего капсулу, в которой активный компонент, с или без носителей, окружен носителем, который, таким образом, совмещен с ним. Аналогично включены саше и пастилки. Таблетки, порошки, капсулы, пилюли, саше и пастилки можно применять в виде твердых форм, пригодных для перорального введения.

Для получения суппозиторий низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, сначала плавят и активный компонент распределяют в нем гомогенно, например перемешиванием. Затем расплавленную гомогенную смесь выливают в формы стандартного размера, охлаждают, и посредством этого они затвердевают.

Составы, пригодные для вагинального введения, можно предоставлять в виде пессарий, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреев, содержащих в добавление к активному ингредиенту носители, о которых известно в данной области техники, что они являются подходящими.

Жидкие препараты включают растворы, суспензии и эмульсии, например водные или водные-пропиленгликольные растворы. Например, жидкие препараты для парентерального введения можно формулировать в виде растворов в водном полиэтиленгликольном растворе. Инъецируемые препараты, например стерильные инъецируемые водные или масляные суспензии, можно формулировать согласно известному уровню техники, применяя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъецируемый препарат может также представлять собой стерильный инъецируемый раствор или суспензию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред и растворителей, которые можно применять, есть вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, стерильные нелетучие масла общепринято применяют в качестве растворителя или суспендирующей среды. С данной целью любое безвкусное нелетучее масло можно применять, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, находят применение в получении препаратов для инъекции.

Таким образом, соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, можно формулировать для парентерального введения (например, инъекцией, например, болюсной инъекцией или непрерывным вливанием) и можно предоставлять в виде единичной дозируемой формы в ампулах, предварительно заполненных шприцах, емкостях для вливания с небольшим объемом или емкостях с несколькими дозами с добавлением консерванта. Фармацевтические композиции могут быть в виде суспензий, растворов или эмульсий в масляных или водных средах и могут содержать вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие и/или диспергирующие агенты. Альтернативно активный ингредиент может быть в виде порошка, полученного асептическим выделением стерильного твердого вещества или лиофилизацией из раствора, для растворения в подходящей среде, например стерильной апиrogenной воде, перед применением.

Водные составы, пригодные для перорального применения, можно получить растворением или суспендированием активного компонента в воде и добавлением подходящих красителей, ароматизаторов, стабилизаторов и загустителей при необходимости.

Водные суспензии, пригодные для перорального применения, можно получить диспергированием мелкодисперсного активного компонента в воде с вязким материалом, таким как природные или синтетические камеди, смолы, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия или другие хорошо известные суспендирующие агенты.

Также включенными являются твердые препараты, которые предполагается превращать незадолго до применения в жидкие препараты для перорального введения. Данные жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии. Данные препараты могут содержать, в добавление к активному компоненту, красители, ароматизаторы, стабилизаторы, буферы, искусственные и природные подсластители, диспергирующие вещества, загустители, солубилизаторы и подобные.

Для местного введения на эпидермис соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, можно формулировать в виде мазей, кремов или лосьонов или в виде трансдермального пластыря.

Мази и крема можно, например, формулировать с водной или масляной основой с добавлением подходящих загущающих и/или желатинизирующих агентов. Лосьоны можно формулировать с водной или масляной основой, и они обычно будут также содержать один или более эмульгаторов, стабилизаторов, диспергаторов, суспендирующих агентов, загустителей или красителей.

Составы, пригодные для местного введения через рот, включают таблетки для рассасывания, со-

державшие активный агент в ароматизированной основе, обычно сахарозе и камеди или трагаканте; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин или сахароза и камедь; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Растворы или суспензии наносят непосредственно в полость носа общепринятыми способами, например прикапывателем, пипеткой или спреем. Составы можно обеспечивать в единичной форме или форме нескольких доз. В последнем случае прикапывателя или пипетки это можно достигать введением пациенту подходящего, предварительно определенного объема раствора или суспензии. В случае спрея это можно достигать, например посредством дозирующего распыляющего насоса.

Введение в дыхательные пути можно также достигать посредством аэрозольного состава, в котором активный ингредиент обеспечивают в упаковке под давлением с подходящим пропеллентом. Если соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, или содержащие их фармацевтические композиции вводят в виде аэрозоля, например в виде аэрозоля для носа или ингаляцией, это можно осуществлять, например, применяя спрей, распылитель, насосный распылитель, аппарат для ингаляции, ингалятор отмеренных доз или порошковый ингалятор. Фармацевтические формы для введения соединений, обеспечиваемых в настоящем изобретении в виде аэрозоля, можно получить способами, известными специалисту в данной области техники. Для их получения, например, растворы или дисперсии соединений, обеспечиваемых в настоящем изобретении, в воде, водно-спиртовых смесях или подходящих соляных растворах можно применять, применяя общепринятые добавки, например, бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, агенты, улучшающие поглощение, для увеличения биодоступности, солубилизаторы, диспергаторы и другие и в случае необходимости общепринятые пропелленты, например, включают диоксид углерода, ХВФУ, такие как дихлордифторметан, трихлорфторметан или дихлортетрафторэтан и подобные. Аэрозоль может условно содержать поверхностно-активное вещество, такое как лектин. Дозу лекарственного средства можно контролировать обеспечением дозирующего клапана.

В составах, предназначенных для введения в дыхательные пути, включая интраназальные составы, соединение будет обычно иметь небольшой размер частиц, например порядка 10 мкм или меньше. Данный размер частиц можно получить способами, известными в данной области техники, например микронизацией. При необходимости можно применять составы, приспособленные для обеспечения замедленного высвобождения активного ингредиента.

Альтернативно активные ингредиенты можно обеспечивать в виде сухого порошка, например порошковой смеси соединения в подходящей порошковой основе, такой как лактоза, крахмал, производные крахмала, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон (PVP). Удобно, чтобы порошковый носитель образовывал гель в полости носа. Порошковую композицию можно предоставлять в виде единичной формы дозирования, например в виде капсул или картриджей, например из желатина, или блистерных упаковок, из которых порошок можно вводить посредством ингалятора.

Фармацевтические препараты предпочтительно находятся в виде единичных лекарственных форм. В данной форме препарат разделяют на единичные дозы, содержащие подходящие количества активного компонента. Единичная лекарственная форма может представлять собой упакованный препарат, упаковку, содержащую дискретные количества препарата, такие как упакованные таблетки, капсулы и порошки во флаконах или ампулах. Кроме того, единичная лекарственная форма может представлять собой капсулу, таблетку, саше или таблетку для рассасывания или она может представлять собой подходящее количество любого из данных упакованных форм.

Таблетки или капсулы для перорального введения и жидкости для внутривенного введения представляют собой предпочтительные композиции.

Соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, могут необязательно быть в виде фармацевтически приемлемых солей, включая фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты, полученные из фармацевтически приемлемых нетоксичных кислот, включая неорганические и органические кислоты. Репрезентативные кислоты включают, но не ограничиваются, уксусную, бензолсульфоновую, бензойную, камфорсульфоновую, лимонную, этенсульфоновую, дихлоруксусную, муравьиную, фумаровую, глюконовую, глютаминовую, гиппуриновую, бромистоводородную, хлористоводородную, изэтиновую, молочную, малеиновую, яблочную, миндальную, метансульфоновую, слизевую, азотную, щавелевую, памовую, пантотеновую, фосфорную, янтарную, серную, винную, щавелевую, п-толуолсульфоновую и подобные. Определенные соединения, обеспечиваемые в настоящем изобретении, которые содержат кислотную функциональную группу, могут необязательно быть в виде фармацевтически приемлемых солей, содержащих нетоксичные, фармацевтически приемлемые катионы металлов и катионы, полученные из органических оснований. Репрезентативные металлы включают, но не ограничиваются, алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и подобные. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемый металл представляет собой натрий. Репрезентативные органические основания включают, но не ограничиваются, бензатин (N^1, N^2 -добензилэтан-1,2-диамин), хлорпрокаин (2-(диэтиламино)этил 4-(хлорамино)бензоат), холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглумин ((2R,3R,4R,5S)-6-(метиламино)гексан-1,2,3,4,5-пентаол), пропан (2-(диэтиламино)этил 4-аминобензоат) и подобные. Определенные фармацевтически приемлемые соли перечислены в Berge, et

al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977).

Соли присоединения кислоты можно получить в виде непосредственных продуктов получения соединения. В качестве альтернативы свободное основание можно растворять в подходящем растворителе, содержащем подходящую кислоту, и выделить упариванием растворителя или иначе разделяя соль и растворитель.

Следует отметить, что когда модуляторы 5-HT_{2C} рецептора применяют в качестве активных ингредиентов в фармацевтических композициях, они не предполагаются для применения только на людях, но также на млекопитающих, отличных от человека. Недавние достижения в области медицинского ухода за животными предписывают, что следует учитывать применение активных агентов, таких как модуляторы 5-HT_{2C} рецептора, для лечения заболевания или расстройства, связанного с 5-HT_{2C} рецепторами, у животных, являющихся компаньонами человека (например, кошек, собак и т.д.) и у домашнего скота (например, лошадей, коров и т.д.). Специалист в данной области техники наделен пониманием применимости данных соединений в данных условиях.

Как известно, стадии способов, обеспечиваемых в настоящем изобретении, не требуют проведения любого конкретного количества раз или в любой конкретной последовательности. Дополнительные цели, преимущества и новые признаки настоящего изобретения будут понятны специалисту в данной области техники после изучения следующих его примеров, которые предполагаются иллюстративными и не предполагаются ограничивающими.

Примеры

Соединения, описанные в настоящем изобретении, и их получение дополнительно иллюстрируются следующими примерами. Следующие примеры обеспечивают для дополнительного определения настоящего изобретения, однако без ограничения настоящего изобретения деталями данных примеров. Соединения, описанные в настоящем изобретении выше и ниже, называют согласно ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076, за исключением соединений 101, 105, 108, 113, 114, 116, 129, 130, 133 и 134 в табл. А, для которых ChemBioDraw Ultra 12.0.2.1076 не генерировал химического названия. В некоторых случаях применяли общепринятые названия, и ясно, что данные общепринятые названия являются известными специалисту в данной области техники.

Химия: спектры протонного ядерного магнитного резонанса (¹H ЯМР) регистрировали на Bruker Avance III-400, снабженном 5 мм BBFO зондом. Химические сдвиги приведены в частях на миллион (ppm) с остаточным сигналом растворителя, применяемым в качестве эталона. Применяют следующие ЯМР сокращения: с=синглет, д=дуплет, дд=дуплет дуплетов, т=триплет, кв=квартет, м=мультиплет, уш с=уширенный синглет, секст=секстет.

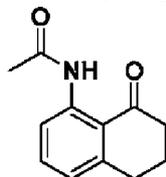
Микроволновое облучение осуществляли, применяя Smith Synthesizer™ или Emrys Optimizer™ (Biotage). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) проводили на силикагеле 60 F₂₅₄ (Merck), препаративную тонкослойную хроматографию (преп ТСХ) проводили на 1 мм пластинах с PK6F силикагелем 60 Å (Whatman), и колоночную хроматографию осуществляли на колонке с силикагелем, применяя Kieselgel 60, 0,063-0,200 мм (Merck). Упаривание осуществляли при пониженном давлении на Büchi роторном испарителе. Celite® 545 применяли для фильтрации палладия.

LCMS спек: HPLC- Agilent 1200; насосы: G1312A; DAD:G1315B; автоматический пробоодборник: G1367B; масс-спектрометр-Agilent G1956A; источник ионизации: ESI; поток сушильного газа:10 л/мин; давления распылителя: 40 фунт/кв.дюйм изб.давления; температура сушильного газа: 350°C; напряжение капилляра: 2500 В); программное обеспечение: Agilent Chemstation Rev.B.04.03.

Пример 1. Получение соединений табл. А.

Пример 1.1. Получение 8'-фтор-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 105).

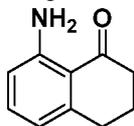
Стадия А. Получение N-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)ацетамида.



К раствору 5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-амина (10,6 г, 72,0 ммоль) в CH₂Cl₂ (82 мл) добавляли уксусный ангидрид (10,2 мл, 108 ммоль) и триэтиламин (20,4 мл, 146,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь разбавляли CH₂Cl₂ и подкисляли насыщенным раствором NH₄Cl. Водный слой экстрагировали CH₂Cl₂. Органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Амид применяли без дополнительной очистки. Полученный в результате амид в ацетоне (918 мл) и 1,48 М водном сульфате магния (57,1 мл, 84,7 ммоль) при 0°C обрабатывали перманганатом калия (34,3 г, 217 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Ацетон удаляли и остаток распределяли между CH₂Cl₂ и водой. Органические слои промывали соляным раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали.

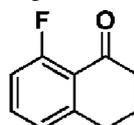
Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая N-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)ацетамид (12,9 г, 64%). LCMS m/z=204,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,07-2,11 (м, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,70 (т, J=13,1 Гц, 2H), 2,97 (т, J=12,2 Гц, 2H), 6,91-6,93 (м, 1H), 7,44 (т, J=16,0 Гц, 1H), 8,60 (д, J=8,5 Гц, 1H), 12,1 (с, 1H).

Стадия В. Получение 8-амино-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она.



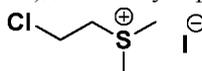
Смесь N-(8-оксо-5,6,7,8-тетрагидронафталин-1-ил)ацетамида (12,9 г, 63,5 ммоль) в 6M HCl (437 мл, 2,62 моль) нагревали при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и нейтрализовали добавлением небольшими порциями бикарбоната натрия, с последующим добавлением 2N NaOH до того, как pH смеси становился равным 8. Водный слой экстрагировали АсОEt и промывали соляным раствором. Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали, получая 8-амино-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он (9,1 г, 89%). LCMS m/z=162,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,02-2,06 (м, 2H), 2,61-2,64 (м, 2H), 2,87 (т, J=12,2 Гц, 2H), 6,44 (уш с, 2H), 6,44-6,48 (м, 2H), 7,13-7,16 (м, 1H).

Стадия С. Получение 8-фтор-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она.



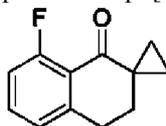
К раствору 8-амино-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (9,1 г, 56,5 ммоль) в CH₂Cl₂ (415 мл) при 0°C добавляли эфират трифторида бора (12,0 г, 84,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин и обрабатывали по каплям раствором трет-бутилнитрита (7,04 г, 68,3 ммоль) в CH₂Cl₂ (50 мл). Реакционную смесь энергично перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Раствор охлаждали в бане с сухим льдом, разбавляли пентаном (415 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Перемешивание останавливали, обеспечивая осаждение твердого остатка, и растворитель удаляли. Данную операцию повторяли один раз и твердый остаток сушили в вакууме. Твердый остаток нагревали в гептане при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворяли в CH₂Cl₂, и промывали водой и соляным раствором. Органические слои объединяли, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 8-фтор-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он (4,92 г, 53%). LCMS m/z=165,2 [M+1]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,09-2,13 (м, 2H), 2,64-2,67 (м, 2H), 2,97 (т, J=12,2 Гц, 2H), 6,95-6,99 (м, 1H), 7,04 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38-7,43 (м, 1H).

Стадия D. Получение йодида (2-хлорэтил)диметилсульфония.



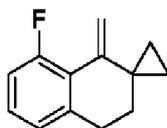
Смесь (2-хлорэтил)(метил)сульфана (4,1 мл, 45,2 ммоль) и йодметана (8,5 мл, 13,6 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 дней. К темно-коричневому остатку добавляли ацетон (приблизительно 50 мл) и перемешивали в течение некоторого времени (приблизительно 1 ч). Твердое вещество отфильтровывали, промывали ацетоном (3×) и сушили при высоком вакууме, получая йодид (2-хлорэтил)диметилсульфония (8,63 г, 76%) в виде грязно-белого твердого остатка. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,97 (с, 6H), 3,79 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,13 (т, J=6,4 Гц, 2H).

Стадия E. Получение 8'-фтор-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-она.



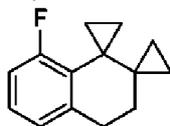
К раствору 8-фтор-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (1,34 г, 7,754 ммоль) в 55 мл трет-БуОН добавляли 1 M 2-метилпропан-2-олят калия в THF (25 мл, 25,00 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 мин добавляли йодид (2-хлорэтил)диметилсульфония (2,2 г, 8,711 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 8'-фтор-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-он (1,00 г, 68%) в виде желто-оранжевого масла, которое затвердевало после некоторого периода времени. LCMS m/z=191,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,81-0,84 (м, 2H), 1,43-1,45 (м, 2H), 1,65 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,92 (т, J=6,2 Гц, 2H), 6,96-7,01 (м, 1H), 7,04-7,06 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,38-7,43 (м, 1H).

Стадия F. Получение 8'-фтор-1'-метилден-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталина].



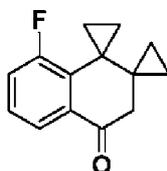
К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (4,67 г, 8,958 ммоль) в 35 мл толуола добавляли 1 М 2-метилпропан-2-олят калия в THF (13,5 мл, 13,50 ммоль). После перемешивания при 110°C (масляная баня) в течение 40 мин добавляли раствор 8'-фтор-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-она (1,66 г, 8,727 ммоль) в 10 мл толуола. Смесь перемешивали при 110°C в течение 15 мин, охлаждали в бане с водой и льдом и экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан), получая 8'-фтор-1'-метилден-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин] (1,47 г, 90%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,60-0,63 (м, 2H), 0,83-0,85 (м, 2H), 1,65 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,92 (т, J=6, 4 Гц, 2H), 5,10 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,72 (с, 1H), 6,87-6,94 (м, 2H), 7,07-7,12 (м, 1H).

Стадия G. Получение соединения 14 фиг. 2, где R¹=F.



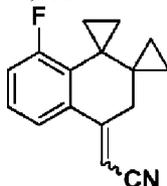
К охлажденному на льду раствору 8'-фтор-1'-метилден-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталина] (1,47 г, 7,809 ммоль) и хлоридметана (3,4 мл, 4 6,84 ммоль) в 53 мл DCE добавляли 1 М диэтилцинк в гексане (39 мл, 39,00 ммоль) в течение приблизительно 10 мин. После перемешивания при 0°C в течение 2,5 ч суспензию гасили добавлением 1 М NH₄Cl и экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (1,44 г, 91%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,20-0,23 (м, 2H), 0,34-0,36 (м, 2H), 0,48-0,51 (м, 2H), 1,37-1,39 (м, 2H), 1,67 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,94-2,97 (т, J=6,3 Гц, 2H), 6,71-6,76 (м, 1H), 6,89-6,91 (м, 1H), 6,96-7,01 (м, 1H).

Стадия H. Получение соединения 15 фиг. 2, где R¹=F.



К раствору продукта стадии G (1,43 г, 7,070 ммоль) в 30 мл DCE добавляли бикарбонат натрия (312 мг, 3,714 ммоль), капролактан диродия (Rh₂(cap)₄) (99,3 мг, 0,152 ммоль) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (8 мл, 44,00 ммоль). После перемешивания при 40°C (масляная баня) в течение 3 ч добавляли дополнительный Rh₂(cap)₄ (93 мг). После перемешивания в течение выходных добавляли дополнительный Rh₂(cap)₄ (89 мг) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (8 мл). После перемешивания в течение следующих 3 ч при 40°C смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (85% чистота, 1,34 г, 75%) в виде бесцветной жидкости. LCMS m/z=217,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,26-0,46 (м, 4H), 0,59-0,65 (м, 2H), 1,47-1,49 (м, 2H), 2,59 (с, 2H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,89-7,91 (м, 1H).

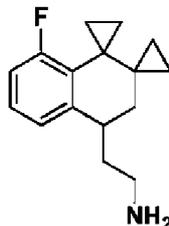
Стадия I. Получение соединения 16 фиг. 2, где R¹=F.



К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (85% чистота, 660 мг, 16,50 ммоль) в 50 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил)фосфоната (2,9 г, 16,37 ммоль) в 20 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор продукта стадии H (1,34 г, 5,267 ммоль) в 40 мл THF. После перемешивания при 60°C (масляная баня) в течение 1 ч смесь частично концентрировали и остаток экстрагировали CH₂Cl₂ и водой. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (1,14 г, 91%) в виде бесцветного масла (E:Z изомер=56:44). LCMS m/z=240,1 [M+1]⁺.

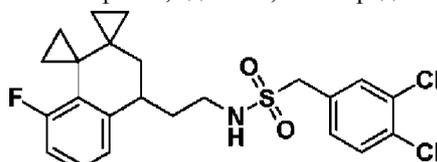
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,05-0,10 (м, 2H), 0,26-0,29 (м, 1H), 0,36-0,46 (м, 3H), 0,59-0,66 (м, 2H), 2,40 (д, 1,1H), 2,72 (с, 0,9H), 5,17 (с, 0,56H), 5,71 (с, 0,44H), 6,96-7,04 (м, 1H), 7,10-7,22 (м, 1H), 7,32-7,34 (м, 0,44H), 7,96-7,98 (м, 0,56H).

Стадия J. Получение соединения 17 фиг. 2, где $\text{R}^1=\text{F}$.



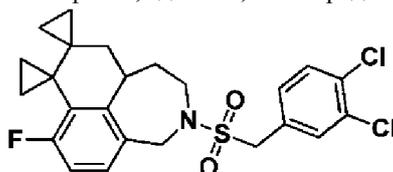
К смеси продукта стадии I (1,13 г, 4,722 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (3,4 г, 14,29 ммоль) в 30 мл MeOH добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (3 г, 79 ммоль) в течение 7 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Фазы фильтровали через целит и промывали CH_2Cl_2 . Фазы фильтрата разделяли и водный слой экстрагировали еще три раза CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , вначале гексан/AcOEt градиент и затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/7\text{M NH}_3$ в MeOH 80:18:2), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (80% чистота, 725 мг, 50%). LCMS $m/z=246,0$ $[\text{M}+1]^+$.

Стадия K. Получение соединения 18 фиг. 2, где $\text{R}^1=\text{F}$, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



К охлажденному на льду раствору продукта стадии J (80% чистота, 720 мг, 2,142 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,663 мл, 3,806 ммоль) в 20 мл CH_2Cl_2 медленно добавляли шприцевым насосом раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (840 мг, 3,237 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 (в течение приблизительно 15 мин). После перемешивания при охлаждении на льду в течение 0,5 ч смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/AcOEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (995 мг, 99%). LCMS $m/z=466,4$ $[\text{M}-1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,15-0,20 (м, 1H), 0,23-0,30 (м, 2H), 0,41-0,53 (м, 3H), 1,34-1,41 (м, 2H), 1,58-1,72 (м, 2H), 1,90-2,07 (м, 2H), 3,04-3,11 (м, 3H), 4,05-4,08 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 6,75-6,80 (м, 1H), 6,92-6,94 (м, 1H), 7,02-7,08 (м, 1H), 7,22-7,25 (м, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H).

Стадия L. Получение соединения 19 фиг. 2, где $\text{R}^1=\text{F}$, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



К раствору продукта стадии K (992 мг, 2,118 ммоль) в 22 мл DCE добавляли уксусный ангидрид (0,200 мл, 2,118 ммоль), 1,3,5-триоксан (407 мг, 4,518 ммоль) и метансульфонокислоту (0,87 мл, 13,42 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин смесь экстрагировали 1 M NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/AcOEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (885 мг, 87%) в виде белого твердого остатка. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 0,08-0,14 (м, 1H), 0,15-0,19 (м, 1H), 0,23-0,34 (м, 1H), 0,38-0,47 (м, 2H), 0,55-0,61 (м, 1H), 1,31-1,36 (м, 1H), 1,42-1,62 (м, 4H), 2,08-2,13 (м, 1H), 3,21-3,30 (м, 2H), 3,82-4,00 (м, 3H), 4,21-4,25 (м, 1H), 4,57-4,61 (м, 1H), 6,74-6,80 (м, 1H), 6,92-6,99 (м, 2H), 7,05-7,06 (м, 1H), 7,33-7,35 (м, 1H).

Стадия M. Получение 8'-фтор-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 105).

К раствору продукта стадии K (883 мг, 1,838 ммоль) в 10 мл толуола добавляли 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (10 мл, 30,75 ммоль). После перемешивания при 80°C (масляная баня) в течение 2 ч смесь охлаждали в бане с водой и льдом и гасили медленным добавлением 2 M NH_4Cl . Смесь экстрагировали 1 M NaOH и CH_2Cl_2 . Органические фазы концентрировали и остаток очищали biotage (SiO_2 , вначале гексан/AcOEt градиент и затем AcOEt/7M NH_3 в MeOH 10:1), получая заявленное в заголовке соединение для данного примера 1.1 (92% чистота, 326 мг, 63%). LCMS $m/z=258,2$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,145-0,24 (м, 2H), 0,33-0,52 (м, 4H), 1,36-1,40 (м, 1H),

1,45-1,50 (м, 1H), 1,57-1,73 (м, 4H), 1,94-1,99 (м, 1H), 3,05-3,12 (м, 1H), 3,31-3,37 (м, 2H), 3,86 (д, J=14,5 Гц, 1H), 3,97 (д, J=14,5 Гц, 1H), 6,64-6,69 (м, 1H), 6,86-6,89 (м, 1H).

Стадия N. Разделение соединения 105 на энантиомеры 134 и 133.

Соединение 105 разделяли, получая два энантиомера препаративной хиральной ВЭЖХ на нормальной фазе в следующих условиях.

Колонка: нормальная полупрепаративная CHIRALPAK®IF колонка, 5 мкм (размер частиц), 250×20 мм (L×ID).

Элюент: ацетонитрил с 0,1% триэтиламино.

Градиент: изократический.

Поток: 10 мл/мин.

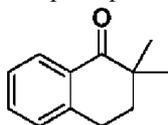
Детектор: УФ 225 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 26,1 мин; 2-й энантиомер: 28,7 мин.

Фракции, содержащие первый энантиомер, концентрировали и остаток повторно очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1%TFA (трифторуксусная кислота), получая соответствующий энантиомер в виде TFA соли. LCMS m/z=258,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 0,25-0,29 (м, 2H), 0,40-0,46 (м, 2H), 0,51-0,61 (м, 2H), 1,35-1,40 (м, 1H), 1,43-1,47 (м, 1H), 1,69-1,74 (м, 1H), 1,99-2,08 (м, 3H), 3,37-3,53 (м, 3H), 4,26 (дд, J₁=14,1 Гц, J₂=0,7 Гц, 1H), 4,43 (д, J=14,1 Гц, 1H), 6,83-6,89 (м, 1H), 7,17-7,20 (м, 1H).

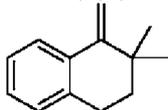
Пример 1.2. Получение 6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 102).

Стадия А. Получение 2,2-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она.



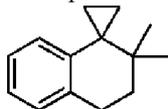
К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (4 г, 10 0,0 ммоль) в 180 мл THF медленно добавляли раствор 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (5,1 г, 34,89 ммоль) в 20 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин колбу помещали в баню со льдом и водой и добавляли йодметан (6,5 мл, 104,2 ммоль). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи смесь гасили медленным добавлением воды, частично упаривали, экстрагировали водой и AcOEt. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2,2-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он (5,5 г, 91%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,22 (с, 6H), 1,99 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,99 (т, J=6,4, 2H), 7,20-7,23 (м, 1H), 7,28-7,32 (м, 1H), 7,43-7,47 (м, 1H), 8,04 (дд, J₁=8,0 Гц, J₂=1,3 Гц, 1H).

Стадия В. Получение 2,2-диметил-1-метилен-1,2,3,4-тетрагидронафталина.



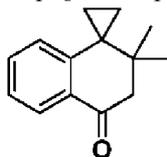
К суспензии бромид метилтрифенилфосфония (5,1 г, 14,28 ммоль) в 20 мл толуола добавляли 1 М 2-метилпропан-2-олят калия в THF (17,2 мл, 17,20 ммоль). После перемешивания при 120°C (масляная баня) в течение 40 мин добавляли раствор 2,2-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (1,1 г, 6,313 ммоль) в 3 мл толуола. Смесь перемешивали при 120°C в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали водой и AcOEt. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2,2-диметил-1-метилен-1,2,3,4-тетрагидронафталин (927 мг, 85%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,22 (с, 6H), 1,68 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,86 (т, J=6,6 Гц, 2H), 5,07 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 7,08-7,19 (м, 3H), 7,58-7,60 (м, 1H).

Стадия С. Получение 2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталина].



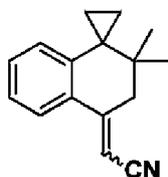
К охлажденному на льду раствору 2,2-диметил-1-метилен-1,2,3,4-тетрагидронафталина (822 мг, 4,772 ммоль) и хлорйодметана (2,1 мл, 28,93 ммоль) в 30 мл DCE медленно добавляли 1 М диэтилцинк в гексане (24 мл, 24,00 ммоль) (в течение приблизительно 5 мин). Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 2 ч суспензию гасили медленным добавлением 1 М NH₄Cl и льда и экстрагировали водой и CH₂Cl₂ (3×). Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин] (848 мг, 95%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,74-0,77 (м, 2H), 0,84 (с, 6H), 0,99-1,02 (м, 2H), 1,69 (т, J=6,7 Гц, 2H), 2,90 (т, J=6,7 Гц, 2H), 6,71 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,01-7,10 (м, 3H).

Стадия D. Получение 2',2'-диметил-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-она.



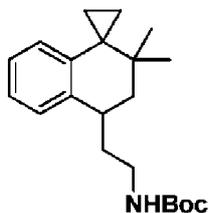
К раствору 2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталина] (822 мг, 4,412 ммоль) в 16 мл DCE, добавляли $Rh_2(cap)_4$ (18,8 мг, 44,42 мкмоль), бикарбонат натрия (190 мг, 2,262 ммоль) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (4 мл, 22,00 ммоль). После перемешивания при 40°C (масляная баня) в течение 3 ч добавляли дополнительные количества $Rh_2(cap)_4$ (18,6 мг) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропана (4 мл). После перемешивания при 40°C в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая 2',2'-диметил-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-он (643 мг, 73%) в виде бесцветного масла, которое затвердело после некоторого периода времени. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,92-0,95 (м, 8H), 1,18-1,21 (м, 2H), 2,63 (с, 2H), 6,88 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 8,01 (дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=1,4$ Гц, 1H).

Стадия E. Получение (E,Z)-2-(2',2'-диметил-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-илиден)ацетонитрила.



К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (255 мг, 6,38 ммоль) в 20 мл THF добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (1,11 г, 6,266 ммоль) в 5 мл THF (в течение приблизительно 10 мин). Реакционную колбу помещали в баню со льдом и водой и добавляли раствор 2',2'-диметил-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-она (631 мг, 3,151 ммоль) в 5 мл THF. Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 2 ч смесь продолжали перемешивать при 60°C (масляная баня). После перемешивания в течение выходных смесь экстрагировали водой и АсОEt. Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ (CH_3CN/H_2O градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, частично упаривали. Остаток экстрагировали 1 М $NaHCO_3$ и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая (E,Z)-2-(2',2'-диметил-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-илиден)ацетонитрил (399 мг, 57%) в виде масла (E:Z=64:36). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,84-0,87 (м, 2H), 0,90 (с, 6H), 1,11-1,15 (м, 2H), 2,46 (д, $J=1,3$ Гц, 0,72H), 2,78 (д, $J=1,2$ Гц, 1,28H), 5,23-5,24 (м, 0,36H), 5,77-5,78 (м, 0,64), 6,75-6,80 (м, 1H), 7,13-7,17 (м, 0,64H), 7,20-7,24 (м, 0,36H), 7,30-7,36 (м, 1H), 7,52 (дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=1,3$ Гц, 0,64H), 8,28 (дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=1,3$ Гц, 0,36H).

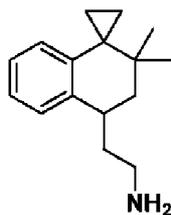
Стадия F. Получение трет-бутил (2-(2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)карбамата.



