



УКРАЇНА

(19) UA (11) 59379 (13) C2

(51) 7 C07D213/73, A61K31/44,

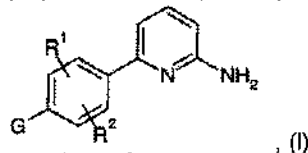
C07D401/10, 413/14, 405/14, 417/14, 401/14

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ПОХІДНІ 6-ФЕНІЛПІРИДИЛ-2-АМІНУ, ЯКІ МАЮТЬ АКТИВНІСТЬ ІНГІБІТОРІВ ОКСИДУ АЗОТУ СИНТАЗИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ (ВАРІАНТИ), СПОСІБ ІНГІБУВАННЯ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ**

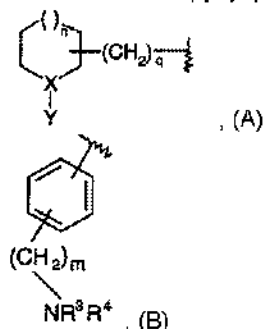
1

2

- (21) 99063103
 (22) 17 11 1997
 (24) 15 09 2003
 (86) PCT/IB97/01446, 17 11 1997
 (31) 60/032,793
 (32) 06 12 1996
 (33) US
 (46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.
 (72) Леу Джон Адамс, US
 (73) ПФАЙЗЕР, ІНК, US
 (56) WO 9818616, 20 06 96
 WO 9414780, 07 07 94
 WO 9736871, 09 10 97
 (57) 1 Похідні 6-фенілпіридил-2-аміну формули (I)



де R^1 та R^2 вибрані, незалежно, з водню, гідрокси, метилу та метокси, і
 G являє собою групу формули



в якій p дорівнює нулю або одиниці,
 $Y = NR^3R^4$, (C_1-C_6) алкіл або аранкіл, де арильний залишок згаданого аранкілу являє собою феніл або нафтил і алкіл є лінійним або розгалуженим і містить від 1 до 6 атомів вуглецю і де згаданий (C_1-C_6) алкіл та арильний залишок згаданого аранкілу можуть мати від нуля до трьох замісників, що вибрані незалежно з галогену, нітро, гідрокси, ціано, аміно, (C_1-C_4) алкокси та (C_1-C_4) алкіламіно,
 X являє собою N, коли Y є (C_1-C_6) алкіл, аранкіл або заміщений (C_1-C_6) алкіл, і X є CH, коли Y є NR^3R^4 ,

q є нуль, одиниця або два,
 m є нуль, одиниця або два, і
 R^3 та R^4 вибрані незалежно з (C_1-C_6) алкілу, тетрагідронафтагену та аранкілу, де арильний залишок згаданого аранкілу являє собою феніл або нафтил і алкіл є лінійним або розгалуженим і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, і де згаданий (C_1-C_6) алкіл та згаданий тетрагідронафтаген і арильний залишок згаданого аранкілу можуть мати від нуля до трьох замісників, що вибрані, незалежно, з галогену, нітро, гідрокси, ціано, аміно, (C_1-C_4) алкокси та (C_1-C_4) алкіламіно,
 або R^3 та R^4 утворюють, разом з азотом, до якого вони приєднані, піперазинове, піперидинове або піролідинове кільце, або азабіциклическе кільце, що містить від 6 до 14 членів у кільці, в якому від 1 до 3 атомів азоту, а решта - атоми вуглецю і яке, необов'язково, може бути заміщеним одним або більшою кількістю замісників,
 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки

2 Сполука згідно з п. 1, в якій q є нуль або одиниця

3 Сполука згідно з п. 1, в якій NR^3R^4 являє собою піперидинове, піперазинове або піролідинове кільце, або 3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-иламінове кільце, і де згадані піперазинове, піперидинове або піролідинове кільця, необов'язково, можуть бути заміщені одним або більшою кількістю замісників, які незалежно вибрані з аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, [ді- (C_1-C_6) алкіл]аміно, фенілу, заміщеного 5-6-членими гетероциклическими кільцями, що містять від 1 до 4 атомів азоту в кільці, бензоїлу, бензоїл-метилу, бензилкарбонілу, феніламінокарбонілу, фенілетилу та феноксикарбонілу, і де фенільні залишки будь-якого з попередніх замісників, необов'язково, можуть бути заміщені одним або більшою кількістю замісників, які незалежно вибрані з галогену, (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, нітро, аміно, ціано, CF_3 та OCF_3 ,
 або фармацевтично прийнятні солі цих сполук

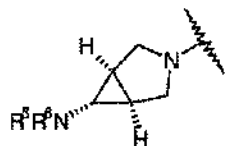
4 Сполука згідно з п. 1, в якій NR^3R^4 являє собою 4-фенілетилпіперазин-1-іл, 4-метилпіперазин-1-іл, феніламіно або 3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-иламін

5 Сполука згідно з п. 1, в якій NR^3R^4 являє собою групу формули

(13) C2

(11) 59379

(19) UA



в якій NR^5R^6 є NH_2

6 Сполука згідно з п. 1, в якій (C_1-C_6) алкільні та арильні групи замісника Y та (C_1-C_6) алкільні, арильні та тетрагідронафталенові групи замісників R^3 та R^4 , кожний незалежно має від нуля до двох замісників, вибраних незалежно з хлору, фтору, бром, йоду, нітро, гідрокси, ціано, аміно, (C_1-C_4) алкокси та (C_1-C_4) алкіламіно

7 Сполука згідно з п. 3, в якій згадані піперазино-ве, піперидинове та піролідинове кільця замісника NR^3R^4 мають від нуля до двох замісників і де фенольні залишки будь-якого зі згаданих замісників заміщені від одного до двох замісників

8 Фармацевтична композиція для інгбування оксиду азоту синтази (NOS) у ссавця, що містить ефективну для інгбування NOS кількість сполуки згідно з п. 1 або 12 та фармацевтично прийнятний носій

9 Спосіб інгбування NOS у ссавця, який полягає в призначенні згаданому ссавцеві ефективної для інгбування NOS кількості сполуки згідно з п. 1 або 12

10 Фармацевтична композиція для лікування або попередження станів, вибраних з групи, до якої входять мігрень, запальні захворювання, удар, гострий та хронічний біль, ппволемічний шок, травматичний шок, реперфузивна травма, хвороба Крона, виразковий коліт, розсіяний склероз, септичний шок, недоумство, пов'язане зі СНІДом, нейродегенеративні захворювання, нейротоксичність, хвороба Альцгеймера, хімічна залежність та схильність, блювота, епілепсія, неспокій, психози, травма голови, респіраторний дистрес-синдром дорослих (ARDS), морфін-викликана толерантність та синдром відміни, запальні захворювання внутрішніх органів, остеоартрит, ревматоїдний артрит, овуляція, дилатаційна кардіоміопатія, гостре ушкодження спинного мозку, хвороба Гантінгтона, хвороба Паркінсона, глаукома, дегенерація сітківки, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія та рак у ссавця, у тому числі людини, яка містить ефективну для інгбування NOS кількість сполуки згідно з п. 1 або 12 та фармацевтично прийнятний носій

11 Спосіб лікування або попередження станів, вибраних з групи, до якої входять мігрень, запальні захворювання, удар, гострий та хронічний біль, ппволемічний шок, травматичний шок, реперфузивна травма, хвороба Крона, виразковий коліт, розсіяний склероз, септичний шок, недоумство, пов'язане зі СНІДом, нейродегенеративні захворювання, нейротоксичність, хвороба Альцгеймера, хімічна залежність та схильність, блювота, епілепсія, неспокій, психози, травма голови, респіраторний дистрес-синдром дорослих (ARDS), морфін-викликана толерантність та синдром відміни, за-

пальні захворювання внутрішніх органів, остеоартрит, ревматоїдний артрит, овуляція, дилатаційна кардіоміопатія, гостре ушкодження спинного мозку, хвороба Гантінгтона, хвороба Паркінсона, глаукома, дегенерація сітківки, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія та рак у ссавця, у тому числі людини, який полягає в призначенні згаданому ссавцеві ефективної для інгбування NOS кількості сполуки згідно з п. 1 або 12

12 Похідні 6-фенілпіридил-2-аміну, вибрані з групи, до якої входять

6-[4-((2-(фенетил)-[2,2,1]біциклогепт-1-ил)метил)феніл]піридин-2-іламін,

6-[4-((2-(3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-иламіно)-[2,2,1]біциклогепт-1-ил)метил)феніл]-піридин-2-іламін,

6-[2-(N-фенетиламіно)-5-фенілциклогексилметил)метил)феніл]піридин-2-іламін,

6-[4-((2-(фенетил)-[2,2,1]біциклогепт-1-ил)метил)феніл]піридин-2-іламін,

6-(((2-(3-азабіцикло[3,1,0]гекс-6-иламіно)-5-фенілциклогексилметил)метил)феніл]-піридин-2-іламін,

N-метил-(2-амінопіридин-6-илбензиліден)оксиндол,

N-метил-(2-амінопіридин-6-илбензил)оксиндол,

N-(2-диметиламіноетил)-(2-амінопіридин-6-илбензиліден)оксиндол,

N-(2-диметиламіноетил)-(2-амінопіридин-6-илбензил)оксиндол,

6-[(N-5-ізоксазолілметил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін,

6-[(N-ацетамідо)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін,

6-[(N-бензоілметил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін,

6-[(N-(3,4-метилендіоксибензил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін,

6-[(N-(2-фурил)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін,

6-[(N-(5-тиазоліл)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін,

6-[(N-(2-піридил)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін,

6-[(N(3-піридил)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін,

6-[(N-(2-імідазоліл)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін,

6-[(N-(4-імідазоліл)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін,

6-[(N-(4-піридил)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін,

6-[(N-(2-фурил)метил)-4-(піролідин-3-іл)феніл]піридин-2-іламін,

8-[4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл]-3-ізобутил-3-азабіцикло[3,2,1]октан-8-ол,

8-[4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл]-3-фуран-2-ілметил-3-азабіцикло[3,2,1]октан-8-ол,

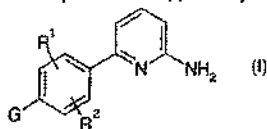
8-[4-(6-амінопіридин-2-іл)феніл]-3-бензил-3-азабіцикло[3,2,1]октан-8-ол

Даний винахід стосується певних похідних 6-фенілпиридип-2-аміну, які проявляють активність інгібіторів оксиду азоту синтази (NOS), фармацевтичних композицій, що їх містять та їх використання в лікуванні та попередженні розладів центральної нервової системи, запальних захворювань, септичного шоку та інших розладів.

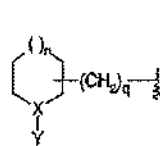
Відомі три ізоформи NOS - індукована форма (I-NOS) та дві утворені форми, що називаються, відповідно, як нейрональна NOS (N-NOS) та ендотеліальна NOS (E-NOS). Кожний з цих ензимів проводить перетворення аргініну в цитрулін з одночасним утворенням молекули оксиду азоту (NO) у відповідь на різні подразнювачі. Вважається, що надлишок утворення оксиду азоту (NO) за допомогою NOS відіграє роль в патології численних захворювань та станів у осавців. Наприклад, вважається, що NO, утворений I-NOS відіграє роль в захворюваннях, що включають системну гіпотензію, таку як токсичний шок, та терапію з певними цитокинами. Було показано, що ракові пацієнти, яких лікували за допомогою цитокинів, таких як інтерлейкін 1 (IL-1), інтерлейкін (IL-2) або (TNF) страждали від викликаного цитокинами шоку та гіпотензії внаслідок дії NO, що утворюється макрофагами, тобто індукуючою NOS (I-NOS), див *Chemical & Engineering News*, Dec 20, p 33 (1993). Інгібітори I-NOS можуть змінювати це. Також вважається, що I-NOS відіграє роль в патології захворювань центральної нервової системи, таких як ішемія. Наприклад, було показано, інгібуння I-NOS покращує церебральні ішемічні пошкодження у щурів, див *Am J Physiol* 268, p R286 (1995). Про супресію викликаного ад'ювантом артриту шляхом селективного інгібуння I-NOS доповідалось в *Eur J Pharmacol* 273, p 15-24 (1995).

Вважається, що NO N-NOS відіграє роль в захворюваннях, таких як ішемія, біль та опіатна толерантність. Наприклад, інгібуння N-NOS зменшує об'єм інфаркту після проксимальної оклюзії середньої церебральної артерії у щура, див *J Cerebr Blood Flow Metab*, 14, p 924-929 (1994). Також було показано, що інгібуння N-NOS повинно бути ефективним в антиноцицепції, що доведено активністю в пізній фазі тестів на викликане формаліном облизування задньої лапи та викликану опітовою кислотою абдомінальну констрикцію, див *Br J Pharmacol*, 110, p 219-224 (1993). І наприкінці, доповідалось про послаблення опіоїдного синдрому відміни у гризунів шляхом інгібуння N-NOS, див *Neuropharmacology*, 13, p 269-293 (1995).

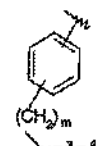
Цей винахід стосується сполук формули



де R^1 та R^2 вибрані, незалежно, з водню, гідроксиду, метилу та метоксиду, і G являє собою групу формули



(A)



(B)

в якій n дорівнює нулю або одиниці,

$Y = NR^3R^4$, (C_1-C_6) алкіл або арилалкіл, де арильний залишок згаданого арилалкілу являє собою феніл або нафтил і алкіл є лінійним або розгалуженим і містить від 1 до 6 атомів вуглецю і де згаданий (C_1-C_6) алкіл та арильний залишок згаданого арилалкілу можуть мати від одного до трьох замісників, переважно від нуля до двох замісників, що вибрані незалежно з галогену (наприклад, хлор, фтор, бром або йод), нітро, гідроксиду, ціано, аміно, (C_1-C_4) алкокси та (C_1-C_4) алкіламіно.

X являє собою N , коли Y є (C_1-C_6) алкіл, арилалкіл або заміщений (C_1-C_6) алкіл, і X є CH , коли Y є NR^3R^4 ,

q є нуль, одиниця або два,

m є нуль, одиниця або два, і

R^3 та R^4 вибрані незалежно з (C_1-C_6) алкілу, тетрагідронафтагену та арилалкілу, де арильний залишок згаданого арилалкілу являє собою феніл або нафтил і алкіл є лінійним або розгалуженим і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, і де згаданий (C_1-C_6) алкіл та згаданий тетрагідронафтаген і арильний залишок згаданого арилалкілу можуть, необов'язково, мати від одного до трьох замісників, переважно від нуля до двох замісників, що вибрані незалежно з галогену (наприклад, хлор, фтор, бром або йод), нітро, гідроксиду, ціано, аміно, (C_1-C_4) алкокси та (C_1-C_4) алкіламіно.