К раствору 2-(2',2'-диметил-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-илиден)ацетонитрила (342 мг, 1,531 ммоль) в 30 мл MeOH добавляли гексагидрат хлорида кобальта (II) (1,1 г, 4,623 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин тетрагидроборат натрия (289 мг, 7,639 ммоль) добавляли небольшими порциями в течение приблизительно 0,5 ч (слегка экзотермическая реакция). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч добавляли дополнительное количество гексагидрата хлорида кобальта (II) (1,1 г) и MeOH (приблизительно 20 мл) и еще приблизительно 2 г тетрагидробората натрия добавляли небольшими порциями в течение приблизительно 5 ч. Затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (670 мг, 3,070 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч смесь экстрагировали водой и АсОEt. Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая трет-бутил (2-(2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)карбамат (335 мг, 66%) в виде вязкого масла. LCMS $m/z=330,4$ $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,48-0,52 (м, 1H), 0,74 (с, 3H), 0,86-0,91 (м, 4H), 0,99-1,04 (м, 2H), 1,40-1,55 (м, 11H), 1,70-1,81 (м, 2H), 2,11-2,20 (м, 1H), 2,99-3,07 (м, 1H), 3,20-3,26 (м, 1H), 4,48-

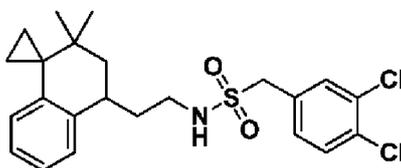
4,53 (м, 1H), 6,74-6,76 (м, 1H), 7,07-7,10 (м, 2H), 7,23-7,26 (м, 1H).

Стадия G. Получение трет-бутил (2-(2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)карбамата.



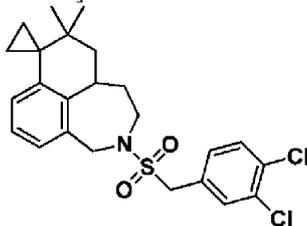
К раствору трет-бутил (2-(2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)карбамата (333 мг, 1,011 ммоль) в 10 мл DCM добавляли TFA (2,34 мл, 30,56 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая 2,2,2-трифторацетат 2-(2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этанамин (347 мг, 100%) в виде коричневого твердого остатка. LCMS $m/z=230,6$ $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,42-0,47 (м, 1H), 0,78 (с, 3H), 0,90-0,98 (м, 4H), 1,05-1,10 (м, 2H), 1,52-1,58 (м, 1H), 1,77-1,81 (м, 1H), 1,94-2,04 (м, 1H), 2,21-2,29 (м, 1H), 2,86-3,02 (м, 2H), 3,13-3,20 (м, 1H), 6,79-6,83 (м, 1H), 7,08-7,12 (м, 2H), 7,25-7,29 (м, 1H).

Стадия H. Получение трет-бутил (2-(2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)карбамата.



К охлажденному на льду раствору (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (393 мг, 1,514 ммоль) и триэтиламина (0,563 мл, 3,984 ммоль) в 10 мл DCM медленно добавляли раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (393 мг, 1,514 ммоль) в 5 мл DCM (в течение приблизительно 15 мин). Через 0,5 ч раствор нагревали до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч добавляли при 0°C дополнительный триэтиламин (0,1 мл) и (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорид (60 мг), растворенный в 1 мл DCM. Смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при комнатной температуре и затем экстрагировали 1 М $NaHCO_3$ и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ $AcOEt$ градиент), получая 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамид (297 мг, 66%). LCMS $m/z=450,4$ $[M-1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,45-0,51 (м, 1H), 0,74 (с, 3H), 0,86-0,95 (м, 4H), 1,01-1,07 (м, 2H), 1,42-1,48 (м, 1H), 1,64-1,69 (м, 1H), 1,80-1,90 (м, 1H), 2,08-2,16 (м, 1H), 3,00-3,14 (м, 3H), 4,04-4,07 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 6,74-6,78 (м, 1H), 7,08-7,13 (м, 2H), 7,23 (дд, $J_1=8,1$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=2,0$ Гц, 1H).

Стадия I. Получение 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина].



К раствору уксусного ангидрида (20,9 мкл, 0,222 ммоль), метансульфонокислоты (89 мкл, 1,371 ммоль) и 1,3,5-триоксана (29,2 мг, 0,324 ммоль) в 3 мл DCE добавляли раствор 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида (91 мг, 0,201 ммоль) в 1 мл DCE. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор разбавляли CH_2Cl_2 и экстрагировали 1 М $NaHCO_3$. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ $AcOEt$ градиент), получая 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (28,3 мг, 30%) в виде белого твердого остатка. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,62-0,67 (м, 1H), 0,74 (с, 3H), 0,86 (с, 3H), 0,88-1,02 (м, 2H), 1,07-1,12 (м, 1H), 1,18-1,28 (м, 1H), 1,51-1,67 (м, 3H), 3,17-3,33 (м, 2H), 3,88-3,99 (м, 3H), 4,16 (д, $J=15,7$ Гц, 1H), 4,64 (дд, $J_1=15,4$ Гц, $J_2=1,8$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=1,1$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J_1=8,2$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 7,07-7,11 (м, 2H), 7,30 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Стадия J. Получение 6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 102).

К раствору 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (52,3 мг, 0,113 ммоль) в 2 мл толуола добавляли 60% Red-Al в толуоле (1,1 мл, 3,382 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч раствор гасили аккуратным добавлением льда. Смесь концентрировали, добавляли CH₃CN, твердые вещества отфильтровывали и фильтрат частично концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1% TFA), получая 2,2,2-трифторацетат 6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (20,1 мг, 50%). LCMS m/z=242,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 0,52-0,57 (м, 1H), 0,79 (с, 3H), 0,90 (с, 3H), 0,95-1,01 (м, 1H), 1,03-1,09 (м, 1H), 1,12-1,16 (м, 1H), 1,61-1,78 (м, 2H), 1,92-2,03 (м, 2H), 3,38-3,46 (м, 2H), 3,51-3,57 (м, 1H), 4,24-4,37 (м, 2H), 6,85-6,90 (м, 1H), 7,13-7,17 (м, 2H).

Стадия K. Разделение 6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 102) на энантиомеры 103 и 104.

Соединение 102 разделяли, получая два энантиомера препаративной хиральной ВЭЖХ на нормальной фазе в следующих условиях.

Колонка: нормальная полупрепаративная CHIRALPAK®IF колонка, 5 мкм (размер частиц), 250×20 мм (L×ID).

Элюент: гексан/EtOH 100:5+0,1% триэтиламин.

Градиент: изократический.

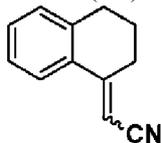
Поток: 10 мл/мин.

Детектор: УФ 254 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 30,3 мин; 2-й энантиомер: 32,7 мин.

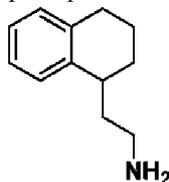
Пример 1.3. Получение 1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина (соединение 107).

Стадия A. Получение 2-(3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила.



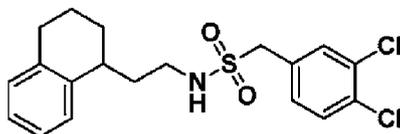
К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (0,83 г, 20,75 ммоль) в 50 мл THF добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (3,65 г, 20,61 ммоль) в 15 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). Смесь помещали в баню со льдом и водой и добавляли раствор 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (2,13 г, 14,57 ммоль) в 15 мл THF. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили добавлением по каплям воды и экстрагировали водой и AcOEt. Органические фазы концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, частично упаривали, и остаток экстрагировали 1 M NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая 2-(3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрил (1,63 г, 66%) в виде масла (E:Z=75:25). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,92-2,00 (м, 2H), 2,59-2,62 (м, 0,5H), 2,86-2,92 (м, 3,5H), 5,27-5,28 (м, 0,25H), 5,73-5,74 (м, 0,75H), 7,18-7,36 (м, 3H), 7,56 (д, J=8,0 Гц, 0,75H), 8,30 (дд, J₁=7,8 Гц, J₂=0,96 Гц, 0,25H).

Стадия B. Получение 2-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этанамин.



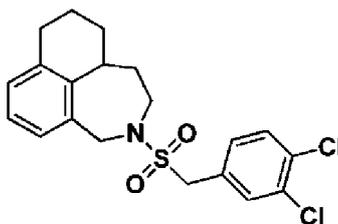
К неопределенному количеству никеля Ренея (суспензия в воде; промывали три раза MeOH) добавляли раствор 2-(3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила (1,62 г, 9,573 ммоль) в приблизительно 80 мл MeOH и 7 M аммиака в MeOH (15 мл, 105,0 ммоль). Смесь встряхивали на встряхивателе Парра при давлении водорода приблизительно 60 PSI в течение выходных. Никель Ренея отфильтровывали через целит, промывали дополнительным MeOH и концентрировали, получая 2-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этанамин (86% чистота, 1,71 г, 88%). LCMS m/z=176,6 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,65-1,90 (м, 6H), 2,70-2,97 (м, 5H), 7,04-7,17 (м, 4H).

Стадия C. Получение 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)метансульфамида.



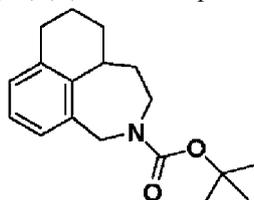
К раствору 2-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этанамин (86% чистота, 1,6 г, 7,851 ммоль) и триэтиламина (1,91 мл, 13,72 ммоль) в 70 мл CH_2Cl_2 добавляли раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (2,4 г, 9,247 ммоль) в 20 мл CH_2Cl_2 (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь экстрагировали 1 М NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)метансульфамид (2,7 г, 86%). LCMS $m/z=396,3$ $[\text{M}-1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,55-1,62 (м, 1H), 1,68-1,93 (м, 5H), 2,73-2,87 (м, 3H), 3,08-3,13 (м, 2H), 4,08-4,13 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 7,05-7,15 (м, 4H), 7,23 (дд, $J_1=8,3$ Гц, $J_2=2,1$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=2,1$ Гц, 1H).

Стадия D. Получение 2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина.



К раствору 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)метансульфамида (110 мг, 0,276 ммоль) в 2 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (42 мг, 0,466 ммоль), уксусный ангидрид (26,1 мкл, 0,276 ммоль) и метансульфонокислоту (112 мкл, 1,725 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин раствор экстрагировали CH_2Cl_2 и 1 М NaHCO_3 . Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая 2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (86,1 мг, 76%) в виде белого твердого остатка. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,08-1,18 (м, 1H), 1,49-1,55 (м, 1H), 1,59-1,72 (м, 3H), 1,91-1,99 (м, 1H), 2,70-2,86 (м, 2H), 3,05-3,11 (м, 1H), 3,26-3,33 (м, 1H), 3,77-3,84 (м, 2H), 3,92 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 4,62 (дд, $J_1=15,3$ Гц, $J_2=1,5$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J_1=8,3$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,07-7,13 (м, 3H), 7,31 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Стадия E. Получение трет-бутил 3,4,4a,5,6,7-гексагидронафто[1,8-cd]азепин-2(1H)карбоксилата.



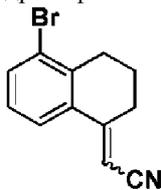
К раствору 2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина (83,0 мг, 0,202 ммоль) в 4 мл толуола добавляли 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (2 мл, 6,15 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи раствор продолжали перемешивать при 80°C. Через 5,5 ч колбу помещали в баню с водой и льдом и гасили медленным добавлением приблизительно 1 мл EtOH . После перемешивания при охлаждении на льду в течение 10 мин добавляли $(\text{BOC})_2\text{O}$ (150 мг, 0,687 ммоль). После перемешивания в течение следующих 30 мин смесь экстрагировали водой и AcOEt . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая трет-бутил 3,4,4a,5,6,7-гексагидронафто[1,8-cd]азепин-2(1H)-карбоксилат (30,2 мг, 0,105 ммоль, 52%). LCMS $m/z=288,4$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,42 (с, 9H), 1,64-1,81 (м, 5H), 1,95-2,04 (м, 1H), 2,73-2,77 (м, 2H), 3,06-3,12 (м, 1H), 3,20-3,42 (м, 1H), 3,66-3,73 (м, 0,33H), 4,07-4,26 (м, 1,77H), 4,54-4,65 (м, 1H), 6,99-7,14 (м, 3H).

Стадия F. Получение 1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина (соединение 107).

К раствору трет-бутил 3,4,4a,5,6,7-гексагидронафто[1,8-cd]азепин-2(1H)-карбоксилата (10 мг, 34,80 мкмоль) в 0,35 мл CH_2Cl_2 добавляли TFA (80 мкл, 1,045 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч раствор концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA), получая 2,2,2-трифторацетат 1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина (9,5 мг, 91%). LCMS $m/z=188,4$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,69-1,91 (м, 4H), 1,94-2,00 (м, 1H), 2,04-2,13 (м, 1H), 2,72-2,84 (м, 2H), 3,24-3,30 (м, 1H), 3,36-3,49 (м, 2H), 4,23 (дд, $J_1=14,0$ Гц, $J_2=0,4$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 7,11-7,19 (м, 3H).

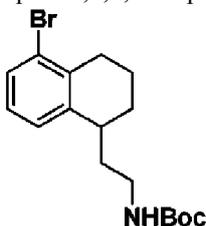
Пример 1.4. Получение 8-бром-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина (соединение 106).

Стадия А. Получение 2-(5-бром-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила.



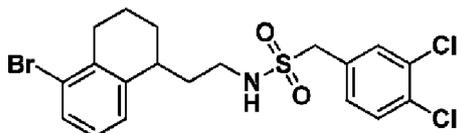
К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (0,5 г, 12,50 ммоль) в 50 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (2,2 г, 12,42 ммоль) в 15 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор 5-бром-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (2,0 г, 8,886 ммоль) в 20 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч смесь экстрагировали AcOEt и водой. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2-(5-бром-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрил (2,18 г, 99%) (E:Z=61:39), ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,96-2,05 (м, 2H), 2,53-2,56 (м, 0,61H), 2,84-2,92 (м, 3,39H), 5,32-5,33 (м, 0,39H), 5,71-5,72 (с, 0,61H), 7,08-7,18 (м, 1H), 7,50 (д, J=8,0 Гц, 0,61H), 7,60-7,64 (м, 1H), 8,16-8,18 (м, 0,39H).

Стадия В. Получение трет-бутил (2-(5-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)карбамата.



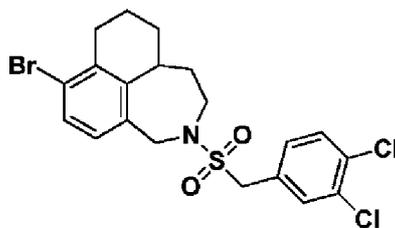
К смеси 2-(5-бром-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила (1,04 г, 4,192 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (4,09 г, 17,19 ммоль) в 80 мл MeOH добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (2 г, 52,86 ммоль) в течение приблизительно 3 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли ди-трет-бутилкарбонат (1,8 г, 8,248 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч смесь частично концентрировали и остаток экстрагировали водой и AcOEt. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая трет-бутил (2-(5-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)карбамат (934 мг, 63%) ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,45 (с, 9H), 1,68-1,88 (м, 6H), 2,62-2,91 (м, 3H), 3,14-3,30 (м, 2H), (уш с, 1H), 6,96-7,00 (м, 1H), 7,09 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J₂=7,8 Гц, J₂=1,0 Гц, 1H).

Стадия С. Получение N-(2-(5-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)-1-(3,4-дихлорфенил)метансульфамида.



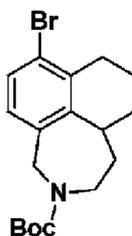
К раствору трет-бутил (2-(5-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)карбамата (928 мг, 2,619 ммоль) в 26 мл CH₂Cl₂ добавляли TFA (6,05 мл, 79,01 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч, раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток растворяли в 20 мл CH₂Cl₂ и триэтиламина (1,83 мл, 13,13 ммоль). Затем, добавляли раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (780 мг, 3,005 ммоль) в 6 мл CH₂Cl₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая N-(2-(5-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)-1-(3,4-дихлорфенил)метансульфамид (690 мг, 55%). LCMS m/z=476,3 [M-1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,56-1,66 (м, 1H), 1,70-1,87 (м, 5H), 2,65-2,87 (м, 3H), 3,03-3,19 (м, 2H), 4,09-4,14 (м, 1H), 4,18-4,20 (м, 2H), 6,97-7,03 (м, 2H), 7,24 (дд, J₁=8,3 Гц, J₂=2,0 Гц, 1H), 7,40 (дд, J₁=7,0 Гц, J₂=2,0 Гц, 1H), 7,44-7,49 (м, 2H).

Стадия D. Получение 8-бром-2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина.



К раствору N-(2-(5-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)-1-(3,4-дихлорфенил)метансульфамида (612 мг, 1,282 ммоль) в 13 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (340 мг, 3,775 ммоль), уксусный ангидрид (0,121 мл, 1,282 ммоль), метансульфоокислоту (515 мкл, 7,931 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин раствор экстрагировали 1 М NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 8-бром-2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепин (484 мг, 77%) в виде белого твердого остатка, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,17-1,28 (м, 1H), 1,52-1,59 (м, 1H), 1,62-1,70 (м, 2H), 1,73-1,81 (м, 1H), 1,84-1,90 (м, 1H), 2,61-2,69 (м, 1H), 2,84-2,91 (м, 1H), 3,06-3,12 (м, 1H), 3,25-3,32 (м, 1H), 3,73-3,79 (м, 1H), 3,86 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,88 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,24 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,55 (дд, J₁=15,3 Гц, J₂=1,4 Гц, 1H), 6,91-6,94 (м, 2H), 6,99 (дд, J₁=8,3 Гц, J₂=2,1 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,9 Гц, 1H).

Стадия Е. Получение трет-бутил 8-бром-3,4,4а,5,6,7-гексагидронафто[1,8-сd]азепин-2(1H)карбоксилата.



Смесь 8-бром-2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (429 мг, 0,877 ммоль), фенола (181 мг, 1,923 ммоль) и 48% бромоводорода в воде (10 мл, 8,84 ммоль) в 10 мл АсОН (в сосуде высокого давления) перемешивали при 120°C (масляная баня) в течение 2 дней. Смесь концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ (CH₃CN/Н₂О градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток растворяли в 7 мл CH₂Cl₂ и триэтиламин (0,122 мл, 0,877 ммоль) и добавляли (BOC)₂O (380 мг, 1,741 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая трет-бутил 8-бром-3,4,4а,5,6,7-гексагидронафто[1,8-сd]азепин-2(1H)-карбоксилат (271 мг, 84%) в виде бесцветного вязкого масла. LCMS m/z=366,5 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,42 (с, 9H), 1,66-1,79 (м, 5H), 1,87-1,95 (м, 1H), 2,62-2,70 (м, 1H), 2,77-2,86 (м, 1H), 3,06-3,14 (м, 1H), 3,21-3,29 (м, 0,65H), 3,35-3,44 (м, 0,35H), 3,66-3,74 (м, 0,35H), 4,05-4,22 (м, 1,65H), 4,51-4,62 (м, 1H), 6,90-7,03 (м, 1H), 7,33-7,38 (м, 1H).

Стадия F. Получение 8-бром-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (соединение 106).

К раствору трет-бутил 8-бром-3,4,4а,5,6,7-гексагидронафто[1,8-сd]азепин-2(1H)-карбоксилата (5 мг, 13,65 мкмоль) в 0,2 мл CH₂Cl₂ добавляли TFA (29 мкл, 0,379 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая 8-бром-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепин 2,2,2-трифторацетат (5,2 мг, 100%). LCMS m/z=266,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,72-2,07 (м, 6H), 2,67-2,75 (м, 1H), 2,79-2,86 (м, 1H), 3,30-3,35 (м, 1H), 3,41-3,44 (м, 2H), 4,24 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,43 (д, J=14,2 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Пример 1.5. Получение 8-циклопропил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (соединение 127).

Смесь трет-бутил 8-бром-3,4,4а,5,6,7-гексагидронафто[1,8-сd]азепин-2(1H)-карбоксилата (36 мг, 98,28 мкмоль), бис(три-tert-бутилфосфин)палладия (10 мг, 19,57 мкмоль) и 0,5 М бромида циклопропилцинка (II) в THF (1 мл, 0,500 ммоль) перемешивали при 80°C (масляная баня) в течение ночи. Смесь экстрагировали водой и АсОEt. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ (CH₃CN/Н₂О градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 1 мл CH₂Cl₂ и добавляли TFA (226 мкл, 2,951 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая 8-циклопропил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепин 2,2,2-трифторацетат (29,3 мг, 87%). LCMS m/z=228,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 0,51-0,63 (м, 2H), 0,88-0,99 (м, 2H), 1,72-2,08 (м, 7H), 2,80-2,97 (м, 2H), 3,25-3,45 (м, 3H), 4,18 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,41 (д, J=14,0 Гц, 1H), 6,90 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,10 (д, J=7,7 Гц, 1H).

Пример 1.6. Получение 8-фтор-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (соединение 138).

Раствор трет-бутил 8-бром-3,4,4а,5,6,7-гексагидронафто[1,8-сd]азепин-2(1H)карбоксилата (39 мг, 0,106 ммоль) в 1 мл THF охлаждали в бане с сухим льдом и ацетоном и добавляли 2 М бутиллитий в гексане (0,1 мл, 0,200 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 0,5 ч добавляли раствор N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфамида (50 мг, 0,159 ммоль) в 0,2 мл THF. Смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение 2 ч смесь гасили медленным добавлением воды и экстрагировали водой и AcOEt. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA), получая неразделимую смесь требуемого Вос-продукта и побочного продукта реакции дебромирования (основной). Остаток растворяли в 1 мл DCM и добавляли TFA (250 мкл, 3,265 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, смесь концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA), получая 2,2,2-трифторацетат 8-фтор-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (4,1 мг, 12%). LCMS $m/z=206,9$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,72-2,10 (м, 6H), 2,64-2,79 (м, 2H), 3,25-3,49 (м, 3H), 4,25 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,42 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 6,91-6,95 (м, 1H), 7,21-7,24 (м, 1H).

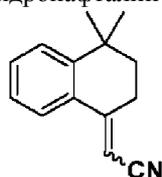
Пример 1.7. Получение 8-хлор-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (соединение 111).

К раствору трет-бутил 8-бром-3,4,4а,5,6,7-гексагидронафто[1,8-сd]азепин-2(1H)-карбоксилата (38 мг, 0,104 ммоль) в 1 мл THF в бане с сухим льдом и ацетоном добавляли 2 М бутиллития в гексане (0,1 мл, 0,200 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 1 ч добавляли раствор перхлорэтана (52 мг, 0,220 ммоль) в 0,2 мл THF. Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч смесь гасили водой и экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие Вос-продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 1 мл CH_2Cl_2 и добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (300 мкл, 3,918 ммоль). После перемешивания в течение ночи, смесь концентрировали и остаток сушили при высоком вакууме, получая 8-хлор-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепин 2,2,2-трифторацетат (3,3 мг, 10%).

LCMS $m/z=222,4$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,29-1,39 (м, 1H), 1,72-2,07 (м, 6H), 2,69-2,88 (м, 2H), 3,39-3,47 (м, 2H), 4,25 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,1$ Гц, 1H).

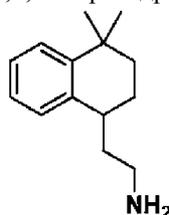
Пример 1.8. Получение 7,7-диметил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (соединение 135).

Стадия А. Получение 2-(5-бром-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила.



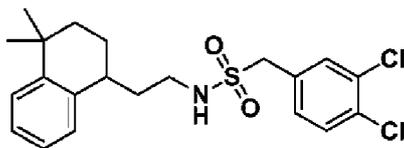
К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (0,18 г, 4,500 ммоль) в 10 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (0,8 г, 4,516 ммоль) в 5 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор 4,4-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (525 мг, 3,013 ммоль) в 5 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали AcOEt и водой. Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/AcOEt градиент), получая 2-(4,4-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрил (480 мг, 81%) ($E:Z=67:33$). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,31 (с, 1,98H), 1,32 (с, 4,02H), 1,79-1,84 (м, 2H), 2,60-2,63 (м, 0,66), 2,91-2,95 (м, 1,34 H), 5,26-5,27 (м, 0,33H), 5,68-5,69 (м, 0,67H), 7,18-7,22 (м, 0,67H), 7,24-7,29 (м, 0,33H), 7,36-7,42 (м, 2H), 7,49-7,51 (м, 0,67H), 8,15-8,17 (м, 0,33H).

Стадия В. Получение 2-(4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этанамин.



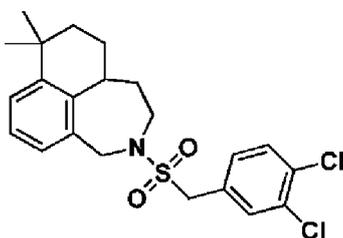
К неопределенному количеству никеля Ренея (суспензия в воде; промывали три раза MeOH) добавляли раствор 2-(4,4-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила (477 мг, 2,418 ммоль) в приблизительно 20 мл MeOH и 7 М аммиаке в MeOH (5 мл, 35,00 ммоль). Смесь встряхивали на встряхивателе Парра при давлении водорода приблизительно 60 PSI в течение ночи. Никель Ренея отфильтровывали через целит, промывали дополнительным MeOH и концентрировали, получая 2-(4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этанамин (84% чистота, 504 мг, 86%). LCMS $m/z=204,4$ $[\text{M}+1]^+$.

Стадия С. Получение 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)метансульфамида.



К раствору 2-(4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этанамин (84% чистота, 501 мг, 2,070 ммоль) и триэтиламина (0,61 мл, 4,377 ммоль) в 20 мл CH_2Cl_2 добавляли раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (780 мг, 3,005 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч смесь экстрагировали CH_2Cl_2 и водой. Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)метансульфамид (70% чистота, 710 мг, 56%). LCMS $m/z=424,3$ $[\text{M}-1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,21 (с, 3H), 1,24 (с, 3H), 1,53-1,62 (м, 2H), 1,68-1,95 (м, 4H), 2,77-2,83 (м, 1H), 3,09-3,14 (м, 2H), 4,09-4,19 (м, 3H), 7,01-7,04 (м, 1H), 7,08-7,25 (м, 4H), 7,45-7,50 (м, 2H).

Стадия D. Получение 2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-7,7-диметил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина.



К раствору 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)метансульфамида (70% чистота, 705 мг, 1,157 ммоль) в 10 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (177 мг, 1,965 ммоль), уксусный ангидрид (0,11 мл, 1,164 ммоль) и метансульфо кислоту (0,5 мл, 7,700 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент). Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток повторно очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток экстрагировали CH_2Cl_2 и 1 М NaHCO_3 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, получая 2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-7,7-диметил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепин (325 мг, 64%) в виде белого твердого остатка. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,25 (с, 3H), 1,33 (с, 3H), 1,43-1,69 (м, 5H), 2,03-2,11 (м, 1H), 3,08-3,14 (м, 1H), 3,29-3,36 (м, 1H), 3,69-3,75 (м, 1H), 3,8-3,92 (м, 2H), 4,30 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 4,54 (дд, $J_1=15,0$ Гц, $J_2=1,3$ Гц, 1H), 6,87 (дд, $J_1=8,2$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J_1=7,3$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 7,13-7,17 (м, 1H), 7,28 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H).

Стадия E. Получение 7,7-диметил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (соединение 135).

Смесь 2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-7,7-диметил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (194 мг, 0,443 ммоль), фенола (85 мг, 0,903 ммоль) и 48% бромоводорода в воде (4 мл, 35,36 ммоль) в 4 мл уксусной кислоты перемешивали при 120°C (масляная баня). Через 22 ч смесь концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 5 мл DCM и добавляли триэтиламин (310 мкл, 2,224 ммоль) и $(\text{BOC})_2\text{O}$ (0,2 г, 0,916 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч раствор концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 5 мл CH_2Cl_2 и добавляли TFA (1 мл, 13,06 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая 2,2,2-трифторацетат 7,7-диметил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (83 мг, 57%). LCMS $m/z=216,4$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,28 (с, 3H), 1,32 (с, 3H), 1,57-1,63 (м, 1H), 1,69-1,78 (м, 2H), 1,85-2,02 (м, 2H), 2,11-2,20 (м, 1H), 3,25-3,33 (м, 1H), 3,39-3,43 (м, 2H), 4,22 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 7,15-7,23 (м, 2H), 7,49 (дд, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=1,4$ Гц, 1H).

Стадия F. Разделение соединения 135 на энантиомеры 110 и 122.

Соединение 135 разделяли, получая два энантиомера препаративной хиральной ВЭЖХ на нормальной фазе в следующих условиях.

Колонка: нормальная полупрепаративная CHIRALPAK®IF колонка, 5 мкм (размер частиц), 250×20 мм (L×ID).

Элюент: гексан/ EtOH 100:5+0,1% триэтиламин.

Градиент: изократический.

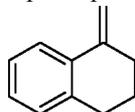
Поток: 10 мл/мин.

Детектор: УФ 254 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 25,8 мин; 2-й энантиомер: 31,8 мин.

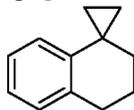
Пример 1.9. Получение 2',3',4',4а',5',6'-гексагидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-сd]азепина] (соединение 128).

Стадия А. Получение 1-метилден-1,2,3,4-тетрагидронафталина.



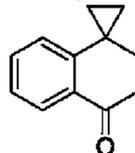
К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (5,03 г, 14,08 ммоль) в 20 мл толуола добавляли 2-метилпропан-2-олят калия (15 мл, 15,00 ммоль). После перемешивания при 120°C (масляная баня) в течение 40 мин добавляли раствор 3,4-дигидронафталин-1(2Н)-она (1,01 г, 6,909 ммоль) в 3 мл толуола. Смесь перемешивали при 120°C в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали водой и АсОEt. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 1-метилден-1,2,3,4-тетрагидронафталин (931 мг, 93%) в виде бесцветной жидкости. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,85 (м, 2Н), 2,52-2,56 (м, 2Н), 2,84 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 4,93-4,95 (м, 1Н), 5,46-5,48 (м, 1Н), 7,08-7,18 (м, 3Н), 7,62-7,66 (м, 1Н).

Стадия В. Получение 3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталина].



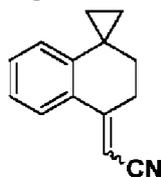
К раствору 1-метилден-1,2,3,4-тетрагидронафталина (904 мг, 6,269 ммоль) в 40 мл DCE добавляли хлоридметан (5 г, 28,35 ммоль). Колбу помещали в баню со льдом и водой и добавляли 1 М диэтилцинк в гексане (25 мл, 25,00 ммоль) в течение приблизительно 5 мин. После перемешивания при охлаждении на льду в течение 1,5 ч смесь гасили медленным добавлением 1 М NH₄Cl. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и водой. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин] (894 мг, 90%) в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,76-0,79 (м, 2Н), 0,94-0,97 (м, 2Н), 1,65-1,68 (м, 2Н), 1,87-1,93 (м, 2Н), 2,88 (т, J=6,3 Гц, 2Н), 6,65 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,00-7,09 (м, 3Н).

Стадия С. Получение 2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-она.



К смеси 3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталина] (861 мг, 5,441 ммоль), бикарбоната натрия (460 мг, 5,476 ммоль) и Rh₂(сар)₄ (29,6 мг, 69,94 мкмоль) в 20 мл DCE добавляли 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (5 мл, 27,50 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C (масляная баня). Через 3 ч добавляли дополнительный Rh₂(сар)₄ (25 мг). После перемешивания в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-он (718 мг, 77%) в виде бесцветного масла. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,97-1,00 (м, 2Н), 1,09-1,11 (м, 2Н), 1,97-2,00 (м, 2Н), 2,76-2,79 (м, 2Н), 6,82 (дд, J₁=8,0 Гц, J₂=0,64 Гц, 1Н), 7,23-7,27 (м, 1Н), 7,43-7,47 (м, 1Н), 8,03 (дд, J₁=7,8 Гц, J₂=1,3 Гц, 1Н).

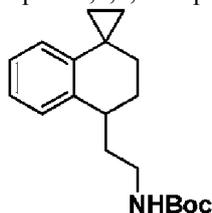
Стадия D. Получение 2-(2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-илиден)ацетонитрила.