або R^3 та R^4 утворюють, разом з азотом, до якого вони приєднані, піперазинове, піперидинове або піролідинове кільце або азабіциклічне кільце, що містить від 6 до 14 членів у кільці, в якому від 1 до 3 атомів азоту, а решта - атоми вуглецю, прикладом такої азабіциклічної системи є 3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іламінове кільце,

і де згадані піперазинове, піперидинове або піролідинове кільця, необов'язково, можуть бути заміщені одним або більшою кількістю замісників, переважно від нуля до двох, які незалежно вибрані з аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, (ди- (C_1-C_6) алкіл)аміно, фенілу заміщеного 5-6 членними гетероциклічними кільцями, що містять від 1 до 4 атомів азоту в кільці, бензолу, бензоілметилу, бензилкарбонілу, феніламінокарбонілу, фенілетилу та феноксикарбонілу, і де фенільні залишки попередніх замісників необов'язково можуть бути заміщені одним або більшою кількістю замісників, переважно від нуля до двох, які незалежно вибрані з галогену, (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, нітро, аміно, ціано, CF_3 та OCF_3 ,

та фармацевтично прийнятних солей цих сполук

Даний винахід також стосується фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот вказаних сполук формули I. Кислотами, які використовуються для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот вищезгаданих основних сполук даного винаходу, є такі, що утворюють не-

токсичні солі приєднання, тобто, солі, які містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлоридні, гідробромідні, гідродіодидні, нітратні, сульфатні, тартратні, бітартратні, сукцинатні, малеатні, фумаратні, глюконатні, сахаратні, бензоатні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні та памоатні (наприклад, 1,1-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)) солі

Термін "алкіл", що використовується тут, якщо не вказано інакше, включає насичені моновалентні вуглеводневі радикали, які мають лінійний, розгалужений або циклічний ланцюг або їх комбінацію

Термін "один або більша кількість замісників", що використовується тут, стосується кількості замісників, що дорівнює від одного до максимально можливої кількості, що базується на кількості доступних місць зв'язку

Термін "галоген", що використовується тут, якщо не вказано інакше, включає хлор, фтор, бром та йод

Прикладами переважних сполук згідно з винаходом є сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі, в яких NR^3R^4 є

4-фенілетил піперазин 1-іл,

4-метил піперазин 1-іл,

фенетиламіно, або

3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іламіно

Іншими переважними сполуками даного винаходу є сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі, в яких NR^3R^4 є групою формули



в якій NR^5R^6 є NH_2

Іншими переважними сполуками даного винаходу є сполуки формули I, в якій G являє собою групу формули A, X є азотом і q дорівнює нулю

Інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I, в якій q дорівнює нулю або одиниці

Інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I, в якій G являє собою групу формули B і NR^3N^4 не утворюють цикл

Інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I, в якій G являє собою групу формули B, m дорівнює двом і NR^3N^4 не утворюють цикл (тобто, коли N, R^3 і R^4 є частиною тієї самої циклічної структури)

Інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I, в якій G являє собою групу формули B, m дорівнює одиниці і NR^3N^4 не утворюють цикл

Інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I, в якій G являє собою групу формули B, m дорівнює нулю і NR^3N^4 не утворюють цикл

Інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I, в якій G являє собою групу формули B, m дорівнює нулю

Інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I, в якій G являє собою групу формули A, і як r, так і p дорівнюють одиниці

Інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I, в якій G являє собою групу формули A, p дорівнює одиниці, q дорівнює нулю і n

дорівнює одиниці

Інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I, в якій G являє собою групу формули B і m дорівнює одиниці

Інші втілення даного винаходу стосуються сполук формули I, в якій G являє собою групу формули A, p дорівнює одиниці

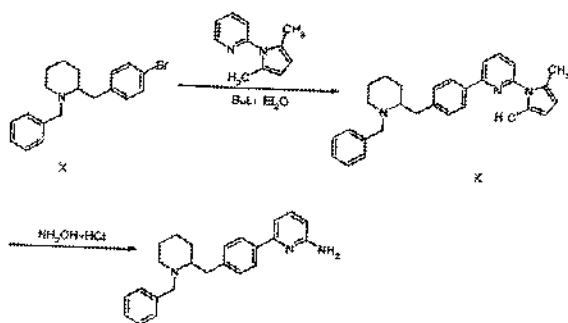
Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування або попередження станів, вибраних з групи мігрень, запальні захворювання (наприклад, астма), удар, гострий та хронічний біль, гіповолевмічний шок, травматичний шок, реперфузивна травма, хвороба Крона, виразковий коліт, септичний шок, розсіяний склероз, недоумство, пов'язане зі СНІДом, нейродегенеративні захворювання, нейротоксичність, хвороба Альцгеймера, хімічна залежність та схильність (наприклад, залежність від ліків, алкоголю та нікотину), блювота, епілепсія, неспокій, психози, травма голови, респіраторний дистрес-синдром дорослих (ARDS), морфін-викликана толерантність та симптоми відміни, запальні захворювання внутрішніх органів, остеоартрит, ревматоїдний артрит, овуляція, дилатаційна кардіоміопатія, гостре ушкодження спинного мозку, хвороба Хантингтона, хвороба Паркінсона, глаукома, дегенерація сітківки, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія та рак у ссавця, у тому числі людини, яка містить кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною у лікуванні або попередженні такого стану, та фармацевтично прийнятний носій

Даний винахід також стосується способу лікування або попередження стану, вибраного з групи, що складається з мігрень, запальних захворювань (наприклад, астми), удару, гострого та хронічного болю, гіповолевмічного шоку, травматичного шоку, реперфузивної травми, хвороби Крона, виразкового коліту, септичного шоку, розсіяний склерозу, недоумства, пов'язаного зі СНІДом, нейродегенеративних захворювань, нейротоксичності, хвороби Альцгеймера, хімічної залежності та схильності (наприклад, залежності від ліків, алкоголю та нікотину), блювоти, епілепсії, неспокою, психозу, травми голови, респіраторного дистрес-синдрому дорослих (ARDS), морфін-викликаної толерантності та синдрому відміни, запальних захворювань внутрішніх органів, остеоартриту, ревматоїдного артрит, овуляції, дилатаційної кардіоміопатії, гострого ушкодження спинного мозку, хвороби Хантингтона, хвороби Паркінсона, глаукоми, дегенерації сітківки, діабетичної нейропатії, діабетичної нефропатії та раку у ссавця, у тому числі людини, який полягає в призначенні згаданому ссавцю кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною у лікуванні або попередженні такого стану

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для інгібування оксиду азоту синтази (NOS) у ссавця, у тому числі людини, яка містить ефективну для інгібування NOS кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, та фармацевтично прийнятний носій

Даний винахід також стосується способу інгібування NOS у ссавця, у тому числі людини, який полягає в призначенні згаданому ссавцю кількості

СХЕМА 3



1A b
G = A X = N
n = 1 Q = 1 Y = Benzyl
СХЕМА 4

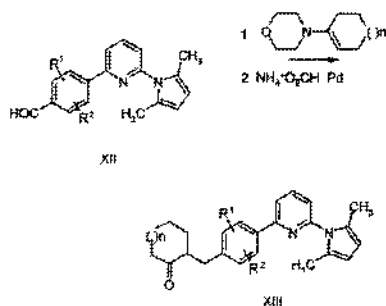
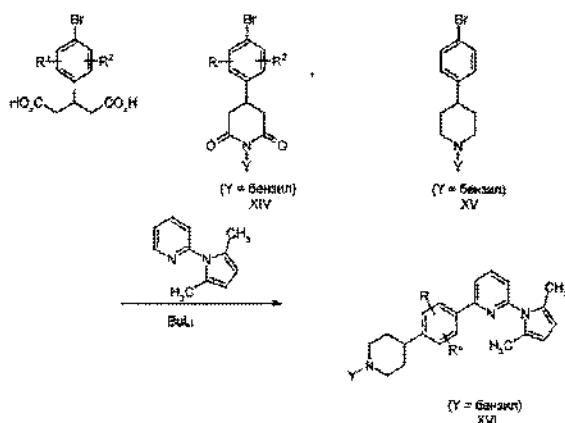


СХЕМА 5



1A d
G = A Q = Q
X = N Y = H

Вихідними матеріалами, що використовуються в процесах, описаних в схемах 1-5, є або комерційно доступні, що відомі з даної галузі техніки, або легко отримувані з відомих сполук з використанням методів, які зрозумілі для фахівця даної галузі.

Згідно зі схемою I, сполука формули II одержується реакцією 1,4-дибромбензолу з органолітєвим реагентом, переважно, бутиллітєм, при температурі від -100°C до приблизно 0°C з наступним додаванням 2-(2,5-диметилпірроліл)піридину при температурі від приблизно 0°C до приблизно 50°C в ефірному розчиннику, переважно діетиловому ефірі, протягом приблизно 1-24 годин. Сполуку III одержують взаємодією II з похідними борної кислоти формули $p\text{-OHC}(\text{CH}_2)_m\text{2}(\text{C}_6\text{H}_3\text{R}^1\text{R}^2)\text{B}(\text{OH})_2$ в розчиннику, що містить спирт, переважно етанол, необов'язково змішаний з водою, та галогенований вуглеводень, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 150°C протягом 1-24 годин, з використанням каталізатору на основі паладію, або у стані металічного паладію або зі ступенем окиснення 2, зазвичай з фосфіновими лігандами, переважно тетракіс-трифенілфосфін паладій.

Сполуку IV одержують реакцією III з тозілметилізоціанідом в присутності t-бутоксиду калію та етанолу в ефірному розчиннику, такому як 1,2-диметоксиетан, при температурі від приблизно -100°C до приблизно 100°C протягом від 1 до 24 годин. Сполуку V одержують з IV основним гідролізом нітрилу з використанням гідроксиду лужного металу у водному розчиннику на основі спирту, такому як водний етанол, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом від 30 хвилин до 48 годин. Сполуку VI одержують з V шляхом взаємодії з аміаком, первинним або вторинним аміном формули $\text{R}^2\text{R}^4\text{NH}$ з відщепленням води під дією дегідратуєчого агента, такого як карбодімід, наприклад, N-етил-N-(диметиламінопропіл)карбодімід, в розчиннику, тобто, в галогенованому вуглеводні або N,N-діалкіламіді, такому як диметилформамід, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C протягом від 1 до 48 годин. Сполуку VII одержують з VI деблокуванням з використанням гідроксиламін гідрохлориду у водному або спиртовому розчиннику, переважно водному етанолі, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 100°C протягом від 1 до 48 годин, і може включати деблокування захисної групи, такої як t-бутоксикарбонільна група, взаємодією з трифтороцтовою кислотою або відповідною полігалогенованою оцтовою кислотою або газоподібним галідом водню, таким як HCl, в галогенованому вуглеводні, ефірному розчиннику або етилацетаті при температурі від приблизно -70°C до приблизно 100°C протягом від приблизно 10 хвилин до 24 годин.

Кінцеву сполуку в схемі 1, 1B, в якій $G=B$ одержують відновленням VII бораном, триалкілбораном, аланом або літій-алюмінім гідридом в ефірному розчиннику, такому як етиловий ефір або тетрагідрофуран, при температурі від приблизно -100°C до приблизно 100°C протягом від приблизно 30 хвилин до 24 годин, і необов'язково з використанням фториду цезію і карбонату лужного або лужно-земельного металу у водному спиртовому

розчиннику, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом 1-72 годин

Згідно зі схемою 2 сполуку VIII одержують взаємодією II з 3-пиридилборною кислотою на палладієвому каталізаторі, або у металічному стані, або у стані зі ступенем окиснення два, з лігандами, що зазвичай складаються з триалкіл- або триарилфосфінів, такому як тетракіс-трифенілфосфін палладій, у водно-спиртовому розчиннику при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-48 годин. Сполуку IX одержують з VIII алкілюванням алкіл- або арилалкілгалідом або сульфонатом, в ефірному, спиртовому, водно-спиртовому розчиннику або розчиннику на основі діалкіламіну, такому як диметилформамід, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 125°C протягом приблизно від 30 хвилин до 72 годин, з наступним відновленням реагентом на основі боргідриду або алюмінійгідриду, такого як натрій боргідрид, в ефірному, спиртовому, водно-спиртовому розчиннику, зазвичай в метанолі, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-72 годин. Кінцеву сполуку на схемі 2, сполуку IA-a, в якій $G=A$, $n=1$ і $q=0$ одержують з IX деблокуванням за допомогою гідроксиламіну гідрохлориду в спиртовому або водно-спиртовому розчиннику, зазвичай в водному етанолі, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-72 годин.

В процесі на схемі 2 переважними значеннями Y у формулах IX та IA-a є бензил. Сполуки формули IA-a, в якій Y є бензил, можуть бути перетворені у відповідні сполуки, в яких Y є іншим, ніж бензил, дебензилуванням з використанням водню або форміату амонію в присутності каталізатору на основі благородного металу, такого як паладій, в ефірному, галовуглеводневому, спиртовому або водно-спиртовому розчиннику при температурі від 0°C до 100°C приблизно часу від 30 хвилин до 24 годин, з наступним відновним амінуванням алкіл- або арилалкілним альдегідом в присутності реагенту на основі боргідриду, такого як натрій ціаноборгідрид або натрій триацетоксиборгідрид, в ефірному, галовуглеводневому, спиртовому або водно-спиртовому розчиннику при температурі від 0°C до 100°C приблизно часу від 1 до 72 годин.

Згідно зі схемою 3 сполуку X одержують відновним амінуванням 2-(4-бромфенілметил)пиперидину бензальдегідом та реагентом на основі боргідриду, таким як натрій ціаноборгідрид або натрій триацетоксиборгідрид, в ефірному, галовуглеводневому, спиртовому або водно-спиртовому розчиннику при температурі від 0°C до 100°C приблизно часу від 1 до 72 годин. Сполуку XI одержують із сполуки X взаємодією сполуки X з органоолієвим реагентом, зазвичай бутиллітєм, з наступним додаванням одержаного органоолієвого реагенту до 2-(2,5-диметилпірроліл)пиридину в ефірному розчиннику, такому як етиловий ефір, при температурі від приблизно -70°C до приблизно 100°C протягом приблизно від 30 хвилин до 48 годин. Кінцеву сполуку на схемі 3, IA-b, в якій $G=A$, $n=1$ і $q=1$ і Y є бензилом, одержують із сполуки XI деблокуванням гідроксиламіну гідрохлоридом в спиртовому або водно-спиртовому розчиннику, зазвичай у водному

етанолі, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-72 годин.