К суспензии 60% дисперсии гидроксида натрия (270 мг, 6,75 ммоль) в 15 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (1,1 г, 6,210 ммоль) в 6 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор 2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-она (710 мг, 4,123 ммоль) в 6 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали АсОEt и водой. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt гради-

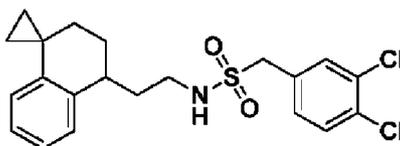
ент), получая 2-(2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-илиден)ацетонитрил (628 мг, 78%) (E:Z=68:32). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,90-0,93 (м, 2Н), 1,03-1,06 (м, 2Н), 1,80-1,86 (м, 2Н), 2,65-2,69 (м, 0,64Н), 2,96-3,00 (м, 1,36 Н), 5,27-5,28 (м, 0,32Н), 5,72-5,73 (м, 0,68Н), 6,71-6,78 (м, 1Н), 7,13-7,23 (м, 1Н), 7,29-7,35 (м, 1Н), 7,53 (дд, J₁=8,0 Гц, J₂=1,2 Гц, 0,68Н), 8,21 (дд, J₁=7,9 Гц, J₂=1,2 Гц, 0,32Н).

Стадия Е. Получение трет-бутил (2-(5-бром-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)карбамата.



К смеси 2-(2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-илиден)ацетонитрила (626 мг, 3,206 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (3,05 г, 12,82 ммоль) в 60 мл MeOH добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (1,5 г, 39,65 ммоль) в течение 2 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,4 г, 6,415 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь частично концентрировали и остаток экстрагировали водой и AcOEt. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая трет-бутил (2-(3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)карбамат (647 мг, 67%). ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,77-0,86 (м, 3Н), 1,03,1,10 (м, 1Н), 1,34-1,38 (м, 1Н), 1,45 (с, 9Н), 1,76-2,05 (м, 5 Н), 2,90-2,95 (м, 1Н), 3,17-3,33 (м, 2Н), 4,52 (уш с, 1Н), 6,64-6,66 (м, 1Н), 7,04-7,12 (м, 3Н).

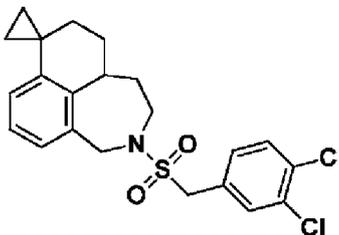
Стадия F. Получение 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида.



К раствору трет-бутил (2-(3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)карбамата (649 мг, 2,153 ммоль) в 20 мл CH₂Cl₂ добавляли TFA (5 мл, 65,29 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч смесь концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток растворяли в 15 мл CH₂Cl₂ и триэтиламин (1,5 мл, 10,76 ммоль).

Смесь охлаждали в бане с водой и льдом и медленно добавляли раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (837 мг, 3,225 ммоль), растворенного в 5 мл CH₂Cl₂. Смесь нагревали до комнатной температуры и через 30 мин экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамид (694 мг, 76%). LCMS m/z=422,3 [M-1]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,78-0,87 (м, 3Н), 1,05-1,08 (м, 1Н), 1,36-1,42 (м, 1Н), 1,67-1,42 (м, 1Н), 1,79-2,03 (м, 4Н), 2,89-2,95 (м, 1Н), 3,09-3,17 (м, 2Н), 4,09-4,13 (м, 1Н), 4,19 (с, 2Н), 6,65-6,67 (м, 1Н), 7,02-7,12 (м, 3Н), 7,24 (дд, J₁=8,2 Гц, J₂=2,1 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=2,0 Гц, 1Н).

Стадия G. Получение 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина].



К раствору 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида (674 мг, 1,588 ммоль) в 17 мл DCE добавляли уксусный ангидрид (0,152 мл, 1,608 ммоль), 1,3,5-триоксан (352 мг, 3,908 ммоль) и метансульфоокислоту (0,64 мл, 9,856 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (310 мг, 45%) в виде белого твердого остатка. ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,79-0,92 (м, 3Н), 1,19-1,32 (м, 3Н), 1,50-1,56 (м, 1Н), 1,70-1,76 (м, 1Н), 1,84-1,91 (м, 1Н), 2,06-2,15 (м, 1Н), 3,17-3,23 (м, 1Н), 3,29-3,36 (м, 1Н), 3,75-3,83 (м, 2Н), 3,92 (д, J=14,0 Гц, 1Н), 4,35 (д, J=15,3 Гц, 1Н), 4,61 (дд, J₁=15,3 Гц, J₂=1,2 Гц,

1H), 6,72-6,77 (м, 2H), 7,00-7,03 (м, 2H), 7,09-7,13 (м, 1H), 7,31 (д, J=8,2 Гц, 1H).

Стадия Н. Получение 2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 128).

К раствору 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (249 мг, 0,571 ммоль) в 10 мл толуола добавляли 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия(III) натрия в толуоле (5 мл, 15,37 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч раствор продолжали перемешивать при 80°C (масляная баня). После перемешивания при 80°C в течение ночи колбу помещали в баню со льдом и водой и гасили медленным добавлением EtOH. После перемешивания при охлаждении на льду в течение 10 мин добавляли (BOC)₂O (0,5 г, 2,291 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч смесь экстрагировали 1 М NaOH и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент). Фракции, содержащие BOC-защищенный продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 6 мл CH₂Cl₂ и добавляли TFA (1,3 мл, 16,98 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая 2,2,2-трифторацетат 2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (125 мг, 67%). LCMS m/z=214,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 0,84-0,90 (м, 3H), 1,07-1,14 (м, 1H), 1,38-1,45 (м, 1H), 1,83-2,02 (м, 4H), 2,18-2,21 (м, 1H), 3,36-3,45 (м, 3H), 4,23 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,48 (д, J=14,1 Гц, 1H), 6,81-6,86 (м, 1H), 7,11-7,16 (м, 2H).

Стадия I. Разделение соединения 128 на энантимеры 123 и 136.

Соединение 128 разделяли, получая два энантиомера препаративной хиральной ВЭЖХ на нормальной фазе в следующих условиях.

Колонка: нормальная полупрепаративная CHIRALPAK®IF колонка, 5 мкм (размер частиц), 250×20 мм (L×ID).

Элюент: гексан/EtOH 100:5+0,1% триэтиламин.

Градиент: изократический.

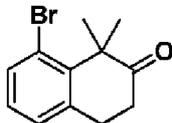
Поток: 10 мл/мин.

Детектор: УФ 254 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 32,9 мин; 2-й энантиомер: 38,7 мин.

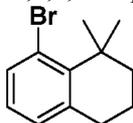
Пример 1.10. Получение 8-бром-7,7-диметил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина (соединение 109).

Стадия А. Получение 8-бром-1,1-диметил-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она.



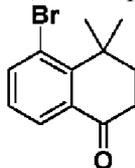
К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (0,4 г, 10,00 ммоль) в 25 мл THF медленно добавляли раствор 8-бром-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (1 г, 4,443 ммоль) в 5 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли йодметан (0,56 мл, 8,976 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь экстрагировали водой и AcOEt. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 8-бром-1,1-диметил-3,4-дигидронафталин-2(1H)-он (791 мг, 70%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,72 (с, 6H), 2,72-2,76 (м, 2H), 3,06 (т, J=7,0 Гц, 2H), 6,99 (м, 1H), 7,09-7,11 (м, 1H), 7,52-7,54 (м, 1H).

Стадия В. Получение 8-бром-1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина.



Смесь 8-бром-1,1-диметил-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (786 мг, 3,105 ммоль), гидроксида калия (1,7 г, 30,30 ммоль) и гидразина (1,19 мл, 37,91 ммоль) в 25 мл этиленгликоля (в колбе высокого давления) перемешивали при 205°C (масляная баня). Через 2 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали водой и AcOEt. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 8-бром-1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин (573 мг, 77%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,55 (с, 6H), 1,69-1,76 (м, 4H), 2,80 (т, J=5,8 Гц, 2H), 6,85-6,89 (м, 1H), 6,99-7,01 (м, 1H), 7,39-7,41 (м, 1H).

Стадия С. Получение 5-бром-4,4-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она.



К смеси 8-бром-1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина (560 мг, 2,342 ммоль), бикарбоната натрия (106 мг, 1,262 ммоль) и $Rh_2(car)_4$ (16,4 мг, 38,75 мкмоль) в 10 мл DCE добавляли 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (2,2 мл, 12,10 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C (масляная баня). Через 3 ч добавляли дополнительный $Rh_2(car)_4$ (11,4 мг). После перемешивания в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая 5-бром-4,4-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он (488 мг, 82%) в виде бесцветного масла. LCMS $m/z=255,6 [M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,66 (с, 6H), 2,02-2,05 (м, 2H), 2,66-2,70 (м, 2H), 7,12-7,16 (м, 1H), 7,77 (дд, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=1,5$ Гц, 1H), 8,06 (дд, $J_1=1,1$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H).

Стадия D. Получение 2-(5-бром-4,4-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила.



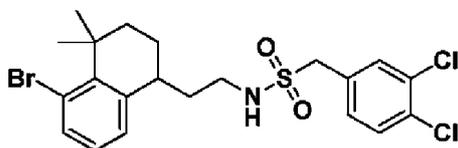
К суспензии 60% дисперсии гидроксида натрия (120 мг, 3,000 ммоль) в 4 мл THF медленно добавляли раствор 5-бром-4,4-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (482 мг, 1,904 ммоль) в 8 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор 5-бром-4,4-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (482 мг, 1,904 ммоль) в 4 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч смесь экстрагировали АсОEt и водой. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая 2-(5-бром-4,4-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрил (473 мг, 90%) (E:Z=56:44). LCMS $m/z=276,5 [M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,59 (с, 2,6H), 1,60 (с, 3,4H), 1,86-1,92 (м, 2H), 2,48-2,52 (м, 1H), 2,80-2,83 (м, 1H), 5,25-5,26 (м, 0,44H), 5,58-5,59 (м, 0,56H), 7,02-7,13 (м, 1H), 7,44 (дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=1,4$ Гц, 0,56H), 7,65-7,69 (м, 1H), 8,02 (дд, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=1,4$ Гц, 0,44H).

Стадия E. Получение трет-бутил (2-(5-бром-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)карбамата.



К смеси 2-(5-бром-4,4-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила (502 мг, 1,818 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (1,77 г, 7,439 ммоль) в 40 мл MeOH добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (990 мг, 26,17 ммоль) в течение приблизительно 3 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли ди-tert-бутилдикарбонат (1 г, 4,582 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь частично концентрировали и остаток экстрагировали водой и АсОEt. Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая трет-бутил (2-(5-бром-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)карбамат (175 мг, 25%). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,45 (с, 9H), 1,49 (с, 3H), 1,57-1,65 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,74-1,92 (м, 4H), 2,82-2,88 (м, 1H), 3,16-3,27 (м, 2H), 4,51 (уш с, 1H), 6,90-6,94 (м, 1H), 7,07 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=1,4$ Гц, 1H).

Стадия F. Получение N-(2-(5-бром-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)-1-(3,4-дихлорфенил)метансульфамида.



К раствору трет-бутил (2-(5-бром-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)карбамата (174 мг, 0,455 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,1 мл, 14,36 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток растворяли в 5 мл CH_2Cl_2 и триэтиламин (320 мкл, 2,299 ммоль). Смесь охлаждали в бане со льдом и водой и добавляли раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (177 мг, 0,682 ммоль) в 2 мл CH_2Cl_2 . Смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, добавляли дополнительный (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорид (100 мг). После перемешивания при комнатной температуре в течение следующего 1 ч смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая N-(2-(5-бром-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)-1-(3,4-дихлорфенил)метансульфамид (168 мг, 73%). LCMS $m/z=506,3$ [$\text{M}+1$]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,49 (с, 3H), 1,53-1,59 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,74-1,89 (м, 4H), 2,82-2,88 (м, 1H), 3,04-3,13 (м, 2H), 4,05-4,09 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 6,91-6,95 (м, 1H), 6,99-7,02 (м, 1H), 7,24-7,26 (м, 1H), 7,43-7,50 (м, 3H).

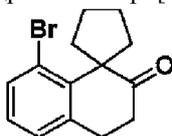
Стадия G. Получение 8-бром-7,7-диметил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина (соединение 109).

К раствору N-(2-(5-бром-4,4-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)-1-(3,4-дихлорфенил)метансульфамида (43,1 мг, 85,30 мкмоль) в 1 мл DCE добавляли уксусный ангидрид (8,1 мкл, 85,69 мкмоль), 1,3,5-триоксан (19 мг, 0,211 ммоль) и метансульфонокислоту (35 мкл, 0,539 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин смесь экстрагировали 1 М NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая 8-бром-2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-7,7-диметил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (нечистый).

Остаток растворяли в 0,5 мл AcOH и фенола (8,1 мг, 86,07 мкмоль) и добавляли 48% бромистоводородную кислоту (0,5 мл, 9,208 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч и затем очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA), получая 2,2,2-трифторацетат 8-бром-7,7-диметил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина (1,5 мг, 4,3%). LCMS $m/z=296,2$ [$\text{M}+1$]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,54 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,63-2,11 (м, 6H), 3,30-3,46 (м, 3H), 4,23 (д, J=14,1 H, 1H), 4,45 (д, J=14,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1H).

Пример 1.11. Получение 2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопентан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 137).

Стадия A. Получение 8'-бром-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-2'-она.



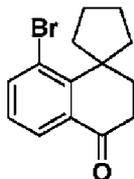
К суспензии 60% дисперсии гидроксида натрия (365 мг, 9,13 ммоль) в 20 мл THF медленно добавляли раствор 8-бром-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (932 мг, 4,141 ммоль) в 20 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли 1,4-дидодбутан (0,545 мл, 4,145 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали водой и AcOEt . Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая 8'-бром-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-2'-он (810 мг, 70%) в виде грязно-белого твердого остатка. LCMS $m/z=281,4$ [$\text{M}+1$]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,79-1,91 (м, 2H), 2,04-2,15 (м, 4H), 2,48-2,57 (м, 2H), 2,76-2,80 (м, 2H), 3,07 (т, J=6,9 Гц, 2H), 6,98-7,02 (м, 1H), 7,08-7,10 (м, 1H), 7,53-7,55 (м, 1H).

Стадия B. Получение 8-бром-1,1-диметил-1,2,3,4-тетрагидронафталина.



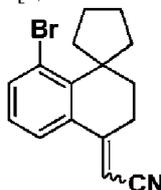
Смесь 8'-бром-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-2'-она (800 мг, 2,866 ммоль), гидроксида калия (1,45 г, 25,84 ммоль) и гидразина (1,081 мл, 34,44 ммоль) в 20 мл этиленгликоля (в сосуде высокого давления) перемешивали при 205°C (масляная баня). Через 2 ч смесь экстрагировали водой и AcOEt . Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая 8'-бром-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин] (370 мг, 49%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,53-1,60 (м, 2H), 1,65-1,86 (м, 6H), 2,01-2,11 (м, 2H), 2,58-2,65 (м, 2H), 2,81 (т, J=6,2 Гц, 2H), 6,86-6,90 (м, 1H), 7,00-7,03 (м, 1H), 7,42-7,44 (м, 1H).

Стадия С. Получение 8'-бром-2'Н-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-она.



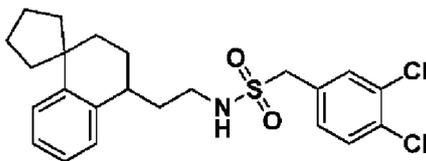
К смеси 8'-бром-3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопентан-1,1'-нафталина] (365 мг, 1,376 ммоль), бикарбоната натрия (130 мг, 1,547 ммоль) и $Rh_2(car)_4$ (17,6 мг, 41,59 мкмоль) в 10 мл DCE добавляли 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (1,4 мл, 7,700 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C (масляная баня). Через 3 ч добавляли дополнительный $Rh_2(car)_4$ (12,3 мг). После перемешивания в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая 8'-бром-2'Н-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-он (280 мг, 73%) в виде бесцветного масла. LCMS $m/z=281,2 [M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,73-1,92 (м, 4H), 2,04-2,19 (м, 4H), 2,60-2,67 (м, 4H), 7,11-7,15 (м, 1H), 7,79 (дд, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=1,5$ Гц, 1H), 8,05 (дд, $J_1=1,1$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H).

Стадия D. Получение 2-(8'-бром-2'Н-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-илиден)ацетонитрила.



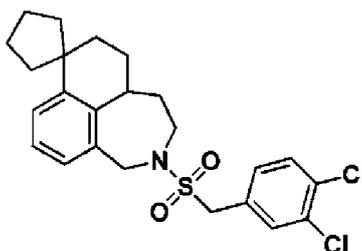
К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (68 мг, 1,700 ммоль) в 3 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (280 мг, 1,581 ммоль) в 3 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор 8'-бром-2'Н-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-она (284 мг, 1,017 ммоль) в 4 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч смесь экстрагировали CH_2Cl_2 и водой. Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая 2-(8'-бром-2'Н-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-илиден)ацетонитрил (295 мг, 96%) (E:Z=60:40). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,57-1,66 (м, 2H), 1,79-1,95 (м, 4H), 2,05-2,17 (м, 2H), 2,43-2,47 (м, 1H), 2,60-2,70 (м, 2H), 2,75-2,78 (м, 1H), 5,25-5,26 (м, 0,4H), 5,60-5,61 (м, 0,6H), 7,01-7,12 (м, 1H), 7,44 (дд, $J_1=1,9$ Гц, $J_2=1,4$ Гц, 0,6H), 7,67-7,71 (м, 1H), 8,04 (дд, $J_1=1,8$ Гц, $J_2=1,4$ Гц, 0,4H).

Стадия E. Получение 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида.



К неопределенному количеству никеля Ренея (суспензия в воде; промывали три раза MeOH) добавляли раствор 2-(8'-бром-2'Н-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-4'(3'Н)-илиден)ацетонитрила (295 мг, 0,976 ммоль) в приблизительно 10 мл MeOH и 7 М аммиаке в MeOH (2 мл, 14,00 ммоль). Смесь встряхивали на встряхивателе Парра при давлении водорода приблизительно 60 PSI в течение ночи. Никель Ренея отфильтровывали через целит, промывали дополнительным MeOH, концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток растворяли в 7 мл CH_2Cl_2 и триэтиламина (0,272 мл, 1,954 ммоль) и добавляли раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (380 мг, 1,464 ммоль) в 3 мл CH_2Cl_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'Н-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамид (180 мг, 41%) в виде масла. LCMS $m/z=450,4 [M-1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,56-2,02 (м, 14H), 2,77-2,83 (м, 1H), 3,09-3,15 (м, 2H), 4,05-4,09 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 7,00-7,02 (м, 1H), 7,07-7,11 (м, 1H), 7,14-7,19 (м, 1H), 7,23-7,29 (м, 2H), 7,45-7,50 (м, 2H).

Стадия F. Получение 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина].



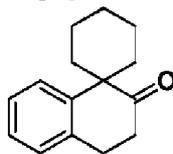
К раствору 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопентан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида (175 мг, 0,387 ммоль) в 4 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (100 мг, 1,110 ммоль), уксусный ангидрид (37 мкл, 0,391 ммоль) и метансульфокислоту (166 мкл, 2,560 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин смесь экстрагировали 1 М NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент). Фракции, содержащие (в основном чистый) продукт, концентрировали, получая 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопентан-1,7'-нафто[1,8-сд]азепин] (108 мг, 60%) в виде белого твердого остатка. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,34-1,44 (м, 1H), 1,56-1,44 (м, 4H), 1,68-1,90- т, 7H), 1,97-2,11 (м, 2H), 3,06-3,11 (м, 1H), 3,28-3,35 (м, 1H), 3,70-3,75 (м, 1H), 3,85-3,93 (м, 2H), 4,31 (д, J=15,1H, 1H), 4,57 (дд, J₁=15,1 Гц, J₂=1,3 Гц, 1H), 6,76 (дд, J₁=8,2 H, J₂=2,0 Гц, 1H), 7,02 (дд, J₁=7,5 Гц, J₂=1,2 Гц, 1H), 7,14-7,18 (м, 1H), 7,25-7,33 (м, 3H).

Стадия G. Получение 2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопентан-1,7'-нафто[1,8-сд]азепина] (соединение 137).

Смесь 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопентан-1,7'-нафто[1,8-сд]азепина] (105 мг, 0,226 ммоль), фенола (50 мг, 0,531 ммоль) и 48% бромоводорода в воде (2 мл, 36,83 ммоль) в 2 мл уксусной кислоте перемешивали при 120°C (масляная баня). Через 1 день смесь концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 2 мл CH₂Cl₂ и добавляли триэтиламин (160 мкл, 1,148 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (140 мг, 0,641 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч раствор концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 2 мл CH₂Cl₂ и добавляли TFA (1 мл, 13,06 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая 2,2,2-трифторацетат 2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопентан-1,7'-нафто[1,8-сд]азепина] (50,0 мг, 62%). LCMS m/z=242,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,65-2,15 (м, 14H), 3,24-3,33 (м, 1H), 3,39-3,44 (м, 2H), 4,23 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,46 (д, J=14,1 Гц, 1H), 7,14-7,24 (м, 2H), 7,41-7,43 (м, 1H).

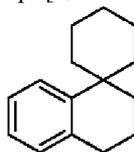
Пример 1.12. Получение 2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,7'-нафто[1,8-сд]азепина] (соединение 117).

Стадия A. Получение 3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-2'-она.



К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (1,2 г, 30,00 ммоль) в 70 мл THF добавляли раствор 3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (2,0 г, 13,68 ммоль) в 30 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли 1,5-дийодпентан (2,04 мл, 13,71 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь частично концентрировали и остаток экстрагировали водой и АсОEt. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-2'-он (2,24 г, 76%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,27-1,39 (м, 1H), 1,62-1,79 (м, 7H), 2,10-2,17 (м, 2H), 2,70 (т, J=7,1 Гц, 2H), 3,19 (т, J=7,2 Гц, 2H), 7,12 (м, 2H), 7,22-7,27 (м, 1H), 7,38-7,40 (м, 1H).

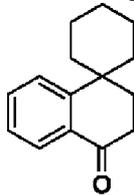
Стадия B. Получение 3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталина].



Смесь 3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-2'-она (1,05 г, 4,900 ммоль), гидроксида калия (2,58 г, 45,98 ммоль) и гидразина (1,85 мл, 58,94 ммоль) в 50 мл этиленгликоля (в сосуде высокого

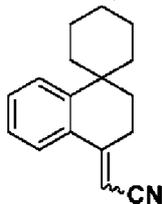
давления) перемешивали при 205°C (масляная баня). После перемешивания в течение ночи смесь экстрагировали водой и AcOEt. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин] (555 мг, 57%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,26-1,35 (м, 1H), 1,48-1,84 (м, 13H), 2,75 (т, J=6,4 Гц, 2H), 7,02-7,08 (м, 2H), 7,14 (м, 1H), 7,41 (д, J=7,9 Гц, 1H).

Стадия С. Получение 2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-она.



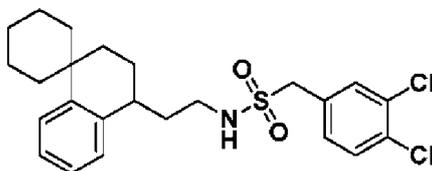
К смеси 3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталина] (550 мг, 2,746 ммоль), бикарбоната натрия (283 мг, 3,369 ммоль) и Rh₂(cap)₄ (25,2 мг, 59,55 мкмоль) в 20 мл DCE добавляли 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (0,247 г, 2,746 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C (масляная баня). Через 3 ч добавляли дополнительный Rh₂(cap)₄ (20 мг). После перемешивания в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-он (485 мг, 82%) в виде бесцветного масла. LCMS m/z=215,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,24-1,83 (м, 10H), 2,16-2,19 (м, 2H), 2,63-2,67 (м, 2H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,52-7,57 (м, 2H), 8,01-8,04 (м, 1H).

Стадия D. Получение 2-(2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-илиден)ацетонитрила.



К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (2,500 мкл, 6,251 ммоль) в 10 мл THF медленно добавляли диэтил (цианометил) фосфонат (610 мг, 3,444 ммоль) в 5 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин, добавляли раствор 2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-она (484 мг, 2,258 ммоль) в 5 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и водой. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2-(2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-илиден)ацетонитрил (376 мг, 70%) (E:Z=63:37). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,25-1,80 (м, 10H), 1,93-1,97 (м, 2H), 2,53-2,57 (м, 0,74), 2,84-2,88 (м, 1,26H), 5,25-5,26 (м, 0,37H), 5,65-5,66 (м, 0,63H), 7,19-7,29 (м, 1H), 7,38-7,44 (м, 1H), 7,47-7,50 (м, 1,63H), 8,11 (дд, J₁=7,9 Гц, J₂=1,3 Гц, 0,37H).

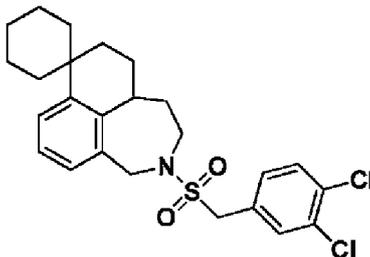
Стадия E. Получение 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида.



К неопределенному количеству никеля Ренея (суспензия в воде; промывали три раза MeOH) добавляли раствор 2-(2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-илиден)ацетонитрила (374 мг, 1,576 ммоль) в приблизительно 20 мл MeOH и 7 М аммиака в MeOH (3 мл, 21,00 ммоль). Смесь встряхивали на встряхивателе Парра при давлении водорода приблизительно 60 PSI в течение ночи. Никель Ренея отфильтровывали через целит, промывали дополнительным MeOH, концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток растворяли в 10 мл CH₂Cl₂ и триэтиламин (0,440 мл, 3,161 ммоль) и медленно добавляли раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (640 мг, 2,466 ммоль) в 6 мл CH₂Cl₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамид (294 мг, 40,0%). LCMS m/z=464,5 [M-1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,23-1,69 (м, 10H), 1,74-1,95 (м, 6H), 2,74-2,81 (м, 1H), 3,09-3,15 (м, 2H), 4,02-4,05 (м, 1H), 4,19 (с, 2H), 7,00-7,03 (м, 1H), 7,08-7,12 (м, 1H), 7,16-7,21 (м, 1H),

7,23-2,26 (м, 1H), 7,41-7,50 (м, 3H).

Стадия F. Получение 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-сd]азепина].



К раствору 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклогексан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида (290 мг, 0,622 ммоль) в 6 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (138 мг, 1,532 ммоль), уксусный ангидрид (59 мкл, 0,624 ммоль) и метансульфокислоту (265 мкл, 4,086 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин смесь экстрагировали 1 М NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент).

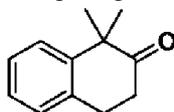
Фракции, содержащие продукт, концентрировали, получая 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,7'-нафто[1,8-сd]азепин] (251 мг, 84%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,24-1,67 (м, 12H), 1,75-1,80 (м, 1H), 1,85-2,00 (м, 3H), 3,06-3,12 (м, 1H), 3,30-3,37 (м, 1H), 3,71-3,76 (м, 1H), 3,81 (д, J=15,0 Гц, 1H), 3,89 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,32 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,54 (дд, J₁=15,0 Гц, J₂=1,1 Гц, 1H), 6,87 (дд, J₁=8,2 Гц, J₂=2,1 Гц, 1H), 7,02 (дд, J₁=1,2 Н, J₂=1,0 Гц, 1H), 7,15-7,19 (м, 1H), 7,28-7,32 (м, 2H), 7,45 (д, J=8,2 Гц, 1H).

Стадия G. Получение 2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,7'-нафто[1,8-сd]азепина] (соединение 117).

Смесь 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,7'-нафто[1,8-сd]азепина] (245 мг, 0,512 ммоль), фенола (108 мг, 1,148 ммоль) и 48% бромоводорода в воде (3 мл, 55,25 ммоль) в 3 мл уксусной кислоте перемешивали при 120°C (масляная баня) (в закрытой микроволновой пробирке). Через 1 день смесь концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 5 мл CH₂Cl₂ и добавляли триэтиламин (0,4 мл, 2,870 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (250 мг, 1,145 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч раствор концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент). Фракции, содержащие требуемый продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 5 мл CH₂Cl₂ и добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,2 мл, 15,67 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая 2,2,2-трифторацетат 2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,7'-нафто[1,8-сd]азепина] (98 мг, 52%). LCMS m/z=242,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,29-1,42 (м, 1H), 1,48-1,82 (м, 10H), 1,85-2,08 (м, 5H), 3,23-3,29 (м, 1H), 3,39-3,42 (м, 2H), 4,23 (д, J=14,1 Гц, 1H), 4,47 (д, J=14,1 Гц, 1H), 7,16 (дд, J₁=7,4 Гц, J₂=1,3 Гц, 1H), 7,21-7,25 (м, 1H), 7,57 (дд, J₁=8,0 Гц, J₂=1,0 Гц, 1H).

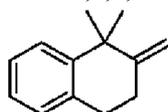
Пример 1.13. Получение 7',7'-диметил-2',3',4',4a',5',7'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,6'-нафто[1,8-сd]азепина] (соединение 121).

Стадия A. Получение 1,1-диметил-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она.



К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (640 мг, 16,00 ммоль) в 20 мл THF добавляли раствор 3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (1,03 г, 7,046 ммоль) в 10 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин добавляли йодметан (0,880 мл, 14,10 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 50 мин смесь экстрагировали водой и АсОEt. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 1,1-диметил-3,4-дигидронафталин-2(1H)-он (991 мг, 81%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,44 (с, 6H), 2,67-2,71 (м, 2H), 3,10 (т, J=6,6 Гц, 2H), 7,15-7,22 (м, 2H), 7,24-7,29 (м, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H).

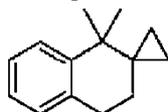
Стадия B. Получение 1,1-диметил-2-метилен-1,2,3,4-тетрагидронафталина.



К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (4,61 г, 12,91 ммоль) в 20 мл толуола добавляли 1 М 2-метилпропан-2-олят калия в THF (17 мл, 17,00 ммоль). После перемешивания при 120°C (масляная баня) в течение 40 мин добавляли раствор 1,1-диметил-3,4-дигидронафталин-2(1H)-она (984 мг, 5,647 ммоль) в 3 мл толуола. Смесь перемешивали при 120°C в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры, и экстрагировали водой и CH₂Cl₂.

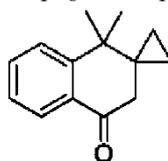
Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан), получая 1,1-диметил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин (867 мг, 89%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,46 (с, 6H), 2,53 (дт, J₁=6,5 Гц, J₂=1,0 Гц, 2H), 2,85 (т, J=6,5Hz, 2H), 4,85-4,86 (м, 1H), 4,91-4,92 (м, 1H), 7,03-7,10 (м, 2H), 7,16 (м, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H).

Стадия С. Получение 1',1'-диметил-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталина].



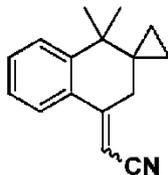
К раствору 1,1-диметил-2-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталина (1,03 г, 5,979 ммоль) в 20 мл DCE добавляли хлоридметан (2,7 мл, 37,20 ммоль). Колбу помещали в баню со льдом и водой и добавляли 1 М диэтилцинк в гексане (30 мл, 30,00 ммоль) в течение приблизительно 5 мин. После перемешивания при охлаждении на льду в течение 1 ч смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение еще 2 ч смесь помещали в баню со льдом и водой и гасили медленным добавлением 1 М NH₄Cl. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и 1 М NH₄Cl. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан), получая 1',1'-диметил-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин] (83% чистота, 0,987 г, 74%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,23-0,25 (м, 2H), 0,62-0,65 (м, 2H), 1,14 (с, 6H), 1,60 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,82 (т, J=6,3 Гц, 2H), 7,05-7,18 (м, 3H), 7,32 (д, J=7,7 Гц, 1H).

Стадия D. Получение 1',1'-диметил-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'(3'H)-она.



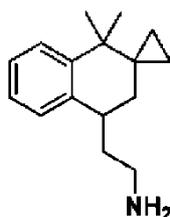
К раствору 1',1'-диметил-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталина] (83% чистота, 977 мг, 4,353 ммоль) в 20 мл DCE добавляли бикарбонат натрия (240 мг, 2,857 ммоль), Rh₂(cap)₄ (27,1 мг, 41,41 мкмоль) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (5 мл, 27,50 ммоль). После перемешивания при 40°C (масляная баня) в течение 3 ч добавляли дополнительный Rh₂(cap)₄ (23,2 мг). После перемешивания при 40°C в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 1',1'-диметил-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'(3'H)-он (626 мг, 72%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,30-0,33 (м, 2H), 0,71-0,74 (м, 2H), 1,25 (с, 6H), 2,56 (с, 2H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,43-7,46 (м, 1H), 7,51-7,55 (м, 1H), 8,02-8,04 (м, 1H).

Стадия E. Получение 2-(1',1'-диметил-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'(3'H)-илиден)ацетонитрила.



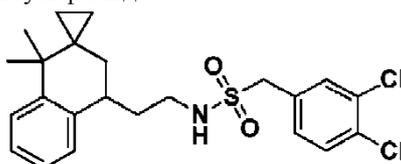
К суспензии 60% дисперсии гидроксида натрия (196 мг, 4,900 ммоль) в 10 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (843 мг, 4,759 ммоль) в 10 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор 1',1'-диметил-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'(3'H)-она (622 мг, 3,106 ммоль) в 10 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение выходных смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и водой. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2-(1',1'-диметил-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'(3'H)-илиден)ацетонитрил (265 мг, 38%) (E:Z=61:39). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 0,28-0,31 (м, 1,22H), 0,37-0,39 (м, 0,78H), 0,68-0,73 (м, 2H), 1,17 (с, 3,7H), 1,18 (с, 2,3H), 2,32 (д, J=0,8 Гц, 1,22H), 2,68 (д, J=0,9Hz, 0,78H), 5,12-5,13 (м, 0,61H), 5,65-5,66 (м, 0,39H), 7,19-7,29 (м, 1H), 7,37-7,43 (м, 2H), 7,48-7,50 (м, 0,39H), 8,14-8,16 (м, 0,61H).

Стадия F. Получение 2-(1',1'-диметил-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'-ил)этанамин.



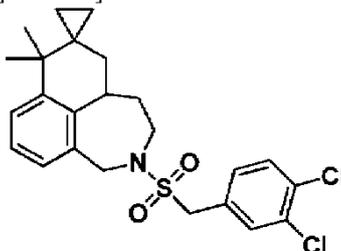
К смеси 2-(1',1'-диметил-1'Н-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'(3'Н)илиден)ацетонитрила (262 мг, 1,173 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (647 мг, 2,719 ммоль) в 20 мл MeOH добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (1,08 г, 28,55 ммоль) в течение приблизительно 6 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (510 мг, 2,337 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч смесь частично концентрировали и остаток экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент). Фракции, содержащие Вос-защищенный продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 8 мл CH_2Cl_2 и добавляли TFA (2,7 мл, 35,26 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая 2,2,2-трифторацетат 2-(1',1'-диметил-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'-ил)этанамин (304 мг, 76%). LCMS $m/z=230,6$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,21-0,27 (м, 1H), 0,36-0,41 (м, 1H), 0,58-0,62 (м, 1H), 0,78-0,81 (м, 1H), 1,09 (с, 3H), 1,18 (с, 3H), 1,60-1,65 (м, 1H), 1,70-1,74 (м, 1H), 2,01-2,16 (м, 2H), 2,95-3,03 (м, 3H), 7,09-7,19 (м, 3H), 7,38 (дд, $J_1=1,9$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 1H).

Стадия G. Получение 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(1',1'-диметил-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида.



К раствору 2,2,2-трифторацетата 2-(1',1'-диметил-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'-ил)этанамин (296 мг, 0,862 ммоль) и триэтиламина (0,6 мл, 4,305 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 медленно добавляли раствор (3,4-дихлорфенил) метансульфонилхлорида (360 мг, 1,387 ммоль) в 4 мл CH_2Cl_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент). Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток повторно очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент +0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, частично упаривали и остаток экстрагировали 1 М NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, получая 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(1',1'-диметил-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамид (199 мг, 51%). LCMS $m/z=450,1$ $[\text{M}-1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,16 (м, 1H), 0,29-0,33 (м, 1H), 0,54-0,59 (м, 1H), 0,71 (м, 1H), 1,07 (с, 3H), 1,17 (с, 3H), 1,51-1,62 (м, 2H), 1,87-2,03 (м, 2H), 2,89-2,96 (м, 1H), 3,03-3,12 (м, 2H), 4,03-4,06 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 7,08-7,21 (м, 3H), 7,22-7,25 (м, 1H), 7,35 (дд, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=1,5$ Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H).

Стадия H. Получение 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-7',7'-диметил-2',3',4',4a',5',7'-гексагидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,6'-нафто[1,8-cd]азепина].



К раствору 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(1',1'-диметил-3',4'-дигидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида (196 мг, 0,433 ммоль) в 4 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (111 мг, 1,232 ммоль), уксусный ангидрид (41 мкл, 0,434 ммоль) и метансульфоислоту (185 мкл, 2,853 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая 2'-((3,4-

дихлорбензил)сульфонил)-7',7'-диметил-2',3',4',4a',5',7'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,6'-нафто[1,8-cd]азепин] (141 мг, 70%) в виде белого твердого остатка. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 0,16-0,21 (м, 1H), 0,27-0,32 (м, 1H), 0,48-0,53 (м, 1H), 0,68-0,71 (м, 1H), 1,13 (с, 3H), 1,15 (с, 3H), 1,37-1,65 (м, 4H), 1,97-2,04 (м, 1H), 3,12-3,17 (м, 1H), 3,23-3,31 (м, 1H), 3,81-3,86 (м, 1H), 3,90 (с, 2H), 4,27 (д, J=15,2 Гц, 1H), 4,60 (дд, J₁=15,2 Гц, J₂=1,5 Гц, 1H), 6,82 (дд, J₁=8,3 Гц, J₂=2,1 Гц, 1H), 7,05 (дд, J₁=1,2 Гц, J₂=1,3 Гц, 1H), 7,14-7,18 (м, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 7,38 (дд, J₁=8,0 Гц, J₂=1,2 Гц, 1H).

Стадия I. Получение 7',7'-диметил-2',3',4',4a',5',7'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,6'-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 121).

К раствору 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-7',7'-диметил-2',3',4',4a',5',7'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,6'-нафто[1,8-cd]азепина] (70,7 мг, 0,152 ммоль) в 2 мл толуола добавляли 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (1,3 мл, 3,997 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч раствор продолжали перемешивать при 80°C (масляная баня). После перемешивания в течение ночи смесь охлаждали в бане с водой и льдом, гасили медленным добавлением воды, концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1% TFA), получая 2,2,2-трифторацетат-7',7'-диметил-2',3',4',4a',5',7'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,6'-нафто[1,8-cd]азепина] (39,7 мг, 73%). LCMS m/z=242,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 0,25-0,29 (м, 1H), 0,38-0,43 (м, 1H), 0,54-0,58 (м, 1H), 0,72-0,77 (м, 1H), 1,15 (с, 3H), 1,16 (с, 3H), 1,55-1,60 (м, 1H), 1,91-2,08 (м, 3H), 3,30-3,43 (м, 2H), 3,47-3,51 (м, 1H), 4,25 (дд, J₁=14,1 Гц, J₂=0,8 Гц, 1H), 4,43 (д, J=14,1 Гц, 1H), 7,17-7,24 (м, 2H), 7,50 (дд, J₁=7,8 Гц, J₂=1,6 Гц, 1H).

Стадия J. Разделение соединения 121 на энантиомеры 115 и 112.

Соединение 121 разделяли, получая два энантиомера препаративной хиральной ВЭЖХ на нормальной фазе в следующих условиях.

Колонка: нормальная полупрепаративная CHIRALPAK®IF колонка, 5 мкм (размер частиц), 250×20 мм (L×ID).

Элюент: гексан/EtOH 100:5+0,1% триэтиламин.

Градиент: изократический.

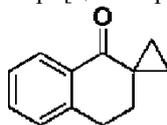
Поток: 10 мл/мин.

Детектор: УФ 254 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 28,9 мин; 2-й энантиомер: 35,6 мин.

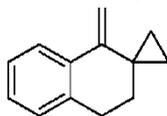
Пример 1.14. Получение 2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 130).

Стадия A. Получение 3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-она.



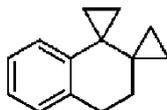
К раствору 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (3,0 г, 20,52 ммоль) в 200 мл трет-БуОН добавляли 1 М 2-метилпропан-2-олят калия в THF (62 мл, 62,00 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч добавляли йодид (2-хлорэтил)диметилсульфония (5,19 г, 20,55 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение выходных смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-он (2,49 г, 71%). LCMS m/z=191,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 0,81-0,84 (м, 2H), 1,39-1,42 (м, 2H), 1,97-2,00 (м, 2H), 3,01 (т, J=6,2 Гц, 2H), 7,25-7,33 (м, 2H), 7,44-7,48 (м, 1H), 8,00 (дд, J₁=7,8 Гц, J₂=1,1 Гц, 1H).

Стадия B. Получение 8'-фтор-1'-метил-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталина].



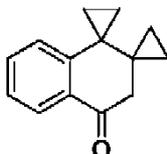
К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (8,8 г, 24,63 ммоль) в 60 мл толуола добавляли 1 М 2-метилпропан-2-олят калия в THF (44 мл, 44,00 ммоль). После перемешивания при 110°C (масляная баня) в течение 50 мин добавляли раствор 3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-она (2,489 г, 14,45 ммоль) в 10 мл толуола. Смесь перемешивали при 110°C в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан), получая 1'-метил-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин] (2,01 г, 82%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,63-0,66 (м, 2H), 0,81-0,84 (м, 2H), 1,63-1,66 (м, 2H), 2,90 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,73 (с, 1H), 5,41 (с, 1H), 7,12-7,20 (м, 3H), 7,64-7,66 (м, 1H).

Стадия С. Получение соединения 14 фиг. 2, где R¹=H.



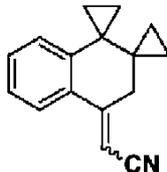
К охлажденному на льду раствору 2'-метилен-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталина] (2,0 г, 11,75 ммоль) и хлоридметана (5,1 мл, 70,26 ммоль) в 75 мл DCE добавляли 1 М диэтилцинк в гексане (59 мл, 59,00 ммоль) в течение приблизительно 10 мин. Смесь нагревали до комнатной температуры (наблюдали небольшой экзотермический эффект). Через 1 ч суспензию гасили добавлением 1 М NH₄Cl и экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая заявленное в заголовке соединения для данной стадии (1,57 г, 73%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,23-0,26 (м, 2H), 0,29-0,32 (м, 2H), 0,66-0,69 (м, 2H), 0,78-0,81 (м, 2H), 1,70-1,72 (м, 2H), 2,97 (т, J=6,3 Гц, 2H), 6,66-6,69 (м, 1H), 7,03-7,11 (м, 3H).

Стадия D. Получение соединения 15 фиг. 2, где R¹=H.



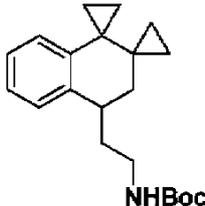
К раствору продукта стадии С (1,557 г, 8,449 ммоль) в 40 мл DCE добавляли бикарбонат натрия (365 мг, 4,345 ммоль), Rh₂(cap)₄ (132 мг, 0,202 ммоль) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (10 мл, 55,00 ммоль). После перемешивания при 40°C (масляная баня) в течение 3 ч добавляли дополнительный Rh₂(cap)₄ (125 мг) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (10 мл). После перемешивания при 40°C в течение ночи, смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая заявленное в заголовке соединения для данной стадии (1,15 г, 69%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 0,34-0,42 (м, 4H), 0,86-0,89 (м, 2H), 0,96-0,99 (м, 2H), 2,63 (с, 2H), 6,85 (дд, J₁=8,0 Гц, J₂=0,4 Гц, 1H), 7,25-7,29 (м, 1H), 7,43-7,48 (м, 1H), 8,08 (дд, J₁=7,8 Гц, J₂=1,4 Гц, 1H).

Стадия E. Получение соединения 16 фиг. 2, где R¹=H.



К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (570 мг, 14,25 ммоль) в 20 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (2,52 г, 14,23 ммоль) в 40 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор продукта стадии D (1,15 г, 5,800 ммоль) в 20 мл THF. После перемешивания при 60°C (масляная баня) в течение 2 ч смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и водой+соляным раствором. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая заявленное в заголовке соединения для данной стадии (1,18 г, 92%) в виде бесцветного масла (E:Z=59:41). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,29-0,41 (м, 4H), 0,78-0,91 (м, 4H), 2,43 (д, J=0,9 Гц, 1,18H), 2,77 (д, J=0,9 Гц, 0,82H), 5,15-5,16 (м, 0,59H), 5,72-5,73 (м, 0,41H), 6,73-6,78 (м, 1H), 7,15-7,26 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 1H), 7,54 (дд, J₁=8,0 Гц, J₂=1,3 Гц, 0,41H), 8,23 (дд, J₁=1,9 Гц, J₂=1,2 Гц, 0,59H).

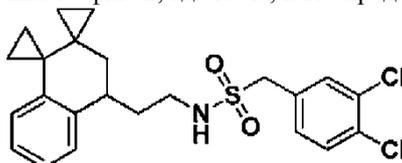
Стадия F. Получение соединения 17 фиг. 2, где R¹=H, Вос-защищенный.



К смеси продукта стадии E (1,18 г, 5,332 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (6,9 г, 29,00 ммоль) в 160 мл MeOH добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (5 г, 132,2 ммоль) в течение 5 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (3,3 г, 15,12 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь частично концентрировали и остаток экстрагировали водой+соляным раствором и CH₂Cl₂. Часть органического

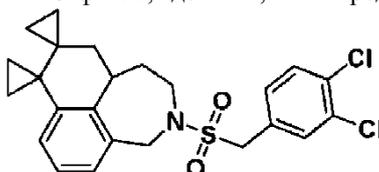
слоя отделяли и остаток фильтровали через целит (и промывали дополнительным CH_2Cl_2). Фильтрат экстрагировали еще три раза CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (1,07 г, 61%) в виде вязкого масла, затвердевавшего при сушке при высоком вакууме. LCMS $m/z=328,6$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,18-0,24 (м, 2H), 0,32-0,41 (м, 2H), 0,62-0,69 (м, 2H), 0,75-0,85 (м, 2H), 1,45 (с, 9H), 1,70-1,75 (м, 1H), 1,79-1,84 (м, 1H), 1,87-1,96 (м, 1H), 2,01-2,09 (м, 1H), 3,03-3,10 (м, 1H), 3,19-3,26 (м, 2H), 4,50 (уш с, 1H), 6,67-6,71 (м, 1H), 7,07-7,22 (м, 2H), 7,19-7,22 (м, 1H).

Стадия G. Получение соединения 18 фиг. 2, где $\text{R}^1=\text{H}$, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



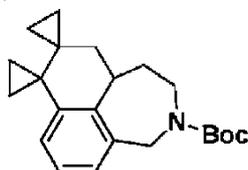
К охлажденному на льду раствору продукта стадии F (1,07 г, 3,268 ммоль) в 33 мл CH_2Cl_2 добавляли TFA (7,5 мл, 97,94 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 0,5 ч раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток растворяли в 40 мл DCM и DIEA (2,17 мл, 12,46 ммоль), охлаждали в бане с водой и льдом и добавляли раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (1,73 г, 6,666 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (1,23 г, 84%). LCMS $m/z=448,4$ $[\text{M}-1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,17-0,32 (м, 3H), 0,37-0,42 (м, 1H), 0,62-0,70 (м, 2H), 0,76-0,82 (м, 2H), 1,63-1,68 (м, 1H), 1,72-1,77 (м, 1H), 1,94-2,08 (м, 2H), 3,05-3,14 (м, 3H), 4,04-4,07 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 6,69-6,71 (м, 1H), 7,08-7,15 (м, 3H), 7,24 (дд, $J_1=8,2$ Гц, $J_2=2,1$ Гц, 1H), 7,45-7,49 (м, 2H).

Стадия H. Получение соединения 19 фиг. 2, где $\text{R}^1=\text{H}$, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



К раствору продукта стадии G (1,226 г, 2,722 ммоль) в 30 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (583 мг, 6,472 ммоль), уксусный ангидрид (0,257 мл, 2,722 ммоль) и метансульфокислоту (1,16 мл, 17,89 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин смесь экстрагировали 1 М NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (435 мг, 35%) в виде белого твердого остатка. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,10-0,177 (м, 2H), 0,29-0,33 (м, 1H), 0,39-0,43 (м, 1H), 0,60-0,65 (м, 1H), 0,74-0,77 (м, 2H), 0,95-0,99 (м, 1H), 1,36-1,58 (м, 3H), 2,16-2,21 (м, 1H), 3,25-3,32 (м, 2H), 3,84-3,96 (м, 3H), 4,32 (д, $J=15,4$ Гц, 1H), 4,66 (дд, $J_1=15,4$ Гц, $J_2=1,5$ Гц, 1H), 6,74 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=1,1$ Гц, 1H), 6,79 (дд, $J_1=8,3$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,01-7,06 (м, 2H), 7,10-7,14 (м, 1H), 7,28 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Стадия I. Получение соединения 130, Вос-защищенное.



К раствору продукта стадии H (430 мг, 0,930 ммоль) в 10 мл толуола добавляли гидрид 60% бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (5 мл, 15,37 ммоль). Смесь нагревали до 80°C (масляная баня). Через 3 ч добавляли дополнительный 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (5 мл) и продолжали перемешивание при 80°C . После следующих 2 ч смесь охлаждали в бане с водой и льдом и гасили добавлением по каплям 1 М NH_4Cl . Смесь разбавляли дополнительным толуолом (приблизительно 20 мл) и добавляли $(\text{BOC})_2\text{O}$ (1,5 г, 6,873 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч добавляли 2 М NH_4Cl (приблизительно 100 мл) с последующим добавлением 1 М NaOH (приблизительно 100 мл). После перемешивания в течение некоторого времени (приблизительно 0,5 ч) смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×). Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (234 мг, 74%) в виде бесцветного вязкого масла. LCMS $m/z=340,2$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,15-0,19 (м, 2H), 0,36-

0,40 (м, 2H), 0,58-0,63 (м, 1H), 0,67-0,78 (м, 2H), 0,86-0,91 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,55-1,75 (м, 2H), 1,88-2,01 (м, 1H), 2,06-2,16 (м, 1H), 3,17-3,37 (м, 2H), 4,15-4,26 (м, 2H), 4,59-4,71 (м, 1H), 6,64 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,99-7,14 (м, 2H).

Стадия J. Получение 2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1"-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 130).

К охлажденному на льду раствору продукта стадии I (231 мг, 0,680 ммоль) в 7 мл CH_2Cl_2 добавляли TFA (1,58 мл, 20,63 ммоль). Раствор нагревали до комнатной температуры. Через 0,5 ч раствор концентрировали. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (приблизительно 10 мл) и добавляли 1,25 М хлороводород в EtOH (1 мл, 1,250 ммоль). Смесь концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая заявленное в заголовке соединение для данного примера 1,14 (188 мг, 100%) в виде белого твердого остатка. LCMS $m/z=240,2$ $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,20-0,30 (м, 2H), 0,38-0,46 (м, 2H), 0,67-0,84 (м, 3H), 0,89-0,94 (м, 1H), 1,69-1,74 (м, 1H), 1,98-2,16 (м, 3H), 3,38-3,54 (м, 3H), 4,26 (д, $J_1=14,1$ Гц, $J_2=0,8\text{Hz}$, 1H), 4,45 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 6,83-6,87 (м, 1H), 7,12-7,17 (м, 2H).

Стадия K. Разделение соединения 130 на энантиомеры 114 и 113.

Соединение 130 разделяли, получая два энантиомера препаративной хиральной ВЭЖХ на нормальной фазе в следующих условиях.

Колонка: нормальная полупрепаративная CHIRALPAK®IF колонка, 5 мкм (размер частиц), 250×20 мм (L×ID).

Элюент: гексан/EtOH 100:5+0,1% триэтиламин.

Градиент: изократический.

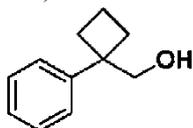
Поток: 10 мл/мин.

Детектор: УФ 254 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 35,3 мин; 2-й энантиомер: 39,8 мин.

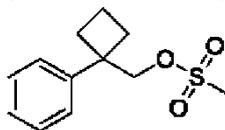
Пример 1.15. 2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 131).

Стадия A. Получение (1-фенилциклобутил)метанола.



К перемешиваемому раствору 1-фенилциклобутанкарбоновой кислоты (2,51 г, 14,24 ммоль) в 50 мл THF при 60°C (масляная баня) медленно добавляли 2 М алюмогидрид лития в THF (20 мл, 40,00 ммоль) через капельную воронку (в течение приблизительно 45 мин). После перемешивания в течение при 60°C в течение 1 ч смесь охлаждали в бане с водой и льдом и гасили добавлением по каплям 1 М NaOH. Твердые вещества фильтровали, промывали дополнительным THF и фильтрат частично концентрировали. Остаток экстрагировали соляным раствором и CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, получая (1-фенилциклобутил)метанол (2,09 г, 90) в виде белого твердого остатка. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,19 (т, $J=6,6$ Гц, 1H), 1,85-1,93 (м, 1H), 2,05-2,14 (м, 1H), 2,21-2,27 (м, 2H), 2,31-2,38 (м, 2H), 3,75 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 7,14-7,16 (м, 2H), 7,19-7,23 (м, 1H), 7,31-7,36 (м, 2H).

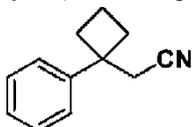
Стадия B. Получение (1-фенилциклобутил)метилметансульфоната.



К охлажденному на льду раствору (1-фенилциклобутил)метанола (2,09 г, 12,88 ммоль) и триэтиламина (3,6 мл, 25,83 ммоль) в 100 мл CH_2Cl_2 медленно добавляли метансульфонилхлорид (1,5 мл, 19,30 ммоль) (в течение приблизительно 10 мин). После перемешивания при охлаждении на льду в течение 0,5 ч смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч раствор экстрагировали 1 М HCl.

Органическую фазу сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, получая (1-фенилциклобутил)метилметансульфонат (90% чистота, 3,4 г, 99%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,87-1,97 (м, 1H), 2,07-2,18 (м, 1H), 2,31-2,37 (м, 2H), 2,42-2,49 (м, 2H), 2,61 (с, 3H), 4,34 (с, 2H), 7,16-7,19 (м, 2H), 7,20-7,25 (м, 7,4 Гц, 1H), 7,31-7,35 (м, 2H).

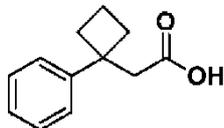
Стадия C. Получение 2-(1-фенилциклобутил)ацетонитрила.



К раствору (1-фенилциклобутил)метилметансульфоната (90% чистота, 3,39 г, 12,70 ммоль) в 100 мл

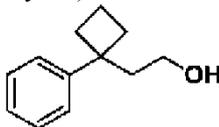
DMF добавляли цианонатрий (7,2 г, 14 6,9 ммоль). После перемешивания при 70°C (масляная баня) в течение ночи смесь экстрагировали водой и AcOEt. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2-(1-фенилциклобутил)ацетонитрил (2,05 г, 94%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,89-1,98 (м, 1H), 2,09-2,21 (м, 1H), 2,28-2,35 (м, 2H), 2,50-2,57 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 7,19-7,22 (м, 2H), 7,24-7,26 (м, 1H), 7,33-7,38 (м, 2H).

Стадия D. Получение 2-(1-фенилциклобутил)уксусной кислоты.



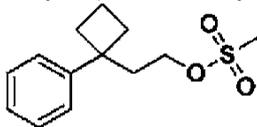
Смесь 2-(1-фенилциклобутил)ацетонитрила (1,92 г, 11,21 ммоль) и концентрированной хлористоводородной кислоты (200 мл, 2,400 моль) перемешивали при 100°C (масляная баня) в течение 2,5 дней. Смесь частично концентрировали (до приблизительно 50 мл) и остаток экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая 2-(1-фенилциклобутил)уксусную кислоту (2,07 г, 97%) в виде коричневого твердого остатка. LCMS m/z=189,4 [M-1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,71-1,81 (м, 1H), 1,99-2,10 (м, 1H), 2,30-2,35 (м, 4H), 2,71 (с, 2H), 7,12-7,16 (м, 1H), 7,18-7,20 (м, 2H), 7,25-7,29 (м, 2H), 11,78 (с, 1H).

Стадия E. Получение 2-(1-фенилциклобутил)этанола.



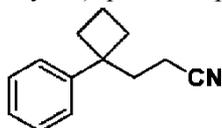
К перемешиваемому раствору 2-(1-фенилциклобутил)уксусной кислоты (2,06 г, 10,83 ммоль) в 50 мл THF при 60°C (масляная баня) медленно добавляли 2 М алюмогидрид лития в THF (15 мл, 30,00 ммоль) через капельную воронку (в течение приблизительно 20 мин). После перемешивания при 60°C в течение 0,5 ч смесь охлаждали в бане с водой и льдом и гасили добавлением по каплям 1 М NaOH (приблизительно 30 мл). Твердые вещества фильтровали, промывали дополнительным THF и фильтрат частично концентрировали. Остаток экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая 2-(1-фенилциклобутил)этанол (1,93 г, 98%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,89 (т, J=5,6 Гц, 1H), 1,79-1,89 (м, 1H), 2,06-2,15 (м, 3H), 2,16-2,23 (м, 2H), 2,35-2,43 (м, 2H), 3,42-3,47 (м, 2H), 7,12-7,19 (м, 3H), 7,28-7,32 (м, 2H).

Стадия F. Получение 2-(1-фенилциклобутил)этилметансульфоната.



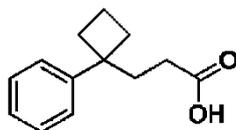
К охлажденному на льду раствору 2-(1-фенилциклобутил)этанола (1,92 г, 10,89 ммоль) и триэтиламина (3 мл, 21,52 ммоль) в 50 мл CH₂Cl₂ медленно добавляли метансульфонилхлорид (1,3 мл, 16,73 ммоль) (в течение приблизительно 10 мин). После перемешивания при охлаждении на льду в течение 0,5 ч смесь нагревали до комнатной температуры. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч раствор экстрагировали 1 М HCl. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая 2-(1-фенилциклобутил)этилметансульфонат (89% чистота, 3,1 г, 100%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,83-1,91 (м, 1H), 2,05-2,16 (м, 1H), 2,19-2,25 (м, 2H), 2,28 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,39-2,47 (м, 2H), 2,86 (с, 3H), 3,96 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,11-7,14 (м, 2H), 7,17-7,21 (м, 1H), 7,29-7,34 (м, 2H).

Стадия G. Получение 3-(1-фенилциклобутил)пропаннитрила.



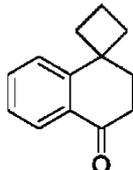
Смесь 2-(1-фенилциклобутил)этилметансульфоната (89% чистота, 3,09 г, 10,81 ммоль) и цианонатрия (6 г, 122,4 ммоль) в 100 мл DMF перемешивали при 70°C (масляная баня) в течение ночи. Смесь экстрагировали водой и AcOEt. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 3-(1-фенилциклобутил)пропаннитрил (1,71 г, 85%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,83-1,92 (м, 1H), 1,95-1,99 (м, 2H), 2,03-2,13 (м, 1H), 2,14-2,21 (м, 4H), 2,38-2,46 (м, 2H), 7,08-7,11 (м, 2H), 7,19-7,26 (м, 1H), 7,30-7,35 (м, 2H).

Стадия H. Получение 3-(1-фенилциклобутил)пропионовой кислоты.



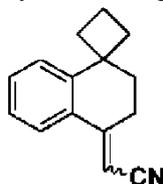
Смесь 3-(1-фенилциклобутил)пропаннитрила (1,7 г, 9,176 ммоль) и концентрированной хлористоводородной кислоты (200 мл, 2,400 моль) перемешивали при 100°C (масляная баня). Через 2,5 дня смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×). Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая 3-(1-фенилциклобутил)пропионовую кислоту (1,83 г, 98%) в виде белого твердого остатка. LCMS m/z=203,8 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,71-1,80 (м, 1H), 1,83-1,87 (м, 2H), 1,97-2,14 (м, 5H), 2,21-2,29 (м, 2H), 7,09-7,12 (м, 2H), 7,14-7,19 (м, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 11,93 (с, 1H).

Стадия I. Получение 2'H-спиро[циклобутан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-она.



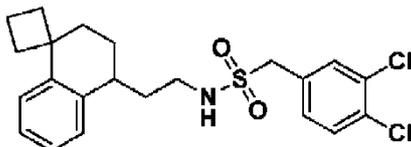
К раствору 3-(1-фенилциклобутил)пропионовой кислоты (1,83 г, 8,959 ммоль) в 100 мл CH₂Cl₂ добавляли оксалилхлорид (1,565 мл, 17,94 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре (наблюдало образование пузырьков). После перемешивания в течение ночи раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток растворяли в 100 мл DCE и добавляли AlCl₃ (2,57 г, 19,27 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C (масляная баня) в течение 4 ч, выливали на лед и экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2'H-спиро[циклобутан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-он (910 мг, 55%) в виде бесцветного масла. LCMS m/z=187,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,08-2,23 (м, 4H), 2,29 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,37-2,44 (м, 2H), 2,66-2,69 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 1H), 7,57-7,61 (м, 1H), 7,67 (дд, J₁=7,8Hz, J₂=1,0 Гц, 1H), 8,0 (дд, J₁=7,4 Гц, J₂=1,2 Гц, 1H).

Стадия J. Получение 2-(2'H-спиро[циклобутан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-илиден)ацетонитрила.



К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (450 мг, 11,25 ммоль) в 20 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (1,71 г, 9,653 ммоль) в 10 мл THF (в течение приблизительно 10 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор 2'H-спиро[циклобутан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-она (905 мг, 4,859 ммоль) в 5 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 дней смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и водой+соляным раствором. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2-(2'H-спиро[циклобутан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-илиден)ацетонитрил (980 мг, 96%) (E:Z=10:30). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,02-2,15 (м, 6H), 2,33-2,41 (м, 2H), 2,54-2,58 (м, 0,6H), 2,85-2,89 (м, 1,4H), 5,26 (т, J=1,4 Гц, 0,3H), 5,67 (т, J=1,3 Гц, 0,7H), 7,19-7,23 (м, 0,7H), 7,28-7,29 (м, 0,3H), 7,43-7,51 (м, 1,7H), 7,67 (дд, J₁=8,0 Гц, J₂=1,0 Гц, 1H), 8,18 (дд, J₁=7,9 Гц, J₂=1,2 Гц, 0,3H).

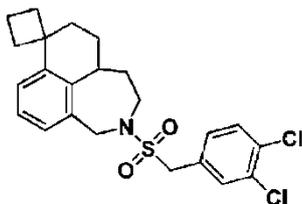
Стадия K. Получение 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклобутан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида.



К неопределенному количеству никеля Ренея (суспензия в воде; промывали три раза MeOH) добавляли раствор 2-(2'H-спиро[циклобутан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-илиден)ацетонитрила (972 мг, 4,644 ммоль) в приблизительно 50 мл MeOH и 7 М аммиаке в MeOH (7 мл, 49,00 ммоль). Смесь встряхивали на встряхивателе Парра при давлении водорода приблизительно 60 PSI в течение 2 дней. Никель Ренея отфильтровывали через целит, промывали дополнительным MeOH, концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток растворяли в 20 мл CH₂Cl₂, медленно добавляли триэтиламин (1,29 мл, 9,255 ммоль) и раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (1,77 г, 6,820 ммоль) в 8 мл CH₂Cl₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические

фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент). Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток повторно очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, частично упаривали и остаток экстрагировали 1 М NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, получая 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклобутан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамид (886 мг, 44%). LCMS $m/z=436,5$ $[\text{M}-1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,50-1,57 (м, 1H), 1,72-1,93 (м, 5H), 1,95-2,15 (м, 4H), 2,21-2,29 (м, 1H), 2,40-2,49 (м, 1H), 2,76-2,82 (м, 1H), 3,07-3,13 (м, 2H), 4,08 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 4,18 (с, 2H), 7,02 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,10-7,15 (м, 1H), 7,22-7,25 (м, 2H), 7,45 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H).