Сполуки формули IA-b можуть бути перетворені у відповідні сполуки, в яких Y є іншим, ніж бензил, використанням процесів, описаних вище для перетворення сполук формули IA-a в аналогічні сполуки, в яких Y є іншим, ніж бензил.

Згідно зі схемою 4 сполуку формули XII одержують з 8-бромо-2-(2,5-диметилпірроліл)пиридину та 4-формілфенілборної кислоти в присутності палладієвого каталізатору, або у стані металічного паладію, або у стані зі ступенем окиснення два, з лігандами, що зазвичай складаються з триалкіл- або триарилфосфінів, такому як тетракіс-трифенілфосфін палладій, у водно-спиртовому розчиннику при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-48 годин. Сполуку XIII одержують потім з XII шляхом взаємодії XII з енаміном кетону або альдегіду, зазвичай з морфолін- або піролідиненаміном, в ароматичному вуглеводневому, вуглеводневому або галогенованому вуглеводневому розчиннику, переважно толуолі, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 150°C протягом приблизно 1-72 годин, з наступною стадією водного гідролізу, зазвичай у водній хлороводневій кислоті, і потім відновленням воднем або форміатом амонію в присутності каталізатору на основі благородного металу, такого як паладій, в ефірному, галовуглеводневому, спиртовому або водно-спиртовому розчиннику при температурі від 0°C до 100°C протягом часу приблизно від 30 хвилин до 24 годин. Кінцеву сполуку схеми 4, IA, в якій $G=A$, $q=1$, $X=CH$ і $Y=NR^3R^4$, одержують відновним амінуванням сполуки XIII аміаком, первинним аміном або вторинним аміном в присутності реагенту на основі гідриду бору, такого як натрій ціаноборгідрид або натрій триацетоксиборгідрид, в ефірному, галовуглеводневому, спиртовому або водно-спиртовому розчиннику при температурі від 0°C до 100°C протягом часу приблизно від 1 до 72 годин, з наступним деблокуванням гідроксиламіну гідрохлоридом в спиртовому або водно-спиртовому розчиннику, зазвичай у водному етанолі, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-72 годин.

Згідно зі схемою 5 сполуку XIV одержують з 3-(4-бромфеніл)глутарової кислоти дегідратацією за допомогою оцтового ангідриду або подібного дегідратуючого реагенту, з наступною взаємодією з бензиламіном в вуглеводневому, ароматичному вуглеводневому або галогенованому вуглеводневому розчиннику, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 180°C протягом приблизно 1-48 годин, з наступною дегідратацією за допомогою оцтового ангідриду або подібного дегідратуючого реагенту, при температурі від приблизно 25°C до приблизно температури кипіння протягом приблизно 1-48 годин. Сполуку XV одержують відновленням XIV бораном, боран метилсульфідом, аланом або літій алюміній гідридом в ефірному або вуглеводневому розчиннику, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C протягом приблизно від 30 хвилин до 48 годин. Сполуку XVI одержують зі сполуки XV реакцією сполуки XV з органоолієвим реагентом, зазвичай бутиллітєм, з

наступним додаванням одержаного органолітєвого реагенту до 2-(2,5-диметилпіролїл)пїридину в ефірному розчиннику, такому як етиповий ефір, при температурі від приблизно -70°C до приблизно 100°C протягом приблизно від 30 хвилин до 48 годин. Кінцеву сполуку схеми 5, IA-d, в якій G=A, Y=H, q=0 і X=N, одержували дебензилуванням сполуки XVI з використанням водню або формиату амонїю в присутності катаїзатору на основі благородного металу, такого як паладій, в ефірному, галовуглеводневому, спиртовому або водному спиртовому розчиннику при температурі від 0°C до 100°C протягом часу від 30 хвилин до 24 годин, з наступним деблокуванням гідроксїамїнгідрохлоридом в спиртовому або водно-спиртовому розчиннику, зазвичай водному етанолі, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-72 годин.

Сполука формули IA-d, яку одержано з використанням процесів, вказаних на схемі 5, може бути перетворена в аналогічні сполуки, в яких Y є алкілом або аралкілом, відновним амінуванням алкіл- або аралкілальдегідом в присутності реагенту на основі боргідрїду, такого як натрій ціаноборгідрїд або натрій триацетоксїборгідрїд, в ефірному, галовуглеводневому, спиртовому або водно-спиртовому розчиннику при температурі від 0°C до 100°C протягом часу приблизно від 1 до 72 годин.

Одержання інших сполук формули I, не специфічно описане в наступному експериментальному розділі, може бути проведено з використанням комбінацій реакцій, описаних вище, що зрозумілі фахівцям в даній галузі.

В кожній з реакцій, що обговорювалися або ілюструвалися вище, тиск не є критичним, якщо не вказано інакше. Тиск від приблизно 0,5 атмосфери до приблизно 5 атмосфер загалом є прийнятним, і оточуючий тиск, тобто 1 атмосфера, є переважним, як фактично зручний.

Сполуки формули I ("активні сполуки даного винаходу"), що є основними за природою, здатні утворювати велику кількість різних солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Хоча ці солі повинні бути фармацевтично прийнятними для призначення тваринам, на практиці часто бажано спочатку виділити сполуку формули I з реакційної суміші, як фармацевтично прийнятну сіль, і потім просто перетворити останню в сполуку у вигляді вільної основи обробкою лужним реагентом і потім перетворити вказану вільну основу в фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти. Солі приєднання кислот активних основних сполук даного винаходу легко одержуються обробкою основної сполуки як правило еквівалентною кількістю вибраної мінеральної чи органічної кислоти в середовищі водного розчинника або приданого органічного розчинника, такого як метанол чи етанол. Обережним випаровуванням розчинника легко стримують бажану тверду сіль.

Активні сполуки даного винаходу та їх фармацевтично прийнятні солі корисні як NOS інгібітори, тобто вони мають здатність інгібувати NOS ензими у ссавців і, таким чином, вони здатні діяти як терапевтичні агенти при лікуванні раніше згаданих розладів та захворювань у ссавця, що страждає.

Активні сполуки даного винаходу та їх фарма-

цевтично прийнятні солі можуть бути призначені будь-яким шляхом - оральним, парентеральним або необхідним. Загалом ці сполуки найбільш бажано призначати у дозах в інтервалі від приблизно 0,01 до приблизно 250мг на день, в одиничній або розподіленій дозах (тобто від 1 до 4 доз на день), хоча зміни обов'язково будуть траплятися в залежності від виду, ваги та стану суб'єкту, якого лікують, та вибраного конкретного шляху призначення. Однак, найбільш бажано використовувати рівень доз, що лежить в інтервалі від приблизно 0,07мг до приблизно 21мг на кг ваги тіла в день. Зміни, між тим, можуть траплятися в залежності від виду тварини, яку лікують, та її індивідуальної реакції на згаданий медикамент, а також від типу вибраної фармацевтичної композиції і періоду часу та інтервалу, в яких дане призначення проводять. В деяких випадках рівні доз, нижчі найнижчої межі вищезгаданого інтервалу, можуть бути більш ніж адекватними, в той час, як в інших випадках можуть бути застосовані ще вищі дози без викликання будь-якого шкідливого побічного ефекту, при умові, що такі вищі дози спочатку розподілені на декілька малих доз для призначення протягом дня.

Активні сполуки винаходу можуть бути призначені самостійно або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або розбавниками будь-яким з трьох заздалегідь вказаних шляхів, і такі призначення можуть бути проведені в одноразовій або багаторазовій дозах. Більш конкретно, нові терапевтичні агенти даного винаходу можуть бути призначені у великій кількості різних дозованих форм, тобто вони можуть бути скомбіновані з різними фармацевтично прийнятними носіями у формі таблеток, капсул, пігулок, твердих лїодяників, порошків, спреїв, кремів, бальзамів, супозиторіїв, желе, гелів, паст, лосьйонів, мазей, водних суспензій, розчинів для ін'єкцій, еліксирів, сиропів і т.ін. Такі носії включають тверді розбавники або наповнювачі, стерильне водне середовище та різні нетоксичні органічні розчинники і т.д. Більш того, оральні фармацевтичні композиції можуть бути прийнятно підсолоджені і/або ароматизовані. Загалом терапевтично ефективні сполуки даного винаходу присутні в таких дозованих формах з рівнями концентрації, що лежать в межах від приблизно 5,0ваг % до 70ваг %.

Для орального призначення таблетки, що містять ріномантні екціпієнти, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію та гііцин можуть бути використані разом різомантними дезінтегрантами, такими як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), алпїнінова кислота та певні комплекси силікати, разом зі зв'язуючими гранулювання, такими як полівінілпіроїдон, цукроза, желатин та акація. Додатково змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк, є часто дуже корисними для цілей таблетування. Тверді композиції подібного типу можуть також бути застосовані як наповнювач в желатинових капсулах, переважні матеріали, у цьому зв'язку, також включають лактозу або молочний цукор, а також поліетїленгліколі з великою молекулярною вагою. Коли для орального призначення бажані водні суспензії і/або еліксири, актив-

ний інгредієнт може бути скомбінований з різноманітними підсоложуючими або ароматизуючими агентами, забарвлюючими речовинами або барвниками і, якщо це бажано, емульсифікуючими або суспендуючими агентами, а також з разом з такими розбавниками, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різні подібні їх комбінації.

Для парентерального призначення можуть бути застосовані розчини активної сполуки даного винаходу або в кунжутному чи арахісовому маслі, або у водному пропіленгліколі. Водні розчини повинні бути придатні до забуферення (переважно, рН більше, ніж 8), якщо це необхідно, і рідкий розбавник спочатку робиться ізотонічним. Такі водні розчини придатні для призначення у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій. Масляні розчини придатні для призначення у вигляді внутрішньосуглобових, внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій. Одержання всіх цих розчинів в стерильних умовах виконується за стандартними фармацевтичними методиками, добре відомими фахівцю в даній галузі.

Крім того, також можливо призначати активні сполуки даного винаходу місцево при лікуванні запальних захворювань шкіри, і це може бути зроблено шляхом застосування кремів, желе, гелів, паст, пластирів, мазей і т.ін. у відповідності зі стандартною фармацевтичною практикою.

Здатність сполук формули I інгібувати NOS може бути визначена з використанням методів, описаних в літературі. Здатність сполук формули I інгібувати ендотеліальну NOS може бути визначена з використанням методів, описаних Schmidt et al в Proc Natl Acad Sci USA, 88, PP 365-369 (1991) та Pollock et al в Proc Natl Acad Sci USA, 88, pp 10480-10484 (1991). Здатність сполук формули I інгібувати індукуючу NOS може бути визначена з використанням методів, описаних Schmidt et al в Proc Natl Acad Sci USA, 88, pp 365-369 (1991) та Garvey et al в J Biol Chem 269, pp 26669-26676 (1994). Здатність сполук формули I інгібувати нейрональну NOS може бути визначено з використанням методики, описаної Bredt and Snyder в Proc Natl Acad Sci USA, 87, 682-685 (1990).

Із ста сполук формули I, що були досліджені, всі показали $IC_{50} < 10 \mu M$ для інгибування або індукуючої або нейрональної NOS.

Даний винахід ілюструється наступними прикладами. Однак зрозуміло, що винахід не обмежується специфічними деталями цих прикладів. Точки плавлення не корегувалися. Спектри протонного ядерного магнітного резонансу (1H NMR) та C^{13} ядерного магнітного резонансу вимірювались для розчинів в дейтерохлороформі ($CDCl_3$) або в CD_3OD або CD_3SOCD_3 і положення піків виражали в частинах на мільйон (ppm) з використанням тетраметилсилану, як стандарту (TMC). Форми піків визначались як наступні: с, синглет, д, дублет, т, триплет, к, квартет, м, мультиплет, ш, широкий.

ПРИКЛАД 1

3-[2-[4'-(6-Аміно-піридин-2-іл)-біфеніл-4-іл]-етил]-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламін

А 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-(4-бромфеніл)піридин

До тригорлої круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної перегородкою та отвором для

N_2 додавали 3,54г (15ммоль) 1,4-дибромбензолу та 15мл сухого ефіру (етеру). Розчин охолоджували до $-70^\circ C$ і додавали по краплинам на протязі 5 хвилин 6,25мл (10ммоль) 1,6М розчину бутиллітію в тетрагідрофурані. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин при $-70^\circ C$ і потім нагрівали до кімнатної температури протягом 15 хвилин. До одержаного розчину додавали розчин 1,72г (10ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)піридину і 5мл ефіру, одержуючи насичений червоний колір, і реакційну суміш перемішували 3 години при кімнатній температурі. Потім її охолоджували водним розчином хлориду амонію, виливали в етилацетат і промивали водним розчином хлориду амонію та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію та випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі з використанням суміші гексан/етилацетат, як елюенту, одержуючи 820г (25%) масла.

1H -NMR (δ , $CDCl_3$) 2,30 (с, 6H), 6,03 (с, 2H), 7,20 (дд, $J=1,8$, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,73 (дд, $J=1,8$, 1H), 7,90 (дт, $J=1,8$, 1H), 8,00 (м, 2H).

^{13}C -NMR(δ , $CDCl_3$) 13,6, 107,2, 118,1, 120,2, 123,9, 127,0, 128,6, 132,0, 137,3, 138,8, 151,8, 155,7.

МС (%) 327/329 (100/98, Br^{79}/Br^{81} , $M+1$)

В 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-(4-(4-формілфеніл)феніл)-піридин

До круглодонної колби ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 додавали 630мг (1,93ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-бромфеніл)-піридину, 289мг (1,93ммоль) 4-формілфенілборної кислоти, 817мг (7,71ммоль) карбонату натрію, 112мг (0,096ммоль) тетра-кис-трифенілфосфінпаладію, 9мл етанолу та 1мл води. Суміш кип'ятили протягом 14 годин, охолоджували, виливали у воду, та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували та випарювали, залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи 25% етилацетат в гексані, як елюент, одержували 540мг (80%) продукту.

1H -NMR (δ , $CDCl_3$) 2,23 (с, 6H), 5,94 (с, 2H), 7,17 (с, $J=8$, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,80 (м, 3H), 7,90 (т, $J=8$, 1H), 7,96 (м, 2H), 8, $\delta\delta$ $CDCl_3$ 13,5, 107,1, 118,4, 120,2, 127,6, 127,7, 130,3, 138,7, 140,5, 146,4, 156,0, 191,9.