Стадия L. Получение 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина].



К раствору 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклобутан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида (888 мг, 2,025 ммоль) в 20 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (314 мг, 3,486 ммоль), уксусный ангидрид (0,2 мл, 2,116 ммоль) и метансульфокислоту (0,85 мл, 13,11 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (595 мг, 65%) в виде белого твердого остатка. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,18-1,28 (м, 1H), 1,52-1,61 (м, 2H), 1,73-1,80 (м, 1H), 1,89-1,98 (м, 2H), 2,01-2,24 (м, 5H), 2,53-2,61 (м, 1H), 3,01-3,08 (м, 1H), 3,26-3,33 (м, 1H), 3,72-3,78 (м, 1H), 3,84 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 4,29 (д, $J=15,0$ Гц, 1H), 4,59 (дд, $J_1=15,0$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J_1=8,2$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J_2=7,3$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 7,12 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,22-7,26 (м, 2H), 7,68 (дд, $J_1=8,2$ Гц, $J_2=1,0$ Гц, 1H).

Стадия M. Получение 2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 131).

Смесь 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (102 мг, 0,226 ммоль), фенола (51 мг, 0,542 ммоль) и 48% бромоводорода в воде (2 мл, 36,81 ммоль) в 2 мл AcOH (в герметично закрытой микроволновой пробирке) перемешивали при 120°C (масляная баня) в течение ночи. Смесь частично концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA), получая 2,2,2-трифторацетат 2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (51,0 мг, 66%). LCMS $m/z=228,4$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,66-1,73 (м, 1H), 1,78-1,89 (м, 1H), 1,91-2,19 (м, 8H), 2,25-2,33 (м, 1H), 2,41-2,50 (м, 1H), 3,21-3,27 (м, 1H), 3,38-3,42 (м, 2H), 3,98 (с, 0,5H), 4,23 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 4,43 (д, $J=14,2$ Гц, 1H), 7,18 (дд, $J_1=7,4$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 7,29 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=1,0$ Гц, 1H).

Стадия N. Разделение соединения 131 на энантиомеры 124 и 125.

Соединение 131 разделяли, получая два энантиомера препаративной хиральной ВЭЖХ на нормальной фазе в следующих условиях.

Колонка: нормальная полупрепаративная CHIRALPAK®IF колонка, 5 мкм (размер частиц), 250×20 мм (L×ID).

Элюент: гексан/ EtOH 100:5+0,1% триэтиламин.

Градиент: изократический.

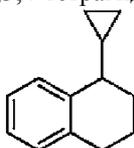
Поток: 10 мл/мин.

Детектор: УФ 254 нм.

Время удерживания: 1-й энантиомер: 29,8 мин; 2-й энантиомер: 35,4 мин.

Пример 1.16. Получение 7-циклопропил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина (соединение 120).

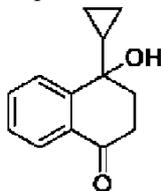
Стадия A. Получение 1-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталина.



Смесь хлорида цинка (II) (131 мг, 0,961 ммоль) и хлорида лития (379 мг, 8,940 ммоль) в 50 мл круглодонной колбе сушили в расплаве в вакууме, применяя термофен. Смесь охлаждали до комнатной температуры в атмосфере азота и добавляли 1 М хлорид ((триметилсилил)метил)магния в

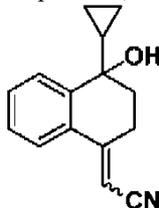
Et₂O (1,5 мл, 1,500 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли 1 М бромид циклопропилмагния в 2-метил-THF (10 мл, 10,000 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч колбу помещали в баню со льдом и водой и добавляли раствор 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (1,0 г, 6,841 ммоль) в 5 мл THF. После перемешивания при 0°C в течение 3 ч смесь гасили медленным добавлением 1 М NH₄Cl и экстрагировали дополнительным 1 М NH₄Cl и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в приблизительно 10 мл CH₂Cl₂ и добавляли приблизительно 3 мл TFA. После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч раствор концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент). Фракции, содержащие 4-циклопропил-1,2-дигидронафталин, концентрировали, остаток растворяли в 25 мл CH₂Cl₂, добавляли триэтилсилан (8 мл, 50,16 ммоль) и TFA (4 мл, 52,23 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч раствор концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 1-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин (790 мг, 67%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,16-0,24 (м, 1H), 0,44-0,51 (м, 2H), 0,67-0,75 (м, 1H), 0,85-0,93 (м, 1H), 1,68-1,77 (м, 2H), 1,89-1,99 (м, 3H), 2,72-2,85 (м, 2H), 5,05 (с, 1H), 7,06-7,15 (м, 3H), 7,52-7,56 (м, 1H).

Стадия В. Получение 4-циклопропил-4-гидрокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она.



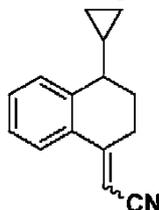
К раствору 1-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталина (782 мг, 4,539 ммоль) в 20 мл DCE добавляли бикарбонат натрия (200 мг, 2,381 ммоль), Rh₂(cap)₄ (56 мг, 8 5,57 мкмоль) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (5,5 мл, 30,25 ммоль). После перемешивания при 40°C в течение 3 ч добавляли дополнительный Rh₂(cap)₄ (38 мг) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (5,5 мл). После перемешивания при 40°C в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 4-циклопропил-4-гидрокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он (529 мг, 58%). LCMS m/z=201,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 0,28-0,47 (м, 4H), 1,16-1,23 (м, 1H), 2,16-2,24 (м, 2H), 2,67-2,84 (м, 2H), 5,05 (с, 1H), 7,38-7,43 (м, 1H), 7,61-7,65 (м, 1H), 7,70-7,72 (м, 1H), 7,81-7,83 (м, 1H).

Стадия С. Получение 2-(4-циклопропил-4-гидрокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила.



К суспензии 60% дисперсии гидроксида натрия (143 мг, 3,575 ммоль) в 5 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (649 мг, 3,664 ммоль) в 5 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор 4-циклопропил-4-гидрокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (507 мг, 2,507 ммоль) в 10 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и водой+соляным раствором. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2-(4-циклопропил-4-гидрокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрил (465 мг, 82%) в виде бесцветного масла (E:Z=72:28). LCMS m/z=224,3 [M-1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,31-0,63 (м, 4H), 1,10-1,18 (м, 1H), 1,51 (с, 0,28H), 1,60 (с, 0,72H), 2,00-2,20 (м, 2H), 2,72-2,88 (м, 0,56H), 3,03-3,16 (м, 1,44H), 5,33-5,34 (м, 0,28H), 5,77-5,78 (м, 0,72H), 7,29-7,49 (м, 2H), 7,56 (дд, J₁=8,0 Гц, J₂=1,1 Гц, 1H), 7,71 (дд, J₁=7,8 Гц, J₂=1,2 Гц, 0,72H), 7,73 (дд, J₁=7,8 Гц, J₂=1,2 Гц, 0,28H).

Стадия D. Получение 2-(4-циклопропил-4-гидрокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила.

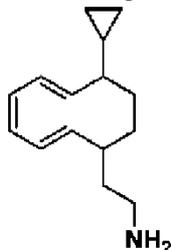


К раствору 2-(4-циклопропил-4-гидрокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила (418 мг,

1,855 ммоль) в 18 мл DCM добавляли триэтилсилан (0,296 мл, 1,855 ммоль) и TFA (0,142 мл, 1,855 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи раствор экстрагировали 1 М NaHCO₃ и CH₂Cl₂.

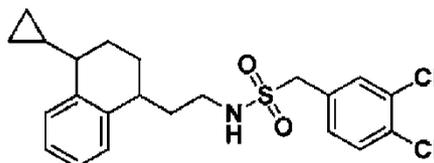
Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 2-(4-циклопропил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрил (328 мг, 85%) в виде масла (E:Z=72:28). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,20-0,27 (м, 1H), 0,38-0,59 (м, 2H), 0,68-0,77 (м, 1H), 0,84-0,93 (м, 1H), 1,78-1,90 (м, 1H), 1,98-2,15 (м, 2H), 2,54-2,62 (м, 0,28H), 2,75-2,86 (м, 1H), 3,09-3,16 (м, 0,72H), 5,28-5,30 (м, 0,28H), 5,73-5,74 (м, 0,72H), 7,23-7,42 (м, 2H), 7,56-7,63 (м, 1,72H). 8,25 (дд, J₁=7,9 Гц, J₂=1,3 Гц, 0,28H).

Стадия Е. Получение 2-(4-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этанамин.



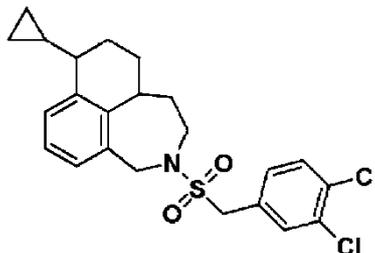
К смеси 2-(4-циклопропил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила (330 мг, 1,577 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (1,1 г, 4,623 ммоль) в 30 мл MeOH добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (2 г, 52,86 ммоль) в течение приблизительно 5 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (720 мг, 3,299 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент). Фракции, содержащие Вос-защитенный продукт, концентрировали. Остаток разбавляли в 16 мл CH₂Cl₂ и добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (4 мл, 52,23 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая 2,2,2-трифторацетат 2-(4-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этанамин (330 мг, 64%). LCMS m/z=216,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 0,18-0,26 (м, 1H), 0,44-0,53 (м, 2H), 0,65-0,75 (м, 1H), 0,80-0,89 (м, 1H), 1,57-2,19 (м, 7H), 2,86-3,06 (м, 3H), 7,10-7,19 (м, 3H), 7,50-7,55 (м, 1H).

Стадия Ф. Получение N-(2-(4-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)-1-(3,4-дихлорфенил)метансульфамида.



К смеси 2,2,2-трифторацетата 2-(4-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этанамин (326 мг, 0,990 ммоль) и триэтиламина (0,687 мл, 4,929 ммоль) в 8 мл CH₂Cl₂ добавляли раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (385 мг, 1,483 ммоль) в 2 мл CH₂Cl₂. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая N-(2-(4-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)-1-(3,4-дихлорфенил)метансульфамид (198 мг, 46%). LCMS m/z=436,5 [M-1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,17-0,24 (м, 1H), 0,43-0,54 (м, 2H), 0,67-0,76 (м, 1H), 0,79-0,90 (м, 1H), 1,44-2,09 (м, 7H), 2,78-2,87 (м, 1H), 3,06-3,19 (м, 2H), 4,03-4,19 (м, 3H), 7,07-7,11 (м, 1H), 7,13-7,19 (м, 2H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,44-7,58 (м, 3H).

Стадия Г. Получение 7-циклопропил-2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронапто[1,8-сd]азепина.



К раствору N-(2-(4-циклопропил-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этил)-1-(3,4-дихлорфенил)метансульфамида (195 мг, 0,445 ммоль) в 4 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (70,7 мг,

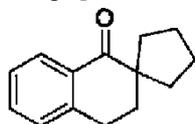
0,785 ммоль), уксусный ангидрид (42,1 мкл, 0,445 ммоль) и метансульфокислоту (185 мкл, 2,853 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая 7-циклопропил-2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепин (129 мг, 64%) в виде белого твердого остатка. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,19-0,28 (м, 1H), 0,46-0,56 (м, 2H), 0,67-0,91 (м, 2H), 1,04-2,25 (м, 7H), 3,07-3,25 (м, 1H), 3,26-3,35 (м, 1H), 3,73-3,96 (м, 3H), 4,26-4,32 (м, 1H), 4,55-4,65 (м, 1H), 6,80-6,86 (м, 1H), 6,93-7,26 (м, 3H), 7,29-7,32 (м, 1H), 7,53-7,61 (м, 1H).

Стадия Н. Получение 7-циклопропил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (соединение 120).

К раствору 7-циклопропил-2-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепина (124 мг, 0,275 ммоль) в 3 мл толуола добавляли 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (3 мл, 9,22 ммоль) и перемешивали при 80°C. После перемешивания при 80°C в течение ночи гасили медленным добавлением воды, концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA), получая 7-циклопропил-1,2,3,4,4а,5,6,7-октагидронафто[1,8-сd]азепин 2,2,2-трифторацетат (35,3 мг, 38%). LCMS $m/z=228,4$ [$\text{M}+1$] $^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 5 0,21-0,29 (м, 1H), 0,45-0,55 (м, 2H), 0,66-0,74 (м, 1H), 0,76-0,88 (м, 1H), 1,59-2,37 (м, 7H), 3,24-3,49 (м, 3H), 4,22-4,26 (м, 1H), 4,41-4,46 (м, 1H), 7,17-7,23 (м, 2H), 7,59-7,64 (м, 1H).

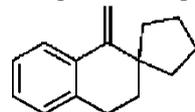
Пример 1.17. Получение 2',3',4',4а',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопентан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-сd]азепина] (соединение 129).

Стадия А. Получение 3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-она.



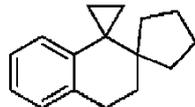
К суспензии 60% дисперсии гидроксида натрия (1,4 г, 35,00 ммоль) в 90 мл THF медленно добавляли раствор 3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (2,0 г, 13,68 ммоль) в 10 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч добавляли 1,4-дийодбутан (1,799 г, 13,68 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь гасили медленным добавлением воды, частично упаривали и экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая 3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-он (2,19 г, 80%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,51-1,58 (м, 2H), 1,65-1,84 (м, 4H), 2,04-2,16 (м, 4H), 2,99 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 7,21 (дд, $J_1=7,6$ Гц, $J_2=0,6$ Гц, 1H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,42-7,46 (м, 1H), 8,04 (дд, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H).

Стадия В. Получение 1'-метилден-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталина].



К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (4,0 г, 11,20 ммоль) в 20 мл толуола добавляли 1 М 2-метилпропан-2-олят калия в THF (15 мл, 15,00 ммоль). После перемешивания при 110°C (масляная баня) в течение 40 мин добавляли раствор 3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин]-1'-она (1,15 г, 5,742 ммоль) в 3 мл толуола. Смесь перемешивали при 110°C в течение 10 мин, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан), получая 1'-метилден-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталин] (823 мг, 72%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,47-1,55 (м, 2H), 1,66-1,82 (м, 8H), 2,89 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 5,01 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 7,07-7,19 (м, 3H), 7,54-7,57 (м, 1H).

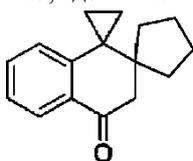
Стадия С. Получение соединения 62 фиг. 7, где $\text{R}^1=\text{H}$.



К охлажденному на льду раствору 1'-метилден-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафталина] (818 мг, 4,125 ммоль) и хлорйодметана (1,8 мл, 24,80 ммоль) в 30 мл DCE добавляли 1 М диэтилцинк в гексане (21 мл, 4,125 ммоль) в течение приблизительно 10 мин. Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 5 ч суспензию гасили добавлением 1 М NH_4Cl и льда и экстрагировали водой и CH_2Cl_2 (3×). Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (608 мг, 69%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,79-0,82 (м, 2H), 0,92-0,94 (м, 2H), 1,20-1,29 (м, 2H), 1,34-1,40 (м, 2H), 1,57-1,65 (м, 4H), 1,76 (т,

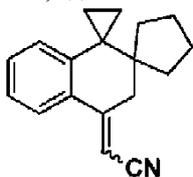
$J=6,7$ Гц, 2H), 2,92 (т, $J=6,7$ Гц, 2H), 6,74-6,77 (м, 1H), 7,01-7,09 (м, 3H).

Стадия D. Получение соединения 63 фиг. 7, где $R^1=H$.



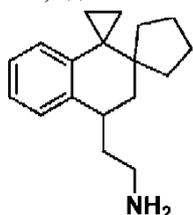
К раствору продукта стадии C (603 мг, 2,840 ммоль) в 12 мл DCE добавляли бикарбонат натрия (128 мг, 1,524 ммоль), $Rh_2(cap)_4$ (40,9 мг, 62,50 мкмоль) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (3,4 мл, 18,70 ммоль). После перемешивания при 40°C в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (438 мг, 68%) в виде бесцветной жидкости. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 0,86-1,72 (м, 12H), 2,72 (с, 2H), 6,92 (с, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,43-7,47 (м, 1H), 8,02 (д, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=1,4$ Гц, 1H).

Стадия E. Получение соединения 64 фиг. 7, где $R^1=H$.



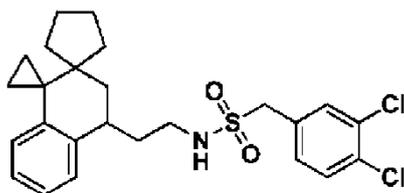
К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (176 мг, 4,400 ммоль) в 10 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (701 мг, 3,957 ммоль) в 4 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор продукта стадии D (438 мг, 1,935 ммоль) в 2 мл THF. После перемешивания при 60°C (масляная баня) в течение ночи смесь экстрагировали CH_2Cl_2 и водой+соляным раствором. Органические фазы концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ (CH_3CN/H_2O градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, частично упаривали и остаток экстрагировали 1 М $NaHCO_3$ и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (263 мг, 55%) в виде бесцветного масла (E:Z=77:23). 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,88-0,91 (м, 2H), 1,05-1,08 (м, 2H), 1,23-1,40 (м, 5H), 1,58-1,78 (м, 3H), 2,53 (д, $J=1,3$ Гц, 0,46H), 2,86 (д, $J=1,2$ Гц, 1,54H), 5,22-5,23 (м, 0,23H), 5,80-5,81 (м, 0,77H), 6,80-6,85 (м, 1H), 7,13-7,24 (м, 1H), 7,29-7,35 (м, 1H), 7,54 (дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=1,3$ Гц, 0,77H), 8,33 (дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=1,3$ Гц, 0,23H).

Стадия F. Получение соединения 65 фиг. 7, где $R^1=H$.



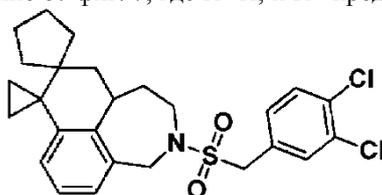
К смеси продукта стадии E (260 мг, 1,043 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (599 мг, 2,518 ммоль) в 20 мл MeOH добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (1,1 г, 29,08 ммоль) в течение приблизительно 5 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,5 г, 2,291 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч смесь частично концентрировали и остаток экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент). Фракции, содержащие Вос-защищенный продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 10 мл CH_2Cl_2 и добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,4 мл, 31,34 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии в виде соли TFA (267 мг, 69%). LCMS $m/z=256,6$ $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,41-0,46 (м, 1H), 0,86-0,97 (м, 2H), 1,05-1,12 (м, 1H), 1,20-1,32 (м, 3H), 1,54-1,72 (м, 6H), 1,95-2,05 (м, 2H), 2,16-2,25 (м, 1H), 2,84-2,91 (м, 1H), 2,95-3,02 (м, 1H), 3,18-3,25 (м, 1H), 6,86-6,88 (м, 1H), 7,06-7,13 (м, 2H), 7,24-7,26 (м, 1H).

Стадия G. Получение соединения 66 фиг. 7, где $R^1=H$, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



К раствору продукта стадии F (263 мг, 0,712 ммоль) и триэтиламина (717 мкл, 5,144 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (534 мг, 2,058 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 . После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, частично упаривали и остаток экстрагировали 1 М NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали, получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (178 мг, 52%). LCMS $m/z=476,5$ $[\text{M}-1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,45-0,50 (м, 1H), 0,84-0,93 (м, 2H), 1,01-1,07 (м, 1H), 1,13-1,30 (м, 3H), 1,43-1,66 (м, 6H), 1,80-1,89 (м, 2H), 2,03-2,11 (м, 1H), 2,97-3,14 (м, 3H), 3,99-4,03 (м, 1H), 1,98 (с, 2H), 6,81-6,83 (м, 1H), 7,07-7,16 (м, 3H), 7,23 (дд, $J_1=8,3$ Гц, $J_2=2,1$ Гц, 1H), 7,44-7,49 (м, 2H).

Стадия Н. Получение соединения 67 фиг. 7, где $\text{R}^1=\text{H}$, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



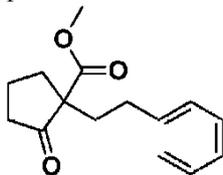
К раствору продукта стадии G (174 мг, 0,364 ммоль) в 3,5 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (78 мг, 0,866 ммоль), уксусный ангидрид (35 мкл, 0,370 ммоль) и метансульфонокислоту (153 мкл, 2,359 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин смесь экстрагировали 1 М NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (92,3 мг, 52%) в виде белого твердого остатка. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 0,60-0,64 (м, 1H), 0,89-0,94 (м, 2H), 1,02-1,28 (м, 5H), 1,53-1,68 (м, 7H), 1,91-1,97 (м, 1H), 3,20-3,32 (м, 2H), 3,88-3,98 (м, 3H), 4,17 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 4,64 (дд, $J_1=15,3$ Гц, $J_2=1,8$ Гц, 1H), 6,81 (дд, $J_1=1,9$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J_1=8,3$ Гц, $J_2=2,1$ Гц, 1H), 7,01-7,12 (м, 3H), 7,30 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Стадия I. Получение 2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопентан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 129).

К раствору продукта стадии H (89,6 мг, 0,183 ммоль) в 2 мл толуола добавляли 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (1,8 мл, 5,535 ммоль) и перемешивали при 80°C. После перемешивания в течение ночи смесь охлаждали в бане с водой и льдом, гасили медленным добавлением воды, концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA), получая заявленное в заголовке соединение для данного примера 1.17 в виде соли TFA (31,7 мг, 46%). LCMS $m/z=268,2$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,49-0,54 (м, 1H), 0,92-1,01 (м, 2H), 1,08-1,14 (м, 1H), 1,20-1,31 (м, 3H), 1,57-1,77 (м, 7H), 1,98-2,04 (м, 1H), 2,10-2,15 (м, 1H), 3,40-3,56 (м, 3H), 4,25 (дд, $J_1=14,0$ Гц, $J_2=1,1$ Гц, 1H), 4,36 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 6,92-6,96 (м, 1H), 7,11-7,15 (м, 2H).

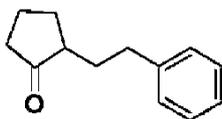
Пример 1.18. Получение (7aS)-5,6,7,7a,8,8a,9,10,11,11a-декагидро-4H-циклопента[5,6]нафто[1,8-cd]азепина (соединение 132) и получение (7aR)-5,6,7,7a,8,8a,9,10,11,11a-декагидро-4H-циклопента[5,6]нафто[1,8-cd]азепина (соединение 118).

Стадия А. Получение метил 2-оксо-1-фенэтилциклопентанкарбоксилата.



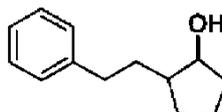
Смесь метил 2-оксоциклопентанкарбоксилата (5,0 г, 35,17 ммоль) и карбоната калия (14,8 г, 107,1 ммоль) в 50 мл ацетона перемешивали при комнатной температуре. Через 10 мин добавляли (2-бромэтил)бензол (5,3 мл, 38,81 ммоль) и смесь нагревали до 70°C (масляная баня). После перемешивания в течение ночи при 70°C твердое вещество отфильтровывали и промывали дополнительным ацетоном. Фильтрат концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая метил 2-оксо-1-фенэтилциклопентанкарбоксилат (3,67 г, 42%) в виде бесцветной жидкости. LCMS $m/z=247,1$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,78-2,71 (м, 10H), 3,71 (с, 3H), 7,16-7,32 (м, 5H).

Стадия В. Получение 2-фенэтилциклопентанона.



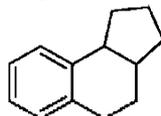
Смесь метил 2-оксо-1-фенэтилциклопентанкарбоксилата (3,68 г, 14,94 ммоль) и 6 М хлороводорода в воде (20 мл, 120,0 ммоль) в 40 мл уксусной кислоты перемешивали при 100°C (масляная баня) в течение ночи. Раствор концентрировали и остаток экстрагировали 1 М NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 2-фенэтилциклопентанон (1,42 г, 51%) в виде бесцветной жидкости. LCMS m/z=189,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,51-1,62 (м, 2H), 1,70-1,82 (м, 1H), 1,97-2,17 (м, 4H), 2,20-2,34 (м, 2H), 2,61-2,77 (м, 2H), 7,16-7,29 (м, 5H).

Стадия С. Получение 2-фенэтилциклопентанола.



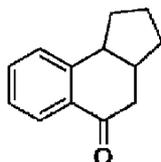
К раствору 2-фенэтилциклопентанола (1,41 г, 7,489 ммоль) в 40 мл MeOH добавляли небольшими порциями боргидрид натрия (0,3 г, 7,930 ммоль) в течение приблизительно 15 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч смесь концентрировали и остаток экстрагировали 1 М HCl и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая 2-фенэтилциклопентанол (1,37 г, 96%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,20-2,01 (м, 11H), 2,59-2,74 (м, 2H), 7,15-7,29 (м, 5H).

Стадия D. Получение 2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[а]нафталина.



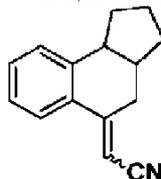
К раствору 2-фенэтилциклопентанола (1,28 г, 6,727 ммоль) в 100 мл CH₂Cl₂ добавляли 0,33 М трифторметансульфокислоту в DCM (21 мл, 6,930 ммоль; полученную добавлением 5 г (33,3 ммоль) трифторметансульфокислоты к 100 мл CH₂Cl₂). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали 1 М NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[а]нафталин (1,08 г, 93%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 1,41-1,65 (м, 4 H), 1,69-1,78 (м, 2H), 1,94-2,02 (м, 1H), 2,12-2,20 (м, 1H), 2,24-2,33 (м, 1H), 2,63-2,73 (м, 2H), 3,03-3,10 (м, 1H), 7,06-7,19 (м, 4H).

Стадия E. Получение 2,3,3а,4-тетрагидро-1H-циклопента[а]нафталин-5(9bH)-она.



К раствору 2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1H-циклопента[а]нафталина (769 мг, 4,464 ммоль) в 40 мл уксусной кислоты добавляли триоксид хрома (890 мг, 8,901 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч смесь экстрагировали 1 М NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 2,3,3а,4-тетрагидро-1H-циклопента[а]нафталин-5(9bH)-он (48 мг, 6%). LCMS m/z=187,1 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,48-1,56 (м, 1H), 1,75-2,02 (м, 4H), 2,16-2,25 (м, 1H), 2,53-2,66 (м, 2H), 2,71-2,79 (м, 1H), 3,23-3,29 (м, 1H), 7,28-7,29 (м, 2H), 7,47-7,51 (м, 1H), 7,95-7,97 (м, 1H).

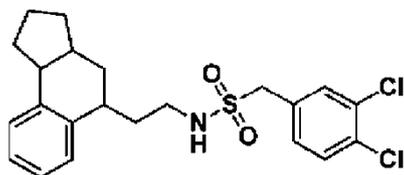
Стадия F. Получение 2-(2,3,3а,4-тетрагидро-1H-циклопента[а]нафталин-5(9bH)-илиден)ацетонитрила.



К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (23 мг, 0,575 ммоль) в 1 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (100 мг, 0,565 ммоль) в 2 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор 2,3,3а,4-тетрагидро-1H-циклопента[а]нафталин-5(9bH)-она (52 мг, 0,279 ммоль) в 1 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч смесь экстрагировали CH₂Cl₂ и водой+соляным раствором.

Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая 2-(2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-циклопента[а]нафталин-5(9bH)-илиден)ацетонитрил (48,4 мг, 83%) в виде бесцветного масла (E:Z=59:41). LCMS $m/z=210,3 [M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,38-1,79 (м, 4H), 1,93-2,04 (м, 1H), 2,16-2,26 (м, 1H), 2,34-2,88 (м, 3H), 3,20-3,29 (м, 1H), 5,26-5,27 (м, 0,41H), 5,64-5,65 (м, 0,59H), 7,17-7,27 (м, 2H), 7,34-7,39 (м, 1H), 7,43 (дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=0,9$ Гц, 0,59H), 8,00-8,02 (м, 0,41 H).

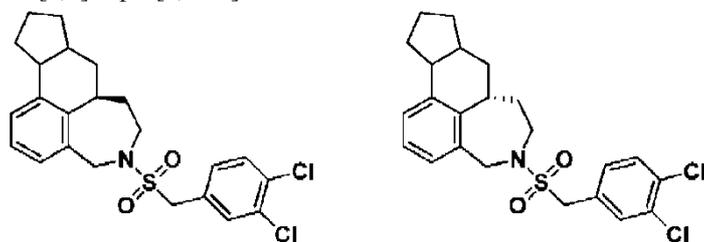
Стадия G. Получение 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1Н-циклопента[а]нафталин-5-ил)этил)метансульфамида.



К неопределенному количеству никеля Ренея (суспензия в воде; промывали три раза MeOH) добавляли раствор 2-(2,3,3а,4-тетрагидро-1Н-циклопента[а]нафталин-5(9bH)-илиден)ацетонитрила (48 мг, 0,229 ммоль) в приблизительно 5 мл MeOH и 7 М аммиака в MeOH (1 мл, 7,000 ммоль). Смесь встряхивали на встряхивателе Парра при давлении водорода приблизительно 60 PSI в течение 5 дней. Никель Ренея отфильтровывали через целит, промывали дополнительным MeOH, концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток растворяли в 3 мл CH_2Cl_2 и добавляли триэтиламин (65 мкл, 0,466 ммоль) и (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорид (78,2 мг, 0,301 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 .

Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент). Фракции, содержащие продукт, концентрировали, и остаток повторно очищали ВЭЖХ (CH_3CN/H_2O градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, частично упаривали и остаток экстрагировали 1 М $NaHCO_3$ и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали, получая 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1Н-циклопента[а]нафталин-5-ил)этил)метансульфамид (43,7 мг, 44%). LCMS $m/z=436,5 [M-1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,31-1,88 (м, 7H), 1,97-2,40 (м, 4H), 2,71-2,82 (м, 1H), 2,97-3,18 (м, 3H), 4,02-4,20 (м, 3H), 6,97-6,99-7,26 (м, 5H), 7,44-7,50 (м, 2H).

Стадия H. Получение (7aS)-5-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-5,6,7,7а,8,8а,9,10,11,11а-декагидро-4Н-циклопента[5,6]напто[1,8-сd]азепина и (7aR)-5-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-5,6,7,7а,8,8а,9,10,11,11а-декагидро-4Н-циклопента[5,6]напто[1,8-сd]азепина.



К смеси 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(2,3,3а,4,5,9b-гексагидро-1Н-циклопента[а]нафталин-5-ил)этил)метансульфамида (41,4 мг, 94,43 мкмоль) добавляли уксусный ангидрид (9 мкл, 95,21 мкмоль) и 1,3,5-триоксан (40 мг, 0,444 ммоль) в 1 мл DCE и метансульфокилоту (40 мкл, 0,617 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин смесь экстрагировали 1 М $NaHCO_3$ и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt) с последующей очисткой смешанных фракций препаративной ТСХ (1 мм SiO_2 , гексан/АсОEt 5:1), получая первый элюирующийся энантиомер (менее полярный, первый пик, покидающий колонку biotage) в виде белого твердого остатка и второй элюирующийся энантиомер (12,7 мг, 28,20 мкмоль, 29,9%) (более полярный, второй пик, покидающий колонку biotage) в виде вязкого бесцветного масла. Менее полярный изомер: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,19-1,84 (м, 8H), 1,98-2,08 (м, 1H), 2,11-2,20 (м, 2H), 3,00-3,11 (м, 2H), 3,28-3,35 (м, 1H), 3,71-3,86 (м, 3H), 4,40 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 6,85 (дд, $J_1=8,2$ Гц, $J_2=2,0$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=2,0$ H, 1H), $J=7,07$ (дд, $J_1=7,2$ Гц, $J_2=1,1$ Гц, 1H), 7,13-7,17 (м, 1H), 7,22 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,2$ Гц, 1H). Более полярный изомер: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,21-1,88 H (м, 8H), 1,91-2,00 (м, 1H), 2,10-2,23 (м, 2H), 2,87-2,98 (м, 2H), 3,29-3,36 (м, 1H), 3,74-3,80 (м, 1H), 3,96-4,04 (м, 2H), 4,19 (д, $J=15,8$ Гц, 1H), 4,56 (дд, $J_1=15,8$ Гц, $J_2=1,0$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J_1=8,3$ Гц, $J_2=2,1$ Гц, 1H), 6,98 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 7,08-7,11 (м, 1H), 7,15 (дд, $J_1=1,1$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Стадия I-1 и I-2. Получение (7aS)-5,6,7,7а,8,8а,9,10,11,11а-декагидро-4Н-циклопента[5,6]напто[1,8-сd]азепина (соединение 132) и (7aR)-5,6,7,7а,8,8а,9,10,11,11а-декагидро-4Н-циклопента[5,6]напто[1,8-сd]азепина (соединение 118).