МС(%) 353 (100, $M+1$)

С 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-(4-(4-ціанометил)феніл)феніл)піридин

До тригорлої круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної перегородкою та отвором для N_2 , додавали 354мг (3,16ммоль) *t*-бутоксиду калію та 5мл сухого 1,2-диметоксиетану. Суміш охолоджували при $-60^\circ C$ в бані ($CHCl_3/CO_2$) і додавали по краплям розчин 317мг (1,62ммоль) тозилметилізоціаніду в 5мл сухого 1,2-диметоксиетану. Через декілька хвилин додавали по краплям розчин 540мг (1,53ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-(4-формілфеніл)феніл)-піридину в 10мл сухого 1,2-диметоксиетану і продовжували перемішувати при $-60^\circ C$ протягом 50 хвилин. Потім додавали 5мл етанолу, реакційну суміш нагрівали і потім кип'ятили протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували та випарювали, залишок поміщали у воду з 0,5мл оцтової кислот та метиленхлоридом. Вод-

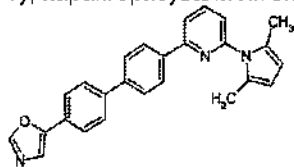
ний шар екстрагували метиленхлоридом, і об'єднані органічні шари промивали водним розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом натрію та випаровували. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи 25% етилацетат в гексані, як елюент, одержували 220мг (40%) продукту.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 2,26 (с, 6H), 3,78 (с, 2H), 5,98 (с, 2H), 7,17 (δ , $J=8$, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,6-7,7 (м, 4H), 7,79 (δ , $J=8$, 1H), 7,89 (т, $J=8$, 1H), 8,17 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 13,6, 23,3, 107,1, 118,3, 120,0, 127,4, 127,5, 127,8, 128,5, 129,3, 137,6, 138,7, 140,3, 141,0, 151,8, 156,3.

МС (%) 364 (100, $M+1$)

Другий продукт, який елюювали після продукту, характеризували як оксазол, 40мг (7%).



D 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-(4-(4-(карбоксиметил)феніл)феніл)піридин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 220мг (0,606ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-(4-(ціанометил)феніл)феніл)піридину та 7мл етанолу для утворення розчину при кипінні. Додавали по краплям при кипінні 10% розчин гідроксиду натрію у воді для підтримання розчину, на що необхідно було 30-60 хвилин для 15мл (і трохи пізніше етанол). Загалом кип'ятіння підтримували протягом 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і рН доводили до 1 за допомогою 6N соляної кислоти, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію та випаровували, одержуючи продукт у вигляді масла, який використовували безпосередньо у наступній стадії.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 2,24 (с, 6H), 3,70 (с, 2H), 5,95 (с, 2H), 7,14 (δ , $J=8$, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,61 (м, 2H), 7,68 (м, 2H), 7,77 (δ , $J=8$, 1H), 7,87 (т, $J=8$, 1H), 8,13 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 13,5, 20,8, 107,1, 118,4, 120,2, 127,3, 127,4, 128,7, 129,9, 132,9, 137,2, 138,8, 139,5, 141,6, 151,7, 156,4.

МС (%) 383 (100, $M+1$)

E 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-(4-(4-(*t*-бутилкарбоксамідо-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-3-ілкарбоксамідо)метил)феніл)феніл)піридин

До круглодонної колби ємністю 100мл, обладнаної отвором для N_2 , додавали 420мг (1,099ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-(4-(карбоксиметил)феніл)феніл)піридину, 218мг (1,099ммоль) 3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламін *t*-бутилкарбамату, 211мг (1,099ммоль) EDAC, 10мг HOBT, 7мл сухого ацетонітрилу та 337мкл (2,42ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, випаровували та залишок хроматографували на силікагелі з використанням 5% метанолу в

метиленхлориді, як елюенту, з одержанням 280мг (45%) продукту.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,69 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 3,4-3,9 (мультиплети, 7H), 4,97 (шс, 1H), 5,93 (с, 2H), 7,12 (δ , $J=8$, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,75 (δ , $J=8$, 1H), 7,85 (т, $J=8$, 1H), 8,12 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 13,5, 28,4, 42,0, 47,9, 48,8, 53,5, 79,8, 107,0, 118,3, 119,9, 127,3, 127,4, 128,7, 129,5, 134,0, 137,2, 138,7, 138,9, 141,6, 151,7, 156,2, 156,4, 169,8.

МС (%) 563 (100, $M+1$)

F 2-[3-[4'-(6-амінопіридин-2-іл)біфеніл-4-іл]]-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламіну ацетамід

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 280мг (0,498ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-(4-(*t*-бутилкарбоксамідо-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-3-ілкарбоксамідо)метил)феніл)феніл)піридину,

173мг (2,49ммоль) гідроксиламін гідрохлориду, 1мл води та 5мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятили 40 годин, потім додавали додаткові 173мг гідроксиламін гідрохлориду і 5мл етанолу і кип'ятіння продовжували 24 години. Реакційну суміш охолоджували, виливали у водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували сумішшю етилацетату та метанолу, завдяки обмеженій розчинності продукту в етилацетаті. Органічний шар висушували над сульфатом натрію і випаровували, одержуючи 160мг (84%) продукту у вигляді твердої речовини з низькою температурою плавлення.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,39 (шс, 2H), 1,78 (шс, 1H), 3,2-3,6 (мультиплети, 2H), 3,41 (шс, 2H), 4,90 (шс, 1H), 6,30 (δ , $J=8$, 1H), 6,83 (δ , $J=7,5$, 1H), 7,06 (м, 2H), 7,29 (т, $J=8$, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,69 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 25,0, 25,3, 34,9, 41,5, 107,6, 110,7, 126,8, 127,0, 127,1, 129,1, 133,2, 138,5, 129,0, 140,5, 155,3, 158,8, 170,6.

МС (%) 385 (100, $M+1$)

G 3-[2-[4'-(6-Амінопіридин-2-іл)-біфеніл-4-іл]етил]-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламін

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 160мг (0,417ммоль) 3-[2-[4'-(6-амінопіридин-2-іл)біфеніл-4-іл]]-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламін ацетаміду, 5мл сухого тетрагідрофурану та 0,625мл 2М розчину боранметилсульфіду в тетрагідрофурани. Реакцію проводили при кип'ятінні протягом 12 годин і додавали додаткову 0,625мл частину, боранметилсульфіду разом з декількома мл тетрагідрофурану і кип'ятіння продовжували протягом 12 годин (обумовлене обмеженою розчинністю вихідної речовини в тетрагідрофурани). Реакційну суміш охолоджували і випаровували, додавали 20мл етанолу, 1г карбонату натрію і 1г фториду цезію і реакційну суміш кип'ятили протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і випаровували, вносили у воду і етилацетат/метанол і органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом натрію і випаровували. Одержану тверду речовину 80мг (52%) вносили в метиленхлорид/метанол/ефір і осаджували 1N HCl в ефірі і потім випаровували. Залишок розтирали в порошок з тетрагідрофураном, одер-

жуючи 48мг (24%) твердої речовини білого кольору, т. пл 205°C (розкладається вище цієї точки)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,33 (шс, 2H), 1,63 (шс, 1H), 2,60 (м, 2H), 2,71 (м, 2H), 3,05 (м, 2H), 3,59 (м, 2H), 4,56 (шс, 2H), 6,42 (δ, J=8, 1H), 7,08 (δ, J=7,5, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,4-7,5 (м, 3H), 7,61 (м, 2H), 7,95 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 20,9, 32,2, 34,8, 55,0, 57,6, 107,4, 110,9, 126,9, 127,0, 128,9, 129,0, 136,3, 138,3, 138,5, 139,4, 141,0, 155,6, 158,5