Стадия I-1. К менее полярному изомеру стадии H (17,2 мг, 38,19 мкмоль) в 0,5 мл уксусной кислоты

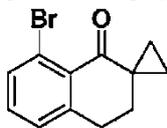
добавляли 48% бромоводород в воде (0,5 мл, 4,417 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч и затем очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1% TFA), получая соответствующее соединение формулы I. LCMS m/z=228,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,47-1,86 (м, 6H), 1,93-1,98 (м, 2H), 2,03-2,12 (м, 1H), 2,15-2,33 (м, 2H), 3,00-3,07 (м, 1H), 3,25-3,32 (м, 1H), 3,39-3,42 (м, 2H), 4,22 (д, J=14,0 Гц, 1H), 4,55 (д, J=14,0 Гц, 1H), 7,14-7,20 (м, 2H), 7,26-7,31 (м, 1H).

Стадия I-2. К более полярному изомеру стадии H (12,6 мг, 27,97 мкмоль) в 0,5 мл уксусной кислоты добавляли 4 8% бромоводород в воде (0,5 мл, 4,417 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч и затем очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1% TFA), получая соответствующее соединение формулы I. LCMS m/z=228,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,33-1,43 (м, 1H), 1,51-1,91 (м, 6H), 1,95-2,08 (м, 2H), 2,14-2,25 (м, 2H), 2,94-3,01 (м, 1H), 3,16-3,23 (м, 1H), 3,36-3,43 (м, 1H), 3,51-3,56 (м, 1H), 4,25-4,30 (м, 2H), 7,14-7,18 (м, 2H), 7,22-7,28 (м, 1H).

5,6,7,7a,8,8a,9,10,11,11a-декагидро-4H-циклопента[5,6]нафто[1,8-cd]азепин (соединение 140) можно получить из равных количеств двух энантиомеров 132 и 118, например перемешиванием вместе равных количеств двух энантиомеров в растворителе, с последующим удалением растворителя.

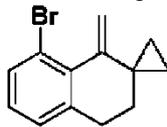
Пример 1.19. Получение 8'-этил-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 101).

Стадия А. Получение 8'-бром-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-она.



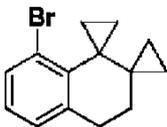
К раствору 8-бром-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (2,0 г, 8,886 ммоль) в 80 мл трет-БуОН добавляли 1 М 2-метилпропан-2-олят калия в THF (27 мл, 27,00 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч добавляли йодид (2-хлорэтил)диметилсульфония (2,3 г, 9,107 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение выходных смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 8'-бром-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-он (1,67 г, 75%). LCMS m/z=251,3 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,85-0,87 (м, 2H), 1,46-1,49 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 2,98-3,01 (м, 2H), 7,19-7,24 (м, 2H), 7,56-7,60 (м, 1H).

Стадия В. Получение 8'-бром-1'-метил-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталина].



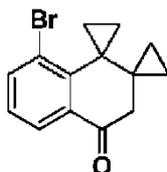
К суспензии 1 М 2-метилпропан-2-олята калия в THF (8,7 мл, 8,700 ммоль) в 25 мл толуола добавляли 1 М 2-метилпропан-2-олят калия в THF (8,7 мл, 8,700 ммоль). После перемешивания при 110°C (масляная баня) в течение 40 мин добавляли раствор 8'-бром-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин]-1'-она (1,45 г, 5,774 ммоль) в 8 мл толуола. Смесь перемешивали при 110°C в течение 20 мин, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан), получая 8'-бром-1'-метил-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталин] (1,41 г, 98%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,59-0,62 (м, 2H), 0,86-0,88 (м, 2H), 1,73 (т, J=6,6 Гц, 2H), 2,80 (т, J=6,6 Гц, 2H), 5,21 (с, 1H), 5,59 (с, 1H), 6,96-7,00 (м, 1H), 7,07-7,09 (м, 1H), 7,46-7,48 (м, 1H).

Стадия С. Получение следующего соединения.



К охлажденному на льду раствору 8'-бром-1'-метил-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклопропан-1,2'-нафталина] (1,41 г, 5,659 ммоль) и хлорйодметана (2,465 мл, 33,96 ммоль) в 40 мл DCE добавляли 1 М диэтилцинк в гексане (29 мл, 29,00 ммоль) в течение приблизительно 5 мин. После перемешивания при 0°C в течение 2 ч смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч смесь охлаждали в бане со льдом и водой и гасили добавлением 1 М NH₄Cl. Остаток экстрагировали дополнительными 1 М NH₄Cl и CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (1,36 г, 91%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,18-0,20 (м, 2H), 0,42-0,44 (м, 2H), 0,73-0,75 (м, 2H), 1,17-1,20 (м, 2H), 1,79 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,93 (т, J=6,8 Гц, 2H), 6,94-6,98 (м, 1H), 7,10-7,12 (м, 1H), 7,33-7,35 (м, 1H).

Стадия D. Получение следующего соединения.



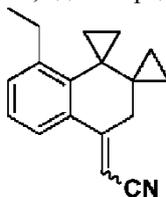
К смеси продукта стадии С (1,36 г, 5,168 ммоль), бикарбоната натрия (236 мг, 2,809 ммоль) и $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ (71,1 мг, 0,109 ммоль) в 20 мл DCE добавляли 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (4,7 мл, 25,85 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C (масляная баня). Через 3 ч добавляли дополнительные $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ (75 мг) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (4,7 мл). После перемешивания в течение еще 3 ч добавляли дополнительный $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ (77 мг) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (4,7 мл). После перемешивания в течение ночи добавляли дополнительный $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ (77 мг) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (4,7 мл). После перемешивания в течение еще 6 ч смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (798 мг, 56%) в виде бесцветного масла. LCMS $m/z=277,4$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,35-0,38 (м, 2H), 0,53-0,56 (м, 2H), 0,82-0,84 (м, 2H), 1,78-1,83 (м, 2H), 2,61-2,64 (м, 2H), 7,09-7,13 (м, 1H), 7,67 (дд, $J_1=7,9$ Гц, $J_2=1,5$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J_1=7,6$ Гц, $J_2=1,5$ Гц, 1H).

Стадия Е. Получение следующего соединения.



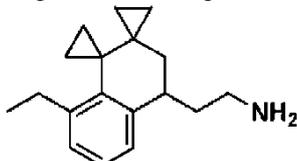
К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (305 мг, 7,63 ммоль) в 20 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил) фосфоната (1,35 г, 7,621 ммоль) в 20 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор продукта стадии D (795 мг, 2,868 ммоль) в 20 мл THF. После перемешивания при 60°C (масляная баня) в течение 40 мин смесь частично концентрировали и остаток экстрагировали CH_2Cl_2 и водой. Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (838 мг, 97%) в виде бесцветного масла (E:Z=56:44). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,29-0,32 (м, 1H), 0,36-0,39 (м, 1H), 0,51-0,55 (м, 2H), 0,75-0,82 (м, 2H), 1,20-1,38 (м, 2H), 2,69 (д, $J=1,8$ Гц, 0,88H), 2,9 (д, $J=2,0$ Гц, 1,12H), 5,34-5,35 (м, 0,44H), 5,68-5,69 (м, 0,56H), 7,04-7,08 (м, 0,56H), 7,13-7,16 (м, 0,44H), 7,37 (дд, $J_1=7,6$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 0,56H), 7,53-7,56 (м, 1H), 7,78 (дд, $J_1=7,6$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 0,44H).

Стадия F. Получение соединения 16 фиг. 4, где R^1 представляет собой этил.



Смесь продукта стадии Е (307 мг, 1,023 ммоль), бис (три-трет-бутилфосфин)палладия (25 мг, 48,73 мкмоль) и 1 М диэтилцинк в гексане (3 мл, 3,000 ммоль) в 10 мл THF перемешивали при 60°C (масляная баня). Через 2,5 ч смесь охлаждали в бане с водой и льдом и гасили добавлением по каплям 2 М NH_4Cl . Остаток экстрагировали 2 М NH_4Cl и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (216 мг, 8 5%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,29-0,32 (м, 1H), 0,35-0,38 (м, 1H), 0,46-0,49 (м, 2H), 0,70-0,73 (м, 1H), 0,78-0,82 (м, 1H), 0,85-0,92 (м, 2H), 1,15-1,20 (м, 3H), 2,65-2,72 (м, 3H), 2,89-2,90 (м, 1H), 5,29-5,30 (м, 0,56H), 5,65-5,66 (м, 0,44H), 7,14-7,28 (м, 2,56H), 7,66 (дд, $J_1=1,2$ Гц, $J_2=1,6$ Гц, 0,44H).

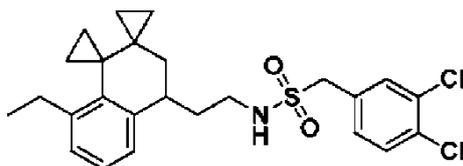
Стадия G. Получение соединения 17 фиг. 4, где R^1 представляет собой этил.



К смеси продукта стадии F (215 мг, 0,862 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (650 мг,

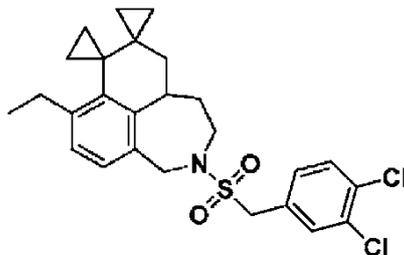
2,732 ммоль) в 20 мл MeOH добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (1 г, 26,43 ммоль) в течение 6 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, добавляли $(\text{BOC})_2\text{O}$ (1 г, 4,582 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч смесь частично концентрировали. Остаток разбавляли водой и CH_2Cl_2 и встряхивали в делительной воронке. Фазы фильтровали через целит и разделяли. Водную фазу промывали два раза CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент). Фракции, содержащие Вос-защищенный продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 10 мл CH_2Cl_2 , охлаждали в бане с водой и льдом и добавляли TFA (2 мл, 26,12 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 2,5 ч, раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (191 мг, 60%). LCMS $m/z=256,4$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,13-0,18 (м, 1H), 0,24-0,29 (м, 1H), 0,39-0,48 (м, 3H), 0,65-0,70 (м, 1H), 0,88-0,93 (м, 1H), 1,11-1,33 (м, 6H), 1,85-1,94 (м, 1H), 2,04-2,09 (м, 1H), 2,32-2,41 (м, 1H), 2,62-2,82 (м, 2H), 3,10-3,14 (м, 2H), 7,02-7,06 (м, 2H), 7,11-7,14 (м, 1H).

Стадия Н. Получение соединения 18 фиг. 4, где R^1 представляет собой этил, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



К охлажденному на льду раствору продукта стадии G (189 мг, 0,512 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (267 мкл, 1,533 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 медленно добавляли шприцевым насосом раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (199 мг, 0,767 ммоль), растворенного в 2 мл CH_2Cl_2 (в течение приблизительно 15 мин). После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (172 мг, 70%). LCMS $m/z=476,5$ $[\text{M}-1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,15-0,18 (м, 1H), 0,20-0,23 (м, 1H), 0,32-0,37 (м, 1H), 0,40-0,46 (м, 2H), 0,57-0,62 (м, 1H), 0,81-0,86 (м, 1H), 1,10-1,28 (м, 5H), 1,70-1,79 (м, 1H), 1,94-1,98 (м, 1H), 2,19-2,28 (м, 1H), 2,61-2,81 (м, 1H), 3,18-3,28 (м, 3H), 4,13-4,21 (м, 3H), 6,98 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,05 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,14-7,18 (м, 1H), 7,24-7,27 (м, 1H), 7,46 (д, $J=8,2$ Н, 1H), 7,52 (д, $J=2,1$ Гц, 1H).

Стадия I. Получение соединения 19 фиг. 4, где R^1 представляет собой этил, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



К раствору продукта стадии H (171 мг, 0,357 ммоль) в 4 мл DCE добавляли 1, 3, 5-триоксан (80 мг, 0,888 ммоль), уксусный ангидрид (34 мкл, 0,360 ммоль) и метансульфонокислоту (147 мкл, 2,267 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин смесь экстрагировали 1 М NaHCO_3 и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (110 мг, 63%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,181-0,276 (м, 2H), 0,30-0,35 (м, 1H), 0,44-0,54 (м, 2H), 0,60-0,65 (м, 1H), 0,81-0,86 (м, 1H), 1,02-1,07 (м, 1H), 1,20 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,57-1,63 (м, 1H), 1,86-1,99 (м, 3H), 2,60-2,75 (м, 2H), 3,43-3,62 (м, 3H), 3,82 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,94 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 4,41 (д, $J=16,2$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J=16,2$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,94-6,99 (м, 2H), 7,24-7,29 (м, 2H).

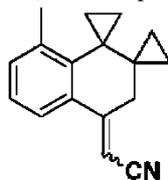
Стадия J. Получение 8'-этил-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1"-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 101).

К раствору реагента 7 (107,7 мг, 0,220 ммоль) в 3 мл толуола добавляли 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (1,5 мл, 4,612 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C (масляная баня). Через 3 ч добавляли дополнительный 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (1,5 мл) и продолжали перемешивание при 80°C . Через 3 ч смесь разбавляли толуолом (приблизительно 10 мл), охлаждали в бане со льдом и водой, и гасили добавлением по каплям 1 М NH_4Cl . После перемешивания в течение 0,5 ч добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (265 мг, 1,214 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч смесь экстрагировали 1 М NaOH и CH_2Cl_2 . Орга-

нические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ $AcOEt$ градиент). Фракции, содержащие Вос-защищенный продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 3 мл CH_2Cl_2 , охлаждали в бане со льдом и водой и добавляли TFA (551 мкл, 7,195 ммоль). После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 1,5 ч смесь концентрировали, и остаток очищали ВЭЖХ (CH_3CN/H_2O градиент+0,1% TFA), получая заявленное в заголовке соединение для данного примера 1.19 (40,3 мг, 48%) в виде белого твердого остатка. LCMS $m/z=268,2 [M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,21-0,26 (м, 1H), 0,29-0,40 (м, 2H), 0,47-0,52 (м, 1H), 0,69-0,75 (м, 2H), 0,85-0,92 (м, 1H), 0,96-1,03 (м, 1H), 1,16 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,71-1,76 (м, 1H), 1,93-1,98 (м, 1H), 2,02-2,08 (м, 1H), 2,15-2,26 (м, 1H), 2,62-2,76 (м, 2H), 3,41-3,44 (м, 2H), 3,58-3,66 (м, 1H), 4,29 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 4,48 (д, $J=14,7$ Гц, 1H), 7,02-7,06 (м, 2H).

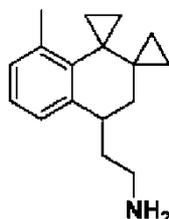
Пример 1.20. Получение 8'-метил-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 116).

Стадия А. Получение соединения 16 фиг. 4, где R^1 представляет собой метил.



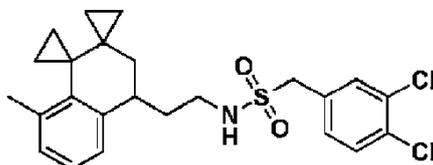
Смесь продукта стадии Е примера 1.19 (298 мг, 0,993 ммоль), бис(три-tert-бутилфосфоранил)палладия (25 мг, 48,73 мкмоль) и 1 М диметилцинк в гептане (3 мл, 3,000 ммоль) в 10 мл THF перемешивали при $60^\circ C$ (масляная баня). Через 4 ч смесь охлаждали в бане с водой и льдом и гасили добавлением по каплям 2 М NH_4Cl . Остаток экстрагировали 2 М NH_4Cl и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ $AcOEt$ градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (219 мг, 94%) в виде грязно-белого твердого остатка. LCMS $m/z=236,3 [M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 0,29-0,31 (м, 1H), 0,35-0,38 (м, 1H), 0,44-0,47 (м, 2H), 0,69-0,72 (м, 1H), 0,76-0,79 (м, 1H), 0,87-0,90 (м, 1H), 0,92-0,95 (м, 1H), 2,32 (с, 1,68H), 2,33 (с, 1,32H), 2,69 (д, $J=1,8$ Гц, 0,88H), 2,90 (д, $J=2,2$ Гц, 1,12 H), 5,28-5,30 (м, 0,44H), 5,66-5,67 (м, 0,56H), 7,09-7,21 (м, 2H), 7,27-7,30 (м, 0,56H), 7,68 (дд, $J_1=7,4$ Гц, $J_2=1,1$ Гц, 0,44H).

Стадия В. Получение соединения 17 фиг. 4, где R^1 представляет собой метил.



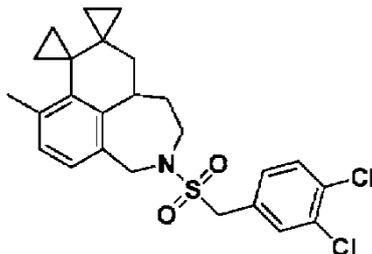
К смеси продукта стадии А (215 мг, 0,914 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (660 мг, 2,774 ммоль) в 20 мл MeOH добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (1 г, 26,43 ммоль) в течение 6 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли ди-tert-бутилдикарбонат (1 г, 4,582 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч смесь частично концентрировали. Остаток разбавляли водой и CH_2Cl_2 и встряхивали в делительной воронке. Фазы фильтровали через целит и разделяли. Водную фазу промывали два раза CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ $AcOEt$ градиент). Фракции, содержащие Вос-защищенный продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 10 мл CH_2Cl_2 , охлаждали в бане со льдом и водой и добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (2,1 мл, 27,42 ммоль). После перемешивания при $0^\circ C$ в течение 1,5 ч раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме, получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (191 мг, 60%) в виде грязно-белого твердого остатка. LCMS $m/z=242,0 [M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,15-0,18 (м, 1H), 0,24-0,28 (м, 1H), 0,37-0,49 (м, 3H), 0,64-0,69 (м, 1H), 0,86-0,91 (м, 1H), 1,12-1,17 (м, 1H), 1,29-1,34 (м, 1H), 1,85-1,94 (м, 1H), 2,05-2,10 (м, 1H), 2,32-2,40 (м, 4H), 3,09-3,13 (м, 2H), 3,26-3,33 (м, 1H), 6,96-6,98 (м, 1H), 7,03-7,09 (м, 2H).

Стадия С. Получение соединения 18 фиг. 4, где R^1 представляет собой метил, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



К охлажденному на льду раствору продукта стадии В (2 55 мг, 0,567 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (375 мкл, 2,167 ммоль) в 7 мл CH_2Cl_2 медленно добавляли шприцевым насосом раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (220 мг, 0,848 ммоль), растворенного в 5 мл CH_2Cl_2 (в течение приблизительно 15 мин). После перемешивания при 0°C в течение 0,5 ч смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (213 мг, 81%). LCMS $m/z=462,5$ $[\text{M}-1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,15-0,18 (м, 1H), 0,20-0,25 (м, 1H), 0,30-0,35 (м, 1H), 0,40-0,48 (м, 2H), 0,57-0,62 (м, 1H), 0,80-0,84 (м, 1H), 1,09-1,13 (м, 1H), 1,23-1,29 (м, 2H), 1,70-1,79 (м, 1H), 1,94-1,99 (м, 1H), 2,19-2,28 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 3,16-3,25 (м, 3H), 4,13-4,17 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 6,99 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,08-7,12 (м, 1H), 7,25-7,27 (м, 1H), 7,46 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=2,1$ Гц, 1H).

Стадия D. Получение соединения 19 фиг. 4, где R^1 представляет собой метил, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



К раствору продукта стадии С (210 мг, 0,452 ммоль) в 5 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (110 мг, 1,221 ммоль), уксусный ангидрид (43 мкл, 0,455 ммоль) и метансульфонокислоту (182 мкл, 2,807 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин смесь экстрагировали 1 М NaHCO_3 и CH_2Cl_2 .

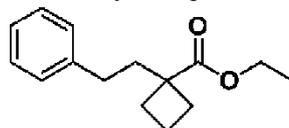
Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (165 мг, 77%). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,18-0,27 (м, 2H), 0,29-0,33 (м, 1H), 0,43-0,47 (м, 1H), 0,57-0,66 (м, 2H), 0,76-0,82 (м, 1H), 1,10-1,15 (м, 1H), 1,56-1,62 (м, 1H), 1,84-1,95 (м, 3H), 2,32 (с, 3H), 3,40-3,54 (м, 2H), 3,60-3,66 (м, 1H), 3,81 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 4,39 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 4,60 (д, $J=16,1$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,89 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,00 (дд, $J_1=8,2$ Гц, $J_2=2,1$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Стадия E. Получение 8'-метил-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 116).

К раствору продукта стадии С (163 мг, 0,342 ммоль) в 3 мл толуола добавляли 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (3 мл, 9,22 ммоль). После перемешивания при 80°C (масляная баня) в течение 4 ч добавляли дополнительный 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (3 мл) и продолжали перемешивание при 80°C . Через 2 ч смесь разбавляли толуолом, охлаждали в бане с водой и льдом и гасили добавлением по каплям 1 М NH_4Cl . После перемешивания в течение 0,5 ч добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (746 мг, 3,418 ммоль). После перемешивания в течение приблизительно 0,5 ч смесь экстрагировали 1 М NaOH и CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/ AcOEt градиент). Фракции, содержащие Вос-защищенный продукт, концентрировали. Остаток растворяли в 3 мл CH_2Cl_2 , охлаждали в бане с водой и льдом и добавляли 2,2,2-трифторуксусную кислоту (786 мкл, 10,26 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1 часа смесь концентрировали, получая заявленное в заголовке соединение для данного примера 1.20 (63,4 мг, 50%). LCMS $m/z=254,4$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 0,22-0,26 (м, 1H), 0,29-0,37 (м, 2H), 0,46-0,50 (м, 1H), 0,66-0,72 (м, 1H), 0,81-0,89 (м, 2H), 1,04-1,09 (м, 1H), 1,73-1,78 (м, 1H), 1,93-1,99 (м, 1H), 2,02-2,07 (м, 1H), 2,12-2,22 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 3,37-3,48 (м, 2H), 3,55-3,63 (м, 1H), 4,30 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 4,44 (д, $J=14,6$ Гц, 1H), 6,96-7,01 (м, 2H).

Пример 1.21. Получение 2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклобутан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 108).

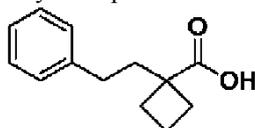
Стадия A. Получение этил 1-фенэтилциклобутанкарбоксилата.



К раствору диизопропиламина (2,84 мл, 20,26 ммоль) в 40 мл THF, охлажденному в бане с ацетонитрилом и сухим льдом, медленно добавляли 2,5 М бутиллитий в гексане (9 мл, 22,50 ммоль) (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при приблизительно -30°C в течение 15 мин колбу поме-

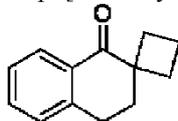
шали в баню с ацетоном и сухим льдом и медленно добавляли шприцевым насосом этилциклобутанкарбоксилат (2,16 мл, 15,64 ммоль) в 6 мл THF (в течение приблизительно 20 мин). Колбу помещали в баню с ацетонитрилом и сухим льдом. После перемешивания в течение 15 мин колбу помещали назад в баню с ацетоном и сухим льдом и медленно добавляли шприцевым насосом раствор (2-бромэтил)бензола (3,2 мл, 23,43 ммоль) в 8 мл THF (в течение приблизительно 30 мин). Смесь медленно нагревали до комнатной температуры (в течение приблизительно 4 ч). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь гасили 2 М NH₄Cl и экстрагировали дополнительными 2 М NH₄Cl и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент). Фракции, содержащие продукт, концентрировали и остаток повторно очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1% TFA). Фракции, содержащие продукт, частично упаривали и остаток экстрагировали 1 М NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая этил 1-фенэтилциклобутанкарбоксилат (1,75 г, 48%) в виде бесцветной жидкости. LCMS m/z=233,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,28 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,87-1,98 (м, 4H), 2,06-2,11 (м, 2H), 2,42-2,52 (м, 4H), 4,15 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 7,16-7,19 (м, 3H), 7,26-7,29 (м, 2H).

Стадия В. Получение 1-фенэтилциклобутанкарбоновой кислоты.



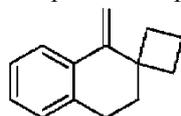
Смесь этил 1-фенэтилциклобутанкарбоксилата (1,74 г, 7,490 ммоль) и гидрата гидроксида лития (1,03 г, 24,55 ммоль) в 75 мл THF/MeOH/H₂O (3:1:1) перемешивали при 60°C (масляная баня). После перемешивания в течение ночи смесь частично концентрировали и остаток экстрагировали 2 М HCl и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали, получая 1-фенэтилциклобутанкарбоновую кислоту (1,51 г, 99%) в виде белого твердого остатка. LCMS m/z=203,4 [M-1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 1,75-1,99 (м, 6H), 2,29 (м, 2H), 2,42-2,46 (м, 2H), 7,15-7,20 (м, 3H), 7,25-7,29 (м, 2H), 12,17 (с, 1H).

Стадия С. Получение 3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-она.



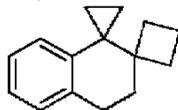
К раствору 1-фенэтилциклобутанкарбоновой кислоты (1,378 г, 6,746 ммоль) в 70 мл CH₂Cl₂ добавляли оксалилхлорид (1,2 мл, 13,76 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи раствор концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток растворяли в 70 мл DCE и добавляли трихлорид алюминия (1,75 г, 13,12 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C (масляная баня). Через 0,5 ч черную смесь выливали на лед и экстрагировали CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-он (940 мг, 75%) в виде темно-желтой жидкости. LCMS m/z=181,1 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,87-2,07 (м, 4H), 2,22 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,45-2,52 (м, 2H), 2,95 (т, J=6,3 Гц, 2H), 7,20 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,41-7,45 (м, 1H), 8,07 (дд, J₁=7,8 Гц, J₂=1,1 Гц, 1H).

Стадия D. Получение 1'-метилден-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталина].



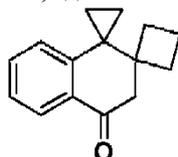
К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (3,87 г, 10,83 ммоль) в 20 мл толуола добавляли 1 М 2-метилпропан-2-олят калия в THF (11 мл, 11,00 ммоль). После перемешивания при 110°C (масляная баня) в течение 40 мин добавляли раствор 3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин]-1'-она (988 мг, 5,305 ммоль) в 4 мл толуола. Смесь перемешивали при 110°C в течение 20 мин, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан), получая 1'-метилден-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталин] (730 мг, 75%) в виде бесцветной жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,84-1,99 (м, 6H), 2,10-2,18 (м, 2H), 2,88 (т, J=6,5 Гц, 2H), 5,14 (с, 1H), 5,48 (с, 1H), 7,06-7,18 (м, 3H), 7,56-7,60 (м, 1H).

Стадия E. Получение соединения 26 фиг. 3, где R¹=H.



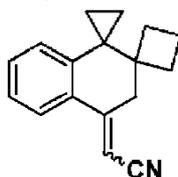
К охлажденному на льду раствору 1'-метилен-3',4'-дигидро-1'H-спиро[циклобутан-1,2'-нафталина] (724 мг, 3,929 ммоль) и хлоридметана (1,715 мл, 23,63 ммоль) в 25 мл DCE добавляли 1 М диэтилцинк в гексане (20 мл, 20,00 ммоль) в течение приблизительно 10 мин. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи суспензию гасили добавлением 1 М NH_4Cl и экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (650 мг, 83,4%) в виде бесцветной жидкости. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,83-0,86 (м, 2H), 0,97-1,01 (м, 2H), 1,61-1,77 (м, 5H), 1,85-2,00 (м, 3H), 2,94 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 6,74 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,00-7,09 (м, 3H).

Стадия F. Получение соединения 27 фиг. 3, где $\text{R}^1=\text{H}$.



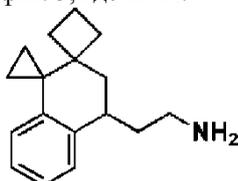
К раствору продукта стадии E (647 мг, 3,263 ммоль) в 25 мл DCE добавляли бикарбонат натрия (140 мг, 1,667 ммоль), $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ (52,5 мг, 80,22 мкмоль) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (4 мл, 22,00 ммоль). После перемешивания при 40°C (масляная баня) в течение ночи добавляли дополнительный $\text{Rh}_2(\text{cap})_4$ (48 мг) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (4 мл). После перемешивания в течение 6 ч смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (430 мг, 62%) в виде бесцветной жидкости. LCMS $m/z=213,1$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1,01-1,04 (м, 2H), 1,16-1,18 (м, 2H), 1,64-1,85 (м, 5H), 1,91-2,01 (м, 1H), 2,92 (с, 2H), 6,94 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,22-7,26 (м, 1H), 7,44-7,49 (м, 1H), 8,00 (дд, $J_1=7,8$ Гц, $J_2=1,4$ Гц, 1H).

Стадия G. Получение соединения 28 фиг. 3, где $\text{R}^1=\text{H}$.



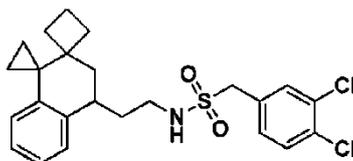
К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (393 мг, 9,83 ммоль) в 20 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил)фосфоната (1,5 г, 8,468 ммоль) в 30 мл THF (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор продукта стадии F (429 мг, 2,021 ммоль) в 15 мл THF. После перемешивания при 60°C (масляная баня) в течение ночи смесь концентрировали и остаток экстрагировали CH_2Cl_2 и водой+соляным раствором. Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (393 мг, 83%) в виде бесцветного масла (E:Z=66:34). LCMS $m/z=236,3$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,91-0,06 (м, 2H), 1,10-1,14 (м, 2H), 1,61-2,08 (м, 6H), 2,74 (д, $J=1,2$ Гц, 0,64H), 3,06 (д, $J=1,2$ Гц, 1,32H), 5,31-5,32 (м, 0,34H), 5,81-5,82 (м, 0,66H), 6,78-6,85 (м, 1H), 7,12-7,23 (м, 1H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,51 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 0,64H), 8,26 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 0,34H).

Стадия H. Получение соединения 29 фиг. 3, где $\text{R}^1=\text{H}$.



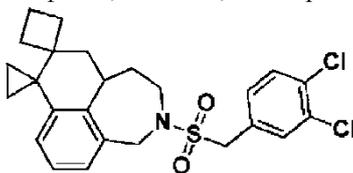
К смеси продукта стадии G (390 мг, 1,657 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (1,2 г, 5,043 ммоль) в 30 мл MeOH добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (2 г, 52,86 ммоль) в течение 3,5 ч. После перемешивания в течение ночи смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Фазы фильтровали через целит и промывали CH_2Cl_2 . Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали еще три раза CH_2Cl_2 . Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , сначала гексан/АсОEt градиент и затем $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/7\text{M NH}_3$ в MeOH 80:18:2), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (262 мг, 66%). LCMS $m/z=242,0$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,51-0,56 (м, 1H), 0,71-0,76 (м, 1H), 1,11-1,46 (м, 5H), 1,60-1,93 (м, 7H), 2,05-2,14 (м, 1H), 2,19-2,24 (м, 1H), 2,79-2,86 (м, 2H), 3,12-3,20 (м, 1H), 6,77-6,82 (м, 1H), 7,04-7,11 (м, 2H), 7,24-7,28 (м, 1H).

Стадия I. Получение соединения 30 фиг. 3, где $\text{R}^1=\text{H}$, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



К охлажденному на льду раствору продукта стадии Н (258 мг, 1,069 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,280 мл, 1,608 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 медленно добавляли шприцевым насосом раствор (3,4-дихлорфенил)метансульфонилхлорида (333 мг, 1,283 ммоль), растворенного в 5 мл CH_2Cl_2 (в течение приблизительно 15 мин). После перемешивания при 0°C в течение 15 мин смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (436 мг, 88%). LCMS $m/z=462,5$ $[\text{M}-1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,50-0,55 (м, 1H), 0,71-0,76 (м, 1H), 1,13-1,27 (м, 2H), 1,38-1,45 (м, 1H), 1,52-1,94 (м, 7H), 2,06-2,18 (м, 2H), 3,01-3,20 (м, 3H), 4,02-4,05 (м, 1H), 4,17 (с, 2H), 6,78-6,82 (м, 1H), 7,07-7,16 (м, 3H), 7,22-7,25 (м, 1H), 7,46 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=1,8$ Гц, 1H).

Стадия J. Получение соединения 31 фиг. 3, где $\text{R}^1=\text{H}$, и R^{10} представляют собой 3,4-дихлорбензил.



К раствору продукта стадии I (430 мг, 0,926 ммоль) в 10 мл DCE добавляли 1,3,5-триоксан (194 мг, 2,154 ммоль), уксусный ангидрид (89 мкл, 0,942 ммоль) и метансульфокислоту (383 мкл, 5,906 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин смесь экстрагировали 1 М NaHCO_3 и CH_2Cl_2 .

Органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/АсОEt градиент), получая заявленное в заголовке соединение для данной стадии (177 мг, 40%) в виде белого твердого остатка. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,70-0,76 (м, 1H), 0,78-0,83 (м, 1H), 1,11-1,28 (м, 3H), 1,40-1,47 (м, 1H), 1,63-1,93 (м, 7H), 2,21-2,26 (м, 1H), 3,26-3,34 (м, 2H), 3,88-3,99 (м, 3H), 4,16 (д, $J=15,3$ Гц, 1H), 4,63 (дд, $J_1=15,3$ Гц, $J_2=1,8$ Гц, 1H), 6,82 (дд, $J_1=8,0$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 6,90 (дд, $J_1=8,2$ Гц, $J_2=2,1$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J_1=7,3$ Гц, $J_2=1,3$ Гц, 1H), 7,07-7,11 (м, 2H), 7,30 (д, $J=8,2$ Гц, 1H).

Стадия К. Получение 2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклобутан-1,6'-циклопропан-7',1"-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 108).

К раствору продукта стадии J (171 мг, 0,359 ммоль) в 2 мл толуола добавляли 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (2 мл, 6,15 ммоль). После перемешивания при 80°C (масляная баня) в течение 7 ч смесь разбавляли дополнительным толуолом, охлаждали в бане со льдом и гасили медленным добавлением 2 М NH_4Cl . Смесь экстрагировали 1 М NaOH и CH_2Cl_2 . Органические фазы концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ градиент+0,1% TFA), получая заявленное в заголовке соединение для данного примера 1.21 (80,3 мг, 61%). LCMS $m/z=254,4$ $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0,60-0,65 (м, 1H), 0,78-0,84 (м, 1H), 1,18-1,26 (м, 2H), 1,48-1,56 (м, 1H), 1,64-1,78 (м, 5H), 1,87-2,09 (м, 3H), 2,40-2,45 (м, 1H), 3,41-3,58 (м, 3H), 4,24 (дд, $J_1=14,0$ Гц, $J_2=1,2$ Гц, 1H), 4,34 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 6,93-6,97 (м, 1H), 7,12-7,16 (м, 2H).

Пример 1.22. Получение 8-метокси-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина (соединение 126).

Стадия А. Получение 2-(5-метокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрила.

К суспензии гидроксида натрия (0,908 г, 22,70 ммоль) в безводном THF (15 мл) в атмосфере N_2 добавляли по каплям диэтил (цианометил)фосфонат (4,021 г, 22,70 ммоль). Смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Добавляли раствор 5-метокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (2,0 г, 11,35 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали H_2O . Органический экстракт очищали колоночной хроматографией (0-80% EtOAc/гексан), получая заявленное в заголовке соединение. LCMS $m/z=200,2$ $[\text{M}+1]^+$.

Стадия В. Получение 2-(5-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этанамин.

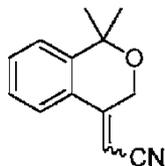
К суспензии никеля Ренея 2800 (1,2 г, 20,45 ммоль), промытого 3 раза метанолом, добавляли MeOH (15 мл), (E)-2-(5-метокси-3,4-дигидронафталин-1(2H)-илиден)ацетонитрил (0,5 г, 2,509 ммоль) и 7 М аммиак в метаноле (7,170 мл, 50,19 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 80 PSI H_2 при 23°C в течение 72 ч. Смесь фильтровали через целит и промывали MeOH. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ, получая заявленное в заголовке соединение (248 мг). LCMS $m/z=206,2$ $[\text{M}+1]^+$; ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,64-1,79 (м, 2H), 1,79-1,88 (м, 2H), 1,88-2,07 (м, 2H), 2,52-2,73 (м, 2H), 2,84-2,93 (м, 1H), 2,94-3,07 (м, 2H), 6,72 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,09 (т, $J=7,9$ Гц, 1H).

Стадия С. Получение 8-метокси-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепина.

К раствору соли трифторуксусной кислоты и 2-(5-метокси-1,2,3,4-тетрагидронафталин-1-ил)этанамин (47 мг, 0,147 ммоль) и формальдегида (5,303 мг, 0,177 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли TFA (13,53 мкл, 0,177 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали. Остаток очищали ВЭЖХ, получая заявленное в заголовке соединение (3,4 мг). LCMS $m/z=218,4$ $[M+1]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 1,67-1,78 (м, 3H), 1,80-2,07 (м, 3H), 2,52-2,63 (м, 1H), 2,64-2,74 (м, 1H), 3,19-3,27 (м, 1H), 3,35-3,46 (м, 2H), 4,18 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,17 (т, $J=8,3$ Гц, 1H).

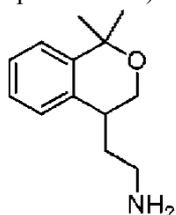
Пример 1.23. Получение 2,2,2-трифторацетата 1,1-диметил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-1H-изохромен[5,4-сd]азепина (соединение 139).

Стадия А. Получение 2-(1,1-диметилизохроман-4-илиден)ацетонитрила.



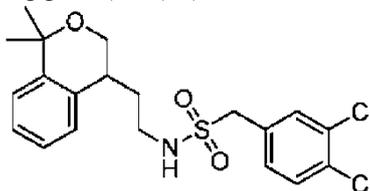
К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (0,545 г, 13,62 ммоль) в THF (20 мл) медленно добавляли раствор диэтил (цианометил)фосфоната (2,203 мл, 13,62 ммоль) в THF (40 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин добавляли раствор 1,1-диметилизохроман-4-она (1 г, 5,675 ммоль) в THF (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали AcOEt и водой. Органическую фазу сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/AcOEt градиент), получая 2-(1,1-диметилизохроман-4-илиден)ацетонитрил (871,5 мг, 77%) (E:Z=57:43). LCMS $m/z=200,2$ $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,56 (д, $J=3,28$ Гц, 6H), 4,41 (д, $J=1,16$ Гц, 1,12H), 4,80 (д, $J=1,64$ Гц, 0,88H), 5,29 (м, 0,57H), 5,77 (м, 0,43H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,26-7,30 (м, 0,43H), 7,32-7,36 (м, 0,57H), 7,40-7,46 (м, 1H), 7,57 (м, 1,06 Гц, 0,43H), 8,37 (м, 0,57H).

Стадия В. Получение 2-(1,1-диметилизохроман-4-ил)этанамин.



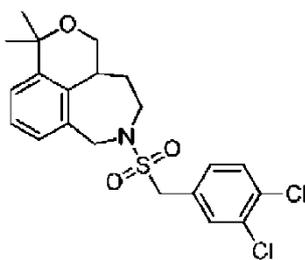
К неопределенному количеству никеля Ренея (суспензия в воде; промывали три раза MeOH) добавляли раствор 2-(1,1-диметилизохроман-4-илиден)ацетонитрила (871 мг, 4,371 ммоль) в MeOH (приблизительно 95 мл) и 7 М аммиаке в MeOH (2 мл, 14,00 ммоль). Смесь встряхивали на встряхивателе Парра при давлении водорода приблизительно 60 PSI в течение 5 дней. Никель Ренея отфильтровывали через целит, промывали дополнительным MeOH, концентрировали и сушили при высоком вакууме. Остаток очищали ВЭЖХ (CH_3CN/H_2O градиент+0,1% TFA), получая 2-(1,1-диметилизохроман-4-ил)этанамин (448,6 мг, 50%). LCMS $m/z=205,6$ $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,52 (д, $J=12,8$ Гц, 6H), 2,15-2,22 (м, 2H), 2,71 (уш с, 1H), 2,89-2,92 (м, 1H), 2,97 (уш с, 1H), 3,06 (уш с, 2H), 3,86 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=3,5, 12,5$ Гц, 1H), 7,06-7,12 (м, 2H), 7,17-7,25 (м, 2H).

Стадия С. Получение 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(1,1-диметилизохроман-4-ил)этил)метансульфамида.



К охлажденному на льду раствору 2,2,2-трифторацетата 2-(1,1-диметилизохроман-4-ил)этанамин (448 мг, 1,403 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,733 мл, 4,209 ммоль) в CH_2Cl_2 (14 мл) медленно добавляли шприцевым насосом раствор (3,4-дихлорфенил) метансульфонилхлорида (0,546 г, 2,104 ммоль), растворенного в CH_2Cl_2 (6 мл) (в течение приблизительно 15 мин). После перемешивания при 0°C в течение 0,5 часа смесь экстрагировали водой и CH_2Cl_2 . Органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO_2 , гексан/AcOEt градиент), получая 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(1,1-диметилизохроман-4-ил)этил)метансульфамид (460,28 мг, 77%). LCMS $m/z=428,0$ $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 1,48 (д, $J=3,92$ Гц, 6H), 1,91-2,04 (м, 2H), 2,72-2,75 (м, 1H), 2,92-2,99 (м, 1H), 3,03-3,09 (м, 1H), 3,81 (дд, $J=12,04, 1,28$ Гц, 1H), 4,00 (дд, $J=12,0, 3,36$ Гц, 1H), 4,14 (с, 2H), 4,95-4,98 (м, 1H), 7,03 (дд, $J=7,38, 1,62$ Гц, 1H), 7,08-7,11 (м, 1H), 7,15-7,23 (м, 3H), 7,43 (д, $J=8,24$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=2,04$ Гц, 1H).

Стадия D. Получение 6-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,1-диметил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-1Н-изохромено[5,4-сd]азепина.



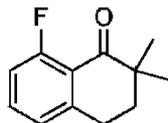
К раствору 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(1,1-диметилизохроман-4-ил)этил)метансульфамида (230 мг, 0,537 ммоль) в DCE (6 мл) добавляли 1,3,5-триоксан (0,120 г, 1,334 ммоль), уксусный ангидрид (51,06 мкл, 0,540 ммоль) и метансульфокилоту (0,220 мл, 3,395 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин LCMS показала небольшое количество образовавшегося продукта с основным количеством оставшегося исходного соединения. Реакционную смесь продолжали перемешивать при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Согласно LCMS реакция не завершилась. Смесь экстрагировали 1 М NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 6-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,1-диметил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-1Н-изохромено[5,4-сd]азепин (118,5 мг, 50%). LCMS m/z=440,5 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,50 (д, J=5,48 Гц, 6H), 1,62-1,80 (м, 2H), 3,00-3,06 (м, 1H), 3,35-3,42 (м, 1H), 3,70 (дд, J=12,00, 4,08 Гц, 1H), 3,74-3,79 (м, 1H), 4,03-4,08 (м, 2H), 4,23 (д, J=13,85 Гц, 1H), 4,37 (д, J=15,16 Гц, 1H), 4,46-4,50 (м, 1H), 7,02 (дд, J=8,66, 4,44 Гц, 1H), 7,14-7,18 (м, 3H), 7,44 (д, J=8,28 Гц, 1H), 7,46 (д, J=2,00 Гц, 1H).

Стадия E. Получение 2,2,2-трифторацетата 1,1-диметил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-1Н-изохромено[5,4-сd]азепина (соединение 139 в виде соли TFA).

К раствору 6-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-1,1-диметил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-1Н-изохромено[5,4-сd]азепина (118 мг, 0,268 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (1,569 мл, 4,823 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C. Через 3 ч добавляли дополнительный 60% гидрид бис(2-метоксиэтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (1,5 мл) и продолжали перемешивание при 80°C. Через 3 ч смесь разбавляли толуолом (приблизительно 10 мл), охлаждали в бане со льдом и водой и гасили добавлением по каплям 1 М NH₄Cl. После перемешивания в течение 0,5 ч добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,322 г, 1,474 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч смесь экстрагировали 1 М NaOH и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент, получая трет-бутил 1,1-диметил-3,3а,4,5-тетрагидро-1Н-изохромено[5,4-сd]азепин-6(7H)-карбоксилат. Трет-бутил 1,1-диметил-3,3а,4,5-тетрагидро-1Н-изохромено[5,4-сd]азепин-6(7H)-карбоксилат растворяли в CH₂Cl₂ (3 мл), охлаждали в бане со льдом и водой и добавляли TFA (0,616 мл, 8,038 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1,5 ч смесь концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1% TFA), получая 2,2,2-трифторацетат 1,1-диметил-3,3а,4,5,6,7-гексагидро-1Н-изохромено[5,4-сd]азепина (22,3 мг, 25%). LCMS m/z=218,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 1,52 (д, J=8,00 Гц, 6H), 1,93-2,07 (м, 2H), 3,11-3,16 (м, 1H), 3,43-3,52 (м, 2H), 3,76 (дд, J=12,14, 3,70 Гц, 1H), 4,13 (дд, J=12,12, 4,72 Гц, 1H), 4,29 (д, J=14,2 Гц, 1H), 4,50 (д, J=14,2 Гц, 1H), 7,23-7,32 (м, 3H).

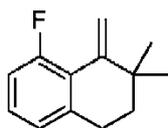
Пример 1.24. Получение 2,2,2-трифторацетата 8'-фтор-6',6'-диметил-2',3',4',4а',5',6'-гексагидро-1'Н-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-сd]азепина] (соединение 119).

Стадия A. Получение 8-фтор-2,2-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она.



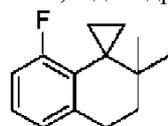
К суспензии 60% дисперсии гидрида натрия (0,82 г, 20,5 ммоль) в THF (28 мл) добавляли раствор 8-фтор-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (1,53 г, 9,3 ммоль) в THF (14 мл) (в течение приблизительно 5 мин). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин добавляли йодметан (1,16 мл, 18,6 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 50 мин смесь экстрагировали водой и АсОEt. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 8-фтор-2,2-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-он (1,3003 г, 73%). LCMS m/z=192,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,22 (с, 6H), 1,96 (т, J=12,8 Гц, 2H), 2,99 (т, J=6,4 Гц, 2H), 6,93-7,01 (м, 2H), 7,39 (тд, J=15,9, 5,12 Гц, 1H).

Стадия B. Получение 8-фтор-2,2-диметил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталина.



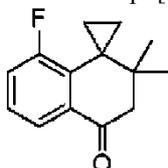
К суспензии бромида метилтрифенилфосфония (4,107 г, 11,50 ммоль) в толуоле (25 мл) добавляли 1М 2-метилпропан-2-олят калия в THF (20,29 мл, 20,29 ммоль). После перемешивания при 110°C в течение 40 мин добавляли раствор 8-фтор-2,2-диметил-3,4-дигидронафталин-1(2H)-она (1,3 г, 6,763 ммоль) в толуоле (5 мл). Смесь перемешивали при 110°C в течение 20 мин, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан), получая 8-фтор-2,2-диметил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталин (429 мг, 33%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1,15 (с, 6H), 1,67 (т, J=13,48 Гц, 2H), 2,87 (т, J=6,74 Гц, 2H), 5,38-5,39 (м, 1H), 5,70 (д, J=1,64 Гц, 1H), 6,86-6,91 (м, 2H), 7,05-7,10 (м, 1H).

Стадия С. Получение 8'-фтор-2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталина].



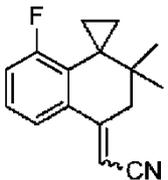
К охлажденному на льду раствору 8-фтор-2,2-диметил-1-метил-1,2,3,4-тетрагидронафталина (429 мг, 2,255 ммоль) и хлоридметана (0,982 мл, 13,53 ммоль) в дихлорэтано (15 мл) добавляли 1 М диэтилцинк в гексане (11,27 мл, 11,27 ммоль) в течение приблизительно 10 мин. Смесь нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, суспензию гасили добавлением 2 М NH₄Cl и экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 8'-фтор-2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин] (382,93 мг, 83%). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,827 (с, 6H), 0,85-0,88 (м, 2H), 1,32 (кв, J=10,96, 1,68 Гц, 2H), 1,65 (т, J=13,52 Гц, 2H), 2,88 (т, J=6,78 Гц, 2H), 6,70-6,75 (м, 1H), 6,85-6,87 (м, 1H), 6,94-6,99 (м, 1H).

Стадия D. Получение 8'-фтор-2',2'-диметил-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-она.



К раствору 8'-фтор-2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталина] (447 мг, 2,188 ммоль) в DCE (17 мл) добавляли бикарбонат натрия (0,121 г, 1,435 ммоль), Rh₂(cap)₄ (14,32 мг, 21,88 мкмоль) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (2,514 мл, 13,82 ммоль). После перемешивания при 40°C в течение 3 ч добавляли дополнительные Rh₂(cap)₄ (14,32 мг) и 5,5 М 2-гидроперокси-2-метилпропан в декане (1,3 мл, 7,15 ммоль). После перемешивания при 40°C в течение ночи, смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 8'-фтор-2',2'-диметил-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-он (440,19 мг, 92%). LCMS m/z=219,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2,05-2,12 (с, 6H), 3,79 (т, J=6,4 Гц, 2H), 4,13 (т, J=6,4 Гц, 2H).

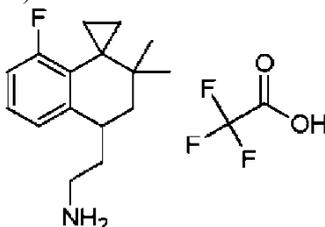
Стадия E. Получение 2-(8'-фтор-2',2'-диметил-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-илиден)ацетонитрила.



К суспензии 60% дисперсии гидроксида натрия (0,194 г, 4,838 ммоль) в 20 мл THF медленно добавляли раствор диэтил (цианометил)фосфоната (0,783 мл, 4,838 ммоль) в 30 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин добавляли раствор 8'-фтор-2',2'-диметил-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-она (440 мг, 2,016 ммоль) в 15 мл THF. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи смесь экстрагировали АсОEt и водой. Органическую фазу сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/АсОEt градиент), получая 2-(8'-фтор-2',2'-диметил-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-илиден)ацетонитрил (445,2 мг, 75%), (E:Z=60:40). LCMS m/z=242,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,85 (с, 3H), 0,88 (с, 3H), 0,93-1,00 (м, 2H), 1,44-1,50 (м, 2H), 2,44 (д, J=Гц, 0,82H),

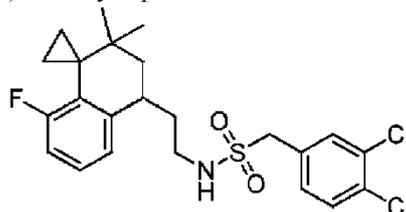
2,75 (д, J=Гц, 1,18H), 5,25-5,27 (м, 0,4H), 5,76-5,77 (м, 0,6H), 6,96-7,04 (м, 1H), 7,11(м, 0,6H), 7,18 (м, 0,4H), 7,33 (дд, J=7,9, 1,1 Гц, 0,6H), 8,01 (дд, J=7,9, 0,8 Гц, 0,4H).

Стадия F. Получение 2,2,2-трифторацетата 2-(8'-фтор-2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этанамин.



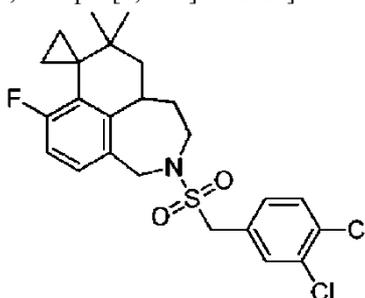
К смеси 2-(8'-фтор-2',2'-диметил-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'(3'H)-илиден)ацетонитрила (445 мг, 1,501 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (II) (1,179 г, 4,954 ммоль) в MeOH (27 мл) добавляли небольшими порциями тетрагидроборат натрия (1,840 г, 48,64 ммоль) в течение 2 ч. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,754 г, 3,453 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали CH₂Cl₂/водой. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая трет-бутил (2-(8'-фтор-2'-метил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)карбамат. трет-Бутил (2-(8'-фтор-2'-метил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)карбамат растворяли в CH₂Cl₂, добавляли TFA (3,449 мл, 45,03 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь концентрировали и очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1% TFA), получая 2,2,2-трифторацетат 2-(8'-фтор-2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этанамин (471,76 мг, 87%). LCMS m/z=248,4 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 0,77 (с, 3H), 0,89 (с, 3H), 0,91-1,05 (м, 3H), 1,33-1,37 (м, 1H), 1,42 (дд, J=13,06, 11,06 Гц, 1H), 1,82 (дд, J=13,08, 6,56 Гц, 1H), 1,89-1,99 (м, 1H), 2,21-2,27 (м, 1H), 2,91-3,05 (м, 2H), 3,09-3,17 (м, 1H), 6,79-6,84 (м, 1H), 7,07-7,15 (м, 2H).

Стадия G. Получение 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(8'-фтор-2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамида.



К охлажденному на льду раствору 2,2,2-трифторацетата 2-(8'-фтор-2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этанамин (468 мг, 1,295 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (0,677 мл, 3,885 ммоль) в CH₂Cl₂ (12 мл) медленно добавляли шприцевым насосом раствор (3,4-дихлорфенил) метансульфонилхлорида (0,504 г, 1,943 ммоль), растворенного в CH₂Cl₂ (6 мл) (в течение приблизительно 15 мин). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч смесь экстрагировали водой и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(8'-фтор-2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфамид (228,68 мг, 38%). LCMS m/z=470,8 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,74 (с, 3H), 0,86 (с, 3H), 0,82-0,95 (м, 2H), 1,06-1,11 (м, 1H), 1,31-1,37 (м, 2H), 1,69 (дд, 1H), 1,73-1,82 (м, 1H), 2,05-2,13 (м, 1H), 2,97-3,15 (м, 3H), 4,10 (т, 1H), 4,19 (с, 2H), 6,79 (дд, 1H), 6,93 (д, 1H), 7,04-7,09 (м, 1H), 7,23-7,26 (м, 1H), 7,46 (д, 1H), 7,50 (д, 1H).

Стадия H. Получение 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-8'-фтор-6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина].



К раствору 1-(3,4-дихлорфенил)-N-(2-(8'-фтор-2',2'-диметил-3',4'-дигидро-2'H-спиро[циклопропан-

1,1'-нафталин]-4'-ил)этил)метансульфида (228 мг, 0,485 ммоль) в дихлорэтано (0,5 мл) добавляли 1,3,5-триоксан (0,118 г, 1,309 ммоль), уксусный ангидрид (46,09 мкл, 0,488 ммоль) и метансульфокислоту (0,195 мл, 3,005 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин смесь экстрагировали 1 М NaHCO₃ и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая

2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-8'-фтор-6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (220,2 мг, 82%). LCMS m/z=482,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0,70-0,77 (м, 1H), 0,722 (с, 3H), 0,863 (с, 3H), 0,95-1,00 (м, 1H), 1,19-1,14 (м, 1H), 1,22-1,32 (м, 1H), 1,50-1,56 (м, 1H), 1,63-1,78 (м, 3H), 3,16-3,23 (м, 1H), 3,24-3,31 (м, 1H), 3,82-3,87 (м, 1H), 3,96 (кв, J=4,8 Гц, 2H), 4,09-4,15 (м, 1H), 4,57 (дд, J=15,4, 1,76 Гц, 1H), 6,74 (дд, 13,7, 8,1 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=8,2, 5,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, 10,3, 6,2 Гц, 1H), 7,11 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,2 Гц, 1H).

Стадия I. Получение 2,2,2-трифторацетата 8'-фтор-6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (соединение 119 в виде соли TFA).

К раствору 2'-((3,4-дихлорбензил)сульфонил)-8'-фтор-6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (110 мг, 0,199 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли 60% гидрид бис(2-метоксизтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (1,163 мл, 3,575 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C. Через 3 ч добавляли дополнительный 60% гидрид бис(2-метоксизтокси)алюминия (III) натрия в толуоле (2,44 мл) и продолжали перемешивание при 80°C. Через 3 ч смесь разбавляли толуолом (10 мл), охлаждали в бане со льдом и водой и гасили добавлением по каплям 1 М NH₄Cl. После перемешивания в течение 0,5 ч добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,238 г, 1,092 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры. Через 1 ч смесь экстрагировали 1 М NaOH и CH₂Cl₂. Органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на системе biotage (SiO₂, гексан/AcOEt градиент), получая трет-бутил 8'-фтор-6',6'-диметил-4',4a',5',6'-тетрагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин]-2'(3'H)карбоксилат. трет-Бутил 8'-фтор-6',6'-диметил-4',4a',5',6'-тетрагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин]-2'(3'H)-карбоксилат растворяли в CH₂Cl₂ (3 мл), охлаждали в бане со льдом и водой, и добавляли TFA (0,456 мл, 5,958 ммоль). После перемешивания при 0°C в течение 1,5 ч смесь концентрировали и остаток очищали ВЭЖХ (CH₃CN/H₂O градиент+0,1% TFA), получая 2,2,2-трифторацетат 8'-фтор-6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепина] (40,48 мг, 55%) LCMS m/z=260,3 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 0,77 (с, 3H), 0,78-0,85 (м, 1H), 0,92 (с, 3H), 0,99-1,07 (м, 2H), 1,59-1,65 (м, 1H), 1,67-1,78 (м, 2H), 1,92 (дд, J=13,3, 7,3 Гц, 1H), 1,98-2,01 (м, 1H), 3,40-3,53 (м, 3H), 4,30 (кв, J=16,6 Гц, 2H), 6,86 (дд, J=13,9, 8,3 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=8,3, 5,0 Гц, 1H).

Пример 2. Получение стабильных клеточных линий.

Плазмидную ДНК, кодирующую требуемый рецептор, получали, применяя стандартные инструменты молекулярной биологии. Плазида обычно содержит сайт множественного клонирования, куда встраивают кодирующую последовательность для требуемого рецептора, промотор для управления экспрессии рецептора при введении в клетку-хозяина и последовательность гена резистентности, который обуславливает продуцирование клеткой-хозяином белка, который придает устойчивость к антибиотику. Общепринятый промотор представляет собой промотор цитомегаловируса (CMV), и общепринятый ген резистентности представляет собой нео ген, который придает устойчивость к неомицину. Плазмидную ДНК вводят в исходные клетки (общепринятая клеточная линия включает CHO-K1 и HEK293), применяя способы, такие как липофекция или электропорация. Затем клетки восстанавливают в культуре в течение 1-2 дней. На данный момент агент для селекции (например, неомицин, если плазида для экспрессии содержала нео ген) добавляют к среде для клеточной культуры при концентрации, достаточной для уничтожения клеток, которые не захватывали плазмидную ДНК и, следовательно, не становились устойчивыми к неомицину.

Поскольку транзистентная трансфекция представляет собой эффективный способ введения плазмидной ДНК в клетки, многие клетки в культуре первоначально проявляли устойчивость к неомицину. В течение нескольких клеточных делений экспрессия белков, кодируемых плазмидой, обычно терялась, и большинство клеток, в конце концов, уничтожалось антибиотиком. Однако в небольшом количестве клеток плазмидная ДНК может стать случайно интегрированной в хромосомную ДНК. Если плазмидная ДНК становится интегрированной способом, который обеспечивает непрерывную экспрессию нео гена, данные клетки становятся постоянно устойчивыми к неомицину. Обычно после выращивания трансфицированных клеток в течение двух недель большая часть оставшихся клеток представляет собой клетки, которые интегрировали плазмиду данным способом.

Полученный в результате стабильный набор клеток является высоко гетерогенным и может экспрессировать крайне различные концентрации рецептора (или вообще не экспрессировать рецептор). Тогда как данные типы клеточных популяций могут обеспечивать функциональные ответы при стимулировании подходящими агонистами к требуемому рецептору, они обычно являются непригодными для тщательных фармакологических исследований ввиду эффектов рецепторного резерва, вызванных высокими уровнями экспрессии.

Следовательно, клонированные клеточные линии получают из данной клеточной популяции. Клетки помещают в многолуночные планшеты при плотности одна клетка на лунку. После нанесения клеток на планшет, планшеты осматривают и лунки, содержащие более одной клетки, устраняют. Затем клетки выращивают в течение определенного периода времени и клетки, которые продолжают делиться в присутствии неомицина, в конце концов переносят в большие сосуды для культивирования до получения достаточного количества клеток для исследования.

Оценка клеток

Многие способы можно применять для оценки клеток. Характеризация в функциональных анализах может выявить, что некоторые клетки преувеличивают активности и эффективности агонистов, вероятно, указывая на наличие рецепторного резерва. Получение клеточных мембран для оценки в анализе на связывание радиоактивного лиганда обеспечивает количественное определение плотности рецепторов на мембране. Оценка плотности рецепторов на поверхности клеток можно также проводить проточной цитометрией, применяя антитела к рецептору или эпителию метку, которая может быть интегрирована в рецептор, обычно на N-конце для GPCR. Способ проточной цитометрии позволяет определить, экспрессирует ли клонированная клеточная популяция рецептор гомогенным способом (как ожидается), и количественно определить относительные уровни экспрессии между каждой популяцией клонированных клеток. Однако она не дает абсолютную степень экспрессии рецептора.

Если предполагается, что клеточная линия не проявляет эффекты рецепторного резерва, экспрессия рецептора должна быть низкой (относительно других оцениваемых клонов) и гомогенной (если оценка с помощью проточной цитометрии является возможной). В функциональных анализах подходящий клон будет давать агонистические активности, которые будут меньшими чем для других клонов (то есть большие величины EC_{50}). Если имеются частичные агонисты, отсутствие рецепторного резерва будет отражаться низкой эффективностью относительно полных агонистов, тогда как клетки с большими уровнями экспрессии рецептора будут увеличивать активности частичных агонистов. В клетках, экспрессирующих высокие уровни рецепторов, частичные агонисты могут более не проявлять активности, меньшие, чем у полных агонистов.

Если присутствуют агенты, которые необратимо связываются с или ковалентно взаимодействуют с требуемым рецептором, обработка клеточных линий, которые не обладают рецепторным резервом, должна снижать плотность имеющихся рецепторов, измеренную связыванием радиолиганда, и может снижать величину функционального ответа на агонисты. Однако снижение плотности рецепторов должно происходить без стимулирования снижения агонистических активностей или эффективности частичных агонистов.

Пример 3. Получение мембран для анализов на связывание радиолиганда.

Для соединений табл. А применяли следующий способ. НЕК293 клетки, стабильно экспрессирующие рекомбинантные 5-HT₂ рецепторы, собирали, суспендировали в охлажденном на льду фосфатно-солевом буферном растворе pH 7,4 (PBS) и затем центрифугировали при 48000 g в течение 20 мин при 4°C. Затем полученную в результате клеточную массу повторно суспендировали в буфере для промывки, содержащем 20 mM HEPES, pH 7,4 и 0,1 mM EDTA, гомогенизировали на льду, применяя Brinkman Polytron, и центрифугировали (48000 g в течение 20 мин при 4°C). Затем осадок повторно суспендировали в 20 mM HEPES, pH 7,4, гомогенизировали на льду и центрифугировали (48000 g в течение 20 мин при 4°C). Неочищенный мембранный осадок хранили при -80°C до применения для анализов на связывание радиолиганда.

Пример 4. Анализ на связывание радиолиганда.

Для соединений табл. А применяли следующий способ. Анализы на связывание радиолиганда проводили, применяя имеющийся в продаже агонист 5-HT₂ рецептора [¹²⁵I]DOI в качестве радиолиганда, и неспецифическое связывание определяли в присутствии немеченного DOI при концентрации насыщения 10 мкМ. В конкурентных экспериментах применяли НЕК293 клеточные мембраны, экспрессирующие 5-HT₂ рецептор, полученные, как описано в примере 3 (15-25 мкг мембранного белка/лунка), и радиолиганд при конечных концентрациях для анализа 0,4-0,6 нМ. Эксперименты включали добавление 95 мкл буфера для анализа (20 mM HEPES, pH 7,4, 10 mM MgCl₂), 50 мкл мембран, 50 мкл исходного раствора радиолиганда и 5 мкл испытуемого соединения, разбавленного в буфере для анализа, в 96-луночные титрационные микропланшеты, которые затем выдерживали в течение 1 ч при комнатной температуре. Продолжительности выдерживания в анализе определялись быстрым фильтрованием через PerkinElmer F/C пластинки для фильтрования при пониженном давлении, применяя 96-луночное устройство для фильтрования Packard, с последующей промывкой три раза охлажденным на льду буфером для анализа. Затем планшеты сушили при 45°C в течение минимум 2 ч. Наконец, 25 мкл BetaScint™ сцинтилляционного коктейля добавляли к каждой лунке и планшеты считали в Packard TopCount® сцинтилляционном счетчике. В каждом конкурентном исследовании испытуемые соединения дозировали при десяти концентрациях с тройным определением при каждой испытуемой концентрации.

Наблюдаемые K_i величины связывания DOI для нескольких соединений табл. А при 5-HT_{2C}, 5-HT_{2B} и 5-HT_{2A} рецепторах перечислены в табл. В.

Таблица В

Номер соединения	DOI связывающая Ki		
	2С	2А	2В
102	10,3	236	255
2 ^{ой} элюирующийся энантиомер в примере 1.2	3,85	104	130
106	105	244	125
2 ^{ой} элюирующийся энантиомер в примере 1.14	29,6	427	647
121	27,6	423	634
130	1,96	34,4	75,7
2 ^{ой} элюирующийся энантиомер в примере 1.1	0,708	20,9	53,3
135	69,6	458	395

Соединения табл. А, которые испытывали, имели связывающие DOI Ki величины, находящиеся в диапазоне от приблизительно 0,71 нМ до приблизительно 105 нМ в данном анализе.

Пример 5. Анализы на накопление ИФ.

НЕК293 клетки, экспрессирующие рекомбинантные 5-HT₂ рецепторы, добавляли к стерильным покрытым поли-D-лизином 96-луночным титрационным микропланшетам (35000 клеток/луночка) и метили 0,6 мКи/луночка [³H]инозитом в DMEM без миоинозита в течение 18 ч. Невключенный [³H]инозит удаляли отсасыванием и помещали в свежую DMEM без миоинозита, дополненную LiCl (10 mM конечная) и паргилином (10 мкМ конечная). Затем добавляли последовательно разбавленные испытуемые соединения и выдерживание осуществляли в течение 2 ч при 37°C. Затем выдерживание прекращали лизированием клеток добавлением охлажденной на льду 0,1 М муравьиной кислоты, с последующим замораживанием до -80°C. После размораживания суммарные [³H]инозитфосфаты отделяли от [³H]инозита, применяя AG1-X8 ионообменную смолу (Bio-Rad), и [³H]инозитфосфаты измеряли сцинтилляционным измерением, применяя Perkin Elmer TopCount® сцинтилляционный счетчик. Все определения EC₅₀ проводили, применяя 10 различных концентраций, и тройное определение осуществляли для каждой испытуемой концентрации. Наблюдаемые EC₅₀ величины накопления ИФ для нескольких соединений табл. А при 5-HT₂ рецепторах перечислены в табл. С.

Таблица С

Номер соединения	EC ₅₀ накопления ИФ (нМ)		
	2С	2А	2В
101	2040	>	>
1 ^{ый} элюирующийся энантиомер в примере 1.8	>	>	>
	100000	100000	100000
119	391	>	>
121	222	>	>
1 ^{ый} элюирующийся энантиомер в примере 1.9	4860	>	>
		100000	100000
128	108	>	284
130	5,21	465	967
131	83,5	>	>
2 ^{ой} элюирующийся энантиомер в примере 1.1	7,6	12400	1600

Соединения табл. А, которые испытывали, имели EC₅₀ величины накопления ИФ при 5-HT_{2С} рецепторе, находящиеся в диапазоне от приблизительно 5,2 нМ до приблизительно 44 мкМ (за исключением 1^{ого} элюирующегося энантиомера в примере 1.8 в табл. С) в данном анализе.

Пример 6. Эффекты соединений на потребление пищи мужскими особями крыс Спрега-Доули.

Мужских особей крыс линии Спраг Доули (225-300 г) помещали по три в каждую клетку при контроле температуры и влажности (12 ч:12 ч цикл день:ночь, включение света в 06:00). В 16:00 в день перед испытанием крыс помещали в новые клетки и удаляли пищу. В день испытания крыс помещали в индивидуальные клетки с решетчатым полом в 10:00 без доступа к пище. В 11:30 крысам (n=8) вводили или плацебо (20% гидроксипропил-β-циклодекстрин) или испытуемое соединение пероральным

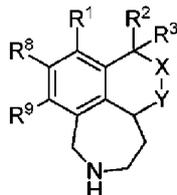
зондовым введением (РО, 1 мл/кг, с количеством 2 или 10 мг/кг испытуемого соединения) за 30 мин перед предоставлением пищи. Потребления пищи измеряли через 60 мин после введения лекарственного средства (30 мин после предоставления пищи).

Как показано на фиг. 1, суммарное потребление пищи значительно снижалось относительно плацебо через 1 ч после введения 2-го элюирующегося энантиомера примера 1.1 при 2, 5 и 10 мг/кг.

Другие применения описанных способов будут понятны специалистам в данной области техники на основе, среди прочего, рассмотрения данного патентного документа.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы А и его фармацевтически приемлемые соли



Формула А,

где

R^1 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, O- C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_6 -циклоалкила;

каждый R^2 и R^3 представляет собой H; или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-6-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо;

X представляет собой O или $C(R^4R^5)$;

Y представляет собой $C(R^6R^7)$;

каждый R^4 и R^5 представляет собой H; или R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо;

или каждый R^2 и R^3 представляет собой H; или R^3 и R^4 , взятые вместе с атомами углерода, соединяющими их, образуют 5-6-членное карбоциклическое кольцо;

каждый R^6 и R^7 представляет собой H; и

каждый R^8 и R^9 представляет собой H.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

3. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой H, метил, этил, фтор, хлор, бром, метокси или циклопропил.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где каждый R^2 и R^3 независимо представляет собой H; когда R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

5. Соединение по любому из пп.1, 2, где R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-6-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

6. Соединение по п.5, где R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

7. Соединение по любому из пп.1-6, где X представляет собой CR^4R^5 и каждый R^4 и R^5 представляет собой H.

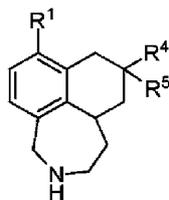
8. Соединение по любому из пп.1-6, где X представляет собой CR^4R^5 , и R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

9. Соединение по п.8, где R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

10. Соединение по п.1, где X представляет собой CR^4R^5 , R^2 и R^3 каждый представляет собой H, и R^4 и R^5 , взятые вместе с атомами углерода, соединяющими их, образуют 5-6-членное карбоциклическое кольцо.

11. Соединение по п.1, где X представляет собой CR^4R^5 , каждый R^2 и R^3 представляет собой H, и R^4 и R^5 , взятые вместе с атомами углерода, соединяющими их, образуют 5-членное карбоциклическое кольцо.

12. Соединение по п.1, где соединение формулы А представляет собой соединение формулы Ia и его фармацевтически приемлемые соли



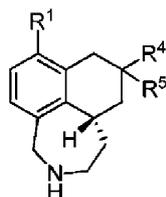
Формула Ia,

где

R^1 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, O- C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_8 -циклоалкила;

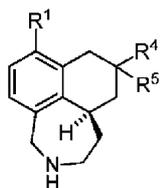
R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

13. Соединение по п.12, где соединение формулы Ia представляет собой соединение формулы Ia-i и его фармацевтически приемлемые соли



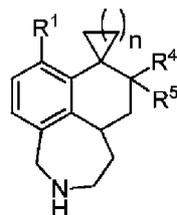
Формула Ia-i.

14. Соединение по п.12, где соединение формулы Ia представляет собой соединение формулы Ia-ii и его фармацевтически приемлемые соли



Формула Ia-ii.

15. Соединение по п.1, где соединение формулы A представляет собой соединение формулы Ib и его фармацевтически приемлемые соли



Формула Ib,

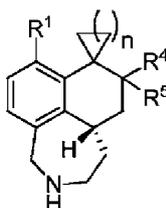
где

R^1 выбран из H, C_1 - C_6 -алкила, галогена, O- C_1 - C_6 -алкила и C_3 - C_8 -циклоалкила;

каждый из R^4 и R^5 представляет собой H; или R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-5-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо;

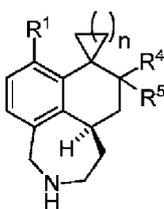
n равен 1, 2, 3 или 4.

16. Соединение по п.15, где соединение формулы Ib представляет собой соединение формулы Ib-i и его фармацевтически приемлемые соли



Формула Ib-i.

17. Соединение по п.15, где соединение формулы Ib представляет собой соединение формулы Ib-ii и его фармацевтически приемлемые соли



Формула Ib-ii.

18. Соединение по любому из пп.12-17, где R^1 представляет собой H, метил, этил, фтор, хлор, бром, метокси или циклопропил.

19. Соединение по любому из пп.15-17, где каждый из R^4 и R^5 представляет собой H.

20. Соединение по любому из пп.12-17, где R^4 и R^5 , взятые вместе с атомом углерода, соединяющим их, образуют 3-членное спироциклическое карбоциклическое кольцо.

21. Соединение по п.15, 16 или 17, где n равен 1.

22. Соединение по п.1, где X представляет собой O, Y представляет собой $C(R^6R^7)$.

23. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

8'-этил-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 101);

6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 102);

(S)-6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 103);

(R)-6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 104);

8'-фтор-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 105);

8-бром-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (соединение 106);

1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (соединение 107);

2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклобутан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 108);

8-бром-7,7-диметил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (соединение 109);

(S)-7,7-диметил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (соединение 110);

8-хлор-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (соединение 111);

(R)-7',7'-диметил-2',3',4',4a',5',7'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,6'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 112);

(R)-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 113);

(S)-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 114);

(S)-7',7'-диметил-2',3',4',4a',5',7'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,6'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 115);

8'-метил-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 116);

2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклогексан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 117);

(7aR)-5,6,7,7a,8,8a,9,10,11,11a-декагидро-4H-циклопента[5,6]нафто[1,8-cd]азепин (соединение 118);

8'-фтор-6',6'-диметил-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 119);

7-циклопропил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (соединение 120);

7',7'-диметил-2',3',4',4a',5',7'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,6'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 121);

(R)-7,7-диметил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (соединение 122);

(S)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 123);

(S)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 124);

(R)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 125);

8-метокси-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (соединение 126);

8-циклопропил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (соединение 127);

2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 128);

2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопентан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 129);

2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 130);

2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклобутан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 131);
(7aS)-5,6,7,7a,8,8a,9,10,11,11a-декагидро-4H-циклопента[5,6]нафто[1,8-cd]азепин (соединение 132);
(R)-8'-фтор-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 133);
(S)-8'-фтор-2',3',4',4a',5'-пентагидро-1'H-диспиро[циклопропан-1,6'-циклопропан-7',1''-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 134);
7,7-диметил-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (соединение 135);
(R)-2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопропан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 136);
2',3',4',4a',5',6'-гексагидро-1'H-спиро[циклопентан-1,7'-нафто[1,8-cd]азепин] (соединение 137);
8-фтор-1,2,3,4,4a,5,6,7-октагидронафто[1,8-cd]азепин (соединение 138);
1,1-диметил-3,3a,4,5,6,7-гексагидро-1H-изохромено[5,4-cd]азепин (соединение 139);
5,6,7,7a,8,8a,9,10,11,11a-декагидро-4H-циклопента[5,6]нафто[1,8-cd]азепин (соединение 140)
и их фармацевтически приемлемых солей.

24. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-23 и фармацевтически приемлемый носитель.

25. Способ снижения потребления пищи нуждающимся в этом индивидом, включающий введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или композиции по п.24.

26. Способ стимулирования ощущения насыщения у нуждающегося в этом индивида, включающий введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или композиции по п.24.

27. Способ лечения ожирения у нуждающегося в этом индивида, включающий введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или композиции по п.24.

28. Способ коррекции веса у нуждающегося в этом индивида, включающий введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или композиции по п.24.

29. Способ по любому из пп.25-28, где указанный индивид представляет собой пациента с ожирением с первоначальным индексом массы тела ≥ 30 кг/м².

30. Способ по любому из пп.25-28, где указанный индивид представляет собой пациента с избыточным весом с первоначальным индексом массы тела ≥ 27 кг/м² в присутствии по меньшей мере одного сопутствующего заболевания, связанного с весом.

31. Способ по п.30, где указанное заболевание, связанное с весом, выбрано из гипертензии, дислипидемии, сердечно-сосудистого заболевания, нарушения толерантности к глюкозе и апноэ во время сна.

32. Способ лечения диабета 2 типа у нуждающегося в этом индивида, включающий введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или композиции по п.24.

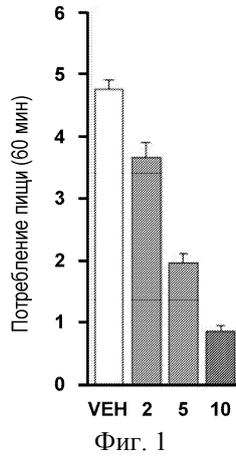
33. Способ лечения наркотической и алкогольной зависимости у нуждающегося в этом индивида, включающий введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или композиции по п.24.

34. Способ лечения судорожного расстройства у нуждающегося в этом индивида, включающий введение указанному индивиду терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-23 или композиции по п.24, где указанное судорожное расстройство представляет собой эпилепсию или синдром Драве.

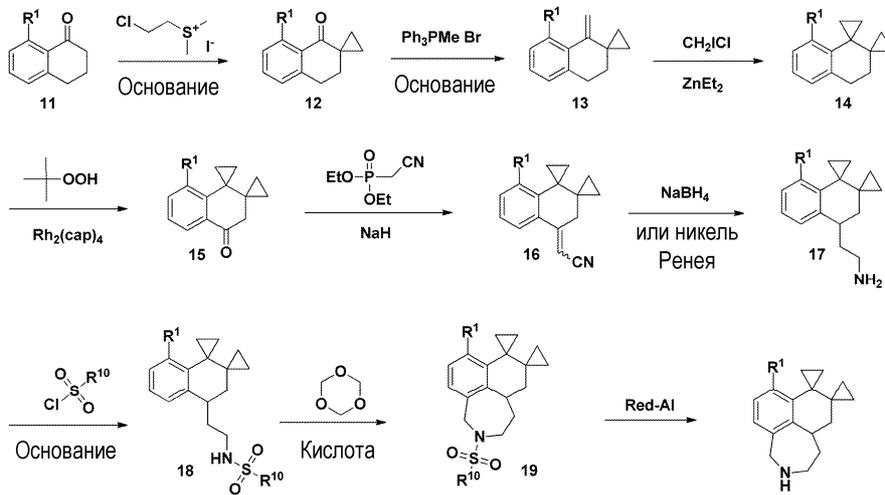
35. Применение соединения по любому из пп.1-23 для лечения тела человека или животного терапией.

36. Способ получения фармацевтической композиции по п.24, отличающийся тем, что смешивают соединение формулы А по любому из пп.1-23 и фармацевтически приемлемый носитель.

График суммарного потребления пицци для 2ого элюирующегося энантиомера,
как описано в примере 1.1

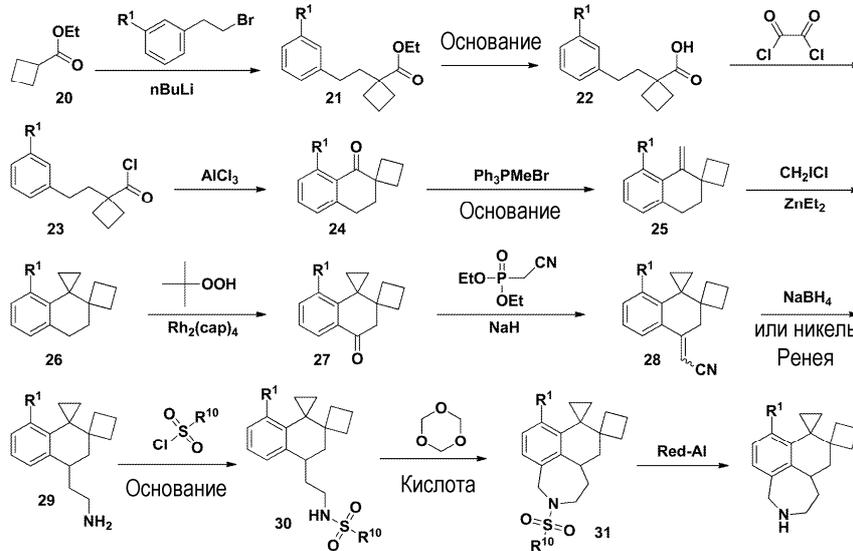


Получение соединений формулы I (R^1 представляет собой, например, F или H)



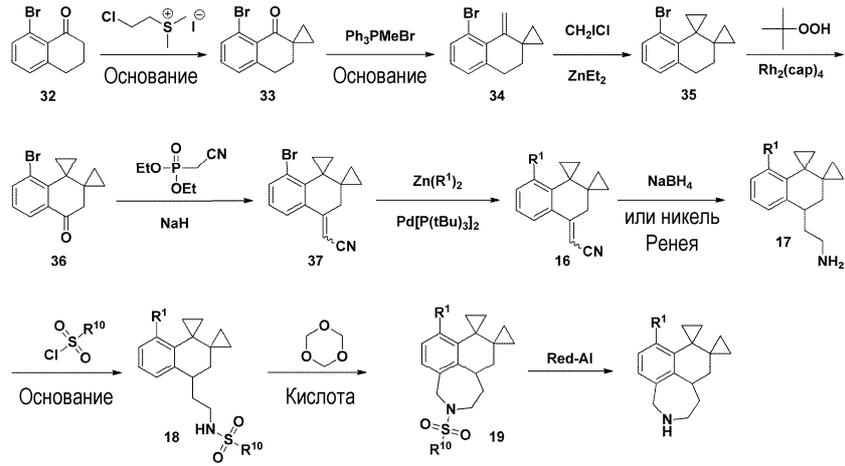
Фиг. 2

Получение соединений формулы I (R^1 представляет собой, например, H)



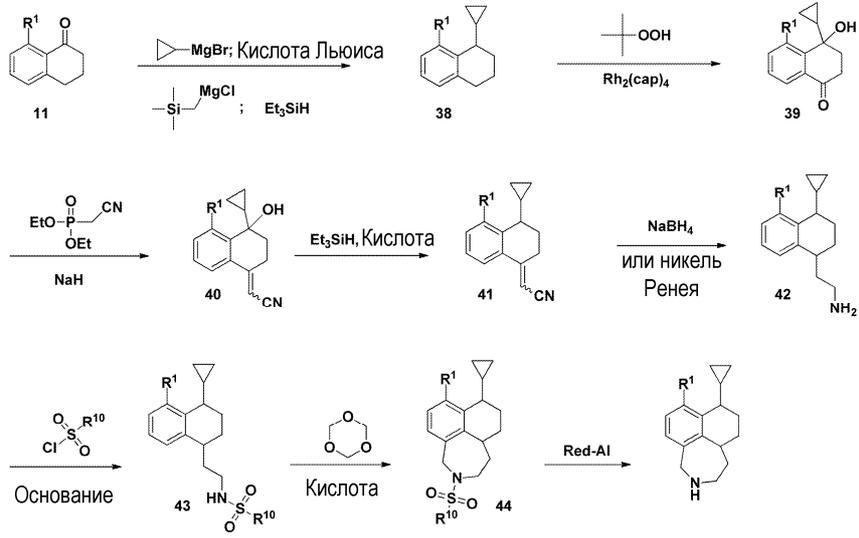
Фиг. 3

Получение соединений формулы I (R^1 представляет собой, например, метил или этил)



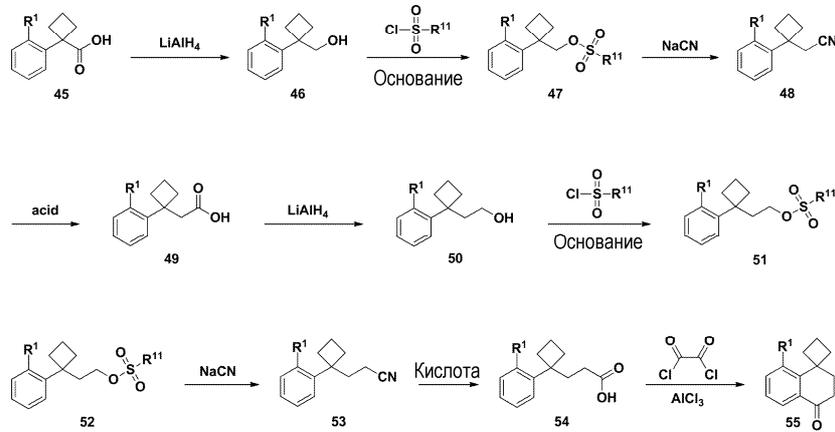
Фиг. 4

Получение соединений формулы I (R^1 представляет собой, например, H)

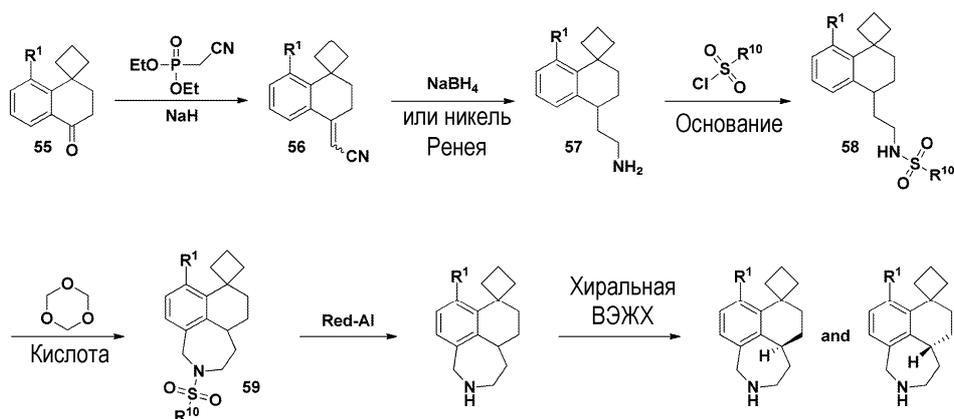


Фиг. 5

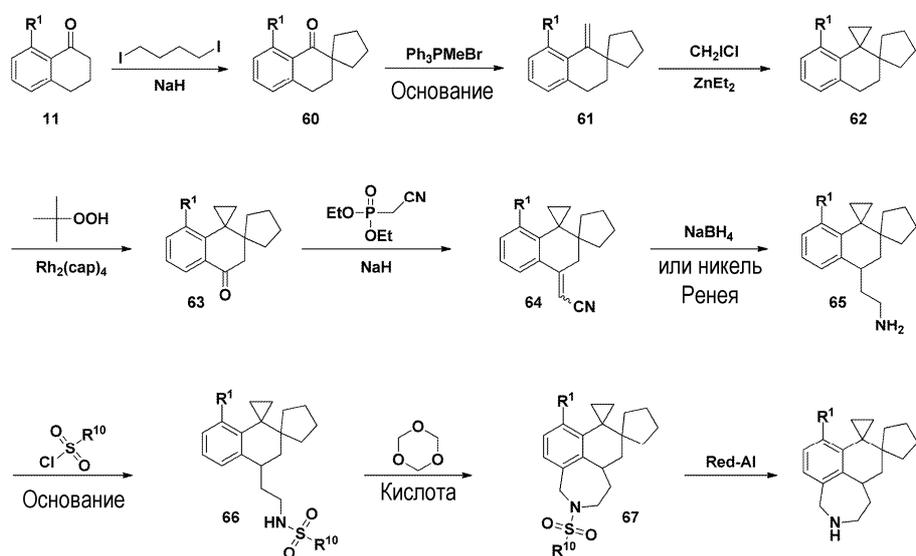
Получение промежуточного соединения 55 для соединений формулы I (R^1 представляет собой, например, H)



Фиг. 6А

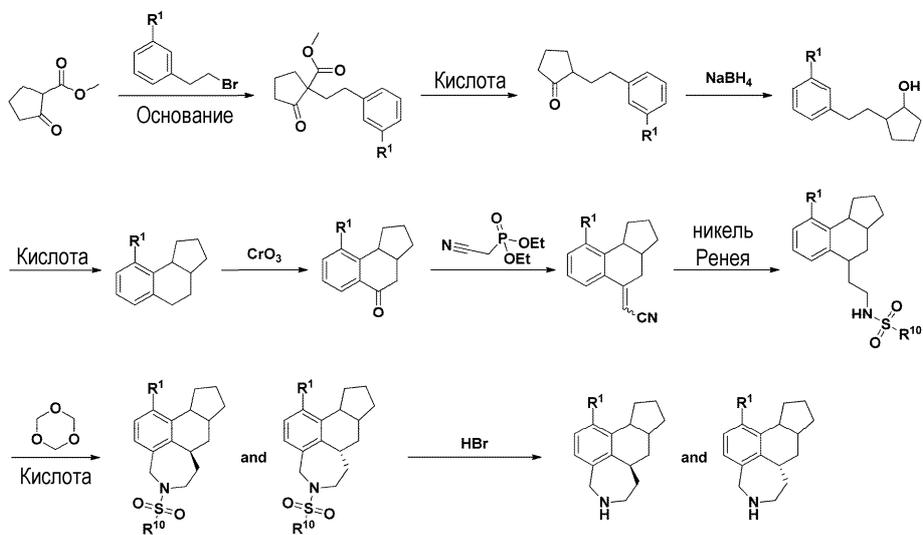
Получение соединений формулы I (R^1 представляет собой, например, H)

Фиг. 6В

Получение соединений формулы I (R^1 представляет собой, например, H)

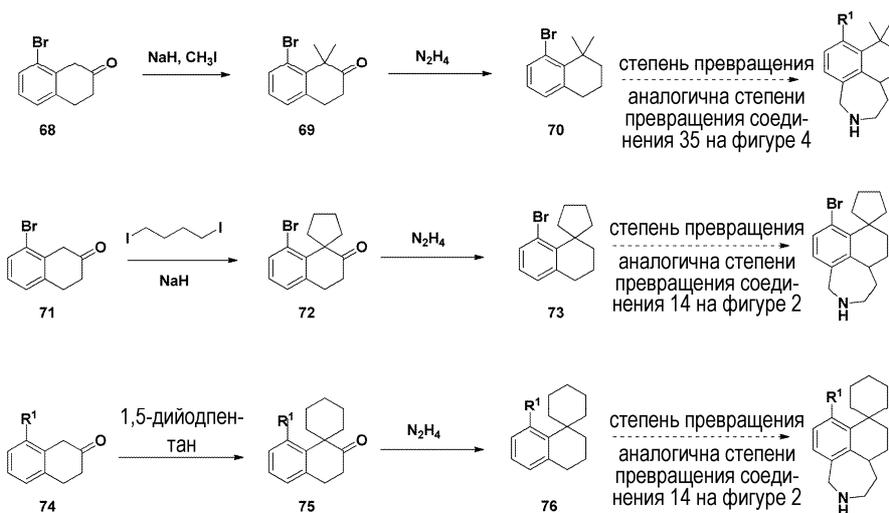
Фиг. 7

Получение соединений формулы I



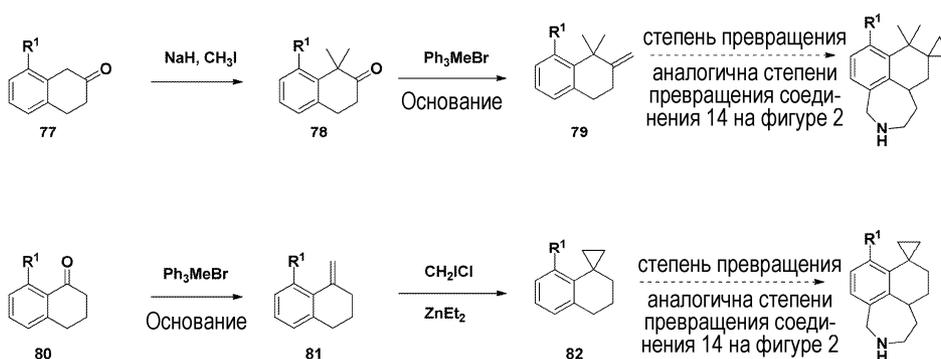
Фиг. 8

Получение соединений формулы I



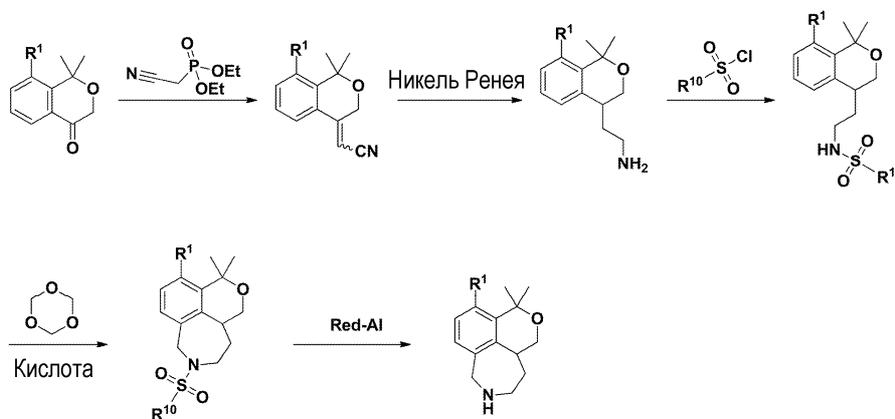
Фиг. 9А

Получение соединений формулы I



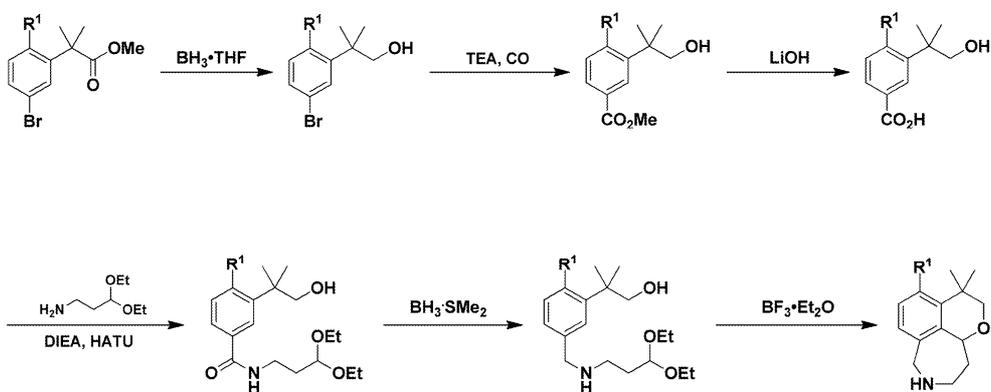
Фиг. 9В

получение соединений формулы А, где X представляет собой O



Фиг. 10

Получение соединений формулы А, где Y представляет собой O



Фиг. 11