МС (%) 371(100, M+1)

Аналіз Розраховано для C₂₄H₂₆N₄ 3HCl 3H₂O
С 53,99, Н 6,61, N 10,49 Одержано С 53,79, Н 6,46, N 8,70

ПРИКЛАД 2

6-[4'-(4-Фенетил-піперазин-1-ілметил)бісфеніл-4-іл]піридин-2-іамін

А 2-(2,5-Диметилпірропіл)-6-[4'-(4-фенетил-піперазин-1-ілметил)бісфеніл-4-іл]піридин

До круглодонної колби ємністю 100мл, обладнаної отвором для N₂, додавали 176мг (0,50ммоль) 2-(2,5-диметилпірропіл)-6-(4-(4'-формілбісфеніл-4-іл)піридин (приклад 18), 105мг (0,55ммоль) 2-фенілетилпіперазину, 7мл метанолу, 30мкл (0,50ммоль) оцтової кислоти та 38мг (0,60ммоль) ціаноборгідриду натрію. Реакцію проводили при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 12 годин, виливали у водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували в етилацетат. Органічний шар промивали водою та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол/метиленхлорид, як елюент, з одержанням 190мг (72%) масла

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,26 (с, 6H), 2,5-2,7 (м, 8H), 2,83 (м, 2H), 3,60 (с, 2H), 5,97 (с, 2H), 7,15 (δ, J=8, 1H), 7,2-7,3 (м, 5H), 7,44 (м, 2H), 7,62 (м, 2H), 7,72 (м, 2H), 7,79 (δ, J=8, 1H), 7,87 (т, J=8, 1H), 8,16 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,6, 33,7, 53,1, 53,2, 60,6, 62,8, 107,0, 118,2, 119,8, 126,1, 126,9, 127,4, 128,4, 128,7, 128,8, 129,8, 137,2, 137,7, 138,6, 139,3, 140,9, 141,9, 151,7, 156,5

МС (%) 527 (M+1, 100)

В 6-[4'-(4-Фенетил-піперазин-1-ілметил)бісфеніл-4-іл]піридин-2-іамін

До круглодонної колби ємністю 100мл, обладнаної отвором для N₂, додавали 190мг (0,361ммоль) 2-(2,5-диметилпірропіл)-6-[4'-(4-фенетилпіперазин-1-ілметил)бісфеніл-4-іл]-піридину, 126мг (1,81ммоль) гідроксиламін гідрохлориду, 1мл води та 5мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали при кипінні протягом 36 годин з наступною обробкою додатковими 50мг гідроксиламін гідрохлориду та кип'ятінням протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, виливали в розбавлений розчин соляної кислоти і промивали етилацетатом. Доводили рН водного шару до 10 за допомогою 1N розчину гідроксиду натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок перетворювали в гідрохлоридну сіль, використовуючи 1N HCl в ефірі, з одержанням 110мг (55%) твердої речовини, т. пл 267-269°C

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,5-2,7 (м, 8H), 2,81 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 4,66 (шс, 2H), 6,42 (δ, J=8, 1H), 7,10 (δ, J=7,5, 1H), 7,21 (м, 3H), 7,28 (м, 2H), 41 (м, 2H), 7,47 (т, J=8, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 8,00 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 33,7, 53,1, 53,2, 60,6, 62,8, 107,2, 110,8, 126,1, 126,9, 127,2, 127,3, 128,4, 128,7, 129,7, 137,4, 138,4, 140,4, 141,0, 155,7, 158,4

МС (%) 449 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₃₀H₃₂N₄ 3HCl 3/2H₂O С 61,59, Н 6,55, N 9,58
Одержано С 61,64, Н 6,31, N 9,51

ПРИКЛАД 3

Одержують як в Прикладі 2, використовуючи 3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іамін t-бутилкарбамат для стадії відновного амінування (2А) з 67% виходом у вигляді масла

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,46 (с, 9H), 1,52 (шс, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,43 та 3,11 (м, 4H), 2,94 (м, 1H), 3,61 (с, 2H), 5,97 (с, 2H), 7,14 (gg, J=1,8, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,70 (м, 2H), 7,78 (δ, J=7, 1H), 7,87 (т, J=8, 1H), 8,16 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,6, 24,6, 28,4, 30,6, 54,2, 58,6, 107,0, 118,2, 119,8, 126,8, 127,1, 127,3, 127,5, 128,7, 128,9, 132,1, 137,1, 138,6, 138,9, 142,0, 151,7, 156,5

МС (%) 535 (M+1, 100)

з наступним видаленням захисних груп за допомогою гідроксиламін гідрохлориду у водному етанолі (як у Прикладі 28) та обробкою трифтороцтовою кислотою в метиленхлориді при кімнатній температурі протягом 3 годин з одержанням загального 65% виходу трифтороцтової солі, розтертої з тетрагідрофураном, т. пл 112-119°C

¹H-NMR (δ, TFA сіль в CDCl₃) 2,33 (шс, 2H), 2,99 (шс, 1H), 3,29 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 6,98 (δ, J=8, 1H), 7,20 (δ, J=7,5, 1H), 7,60 (м, 2H), 7,78 (м, 2H), 7,88 (м, 2H), 7,98 (т, J=8, 1H)

¹³C-NMR (δ, TFA сіль в CDCl₃) 23,7, 27,5, 57,1, 60,1, 60,9, 113,1, 113,9, 129,9, 130,0, 130,1, 132,7, 133,4, 133,6, 143,5, 145,1, 146,7, 149,1, 157,9

МС (%) 357 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₃H₂₄N₄ 3(C₂F₃O₂H) 1/2H₂O С 49,2, Н 3,99, N 7,92
Одержано С 49,14, Н 3,90, N 7,80

ПРИКЛАД 4

3-[4'-(6-Амінопіридин-2-іл)бісфеніл-3-ілметил]-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іамін

А 2-(2,5-Диметилпірропіл)-6-(4-(3-топіл)феніл)піридин

Одержують як у Прикладі 1В, використовуючи 3-топілборну кислоту, у вигляді масла з 39% виходом

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,32 (шс, 6H), 2,49 (с, 3H), 6,03 (с, 2H), 7,19 (дд, J=1,8, 1H), 7,25 (м, 1H), 7,41 (т, J=7,5, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,77 (м, 2H), 7,81 (дд, J=1,8, 1H), 7,90 (т, J=8, 1H), 8,21 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,6, 21,7, 107,1, 118,3, 119,9, 124,3, 127,0, 127,4, 127,5, 127,9, 128,5, 128,7, 128,8, 137,2, 138,5, 138,7, 140,5, 142,3, 151,8, 156,5

МС (%) 339 (M+1, 100)

В 2-Фталімідо-6-(4-(3-топіл)феніл)піридин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, облад-

наноі зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 200мг (0,592ммоль) 2-(2,5-диметилпірропіл)-6-(4-(3-топіл)феніл)піридину, 206мг (2,96ммоль) гідроксиламін гідрохлориду, 4мл етанолу та 1мл води. Реакційну суміш кип'ятили протягом 36 годин, охолоджували, виливали в розбавлений водний розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар, відокремлювали, промивали соляним розчином і висушували. Залишок у вигляді масла коричневого кольору, 138мг (90%) поміщали в 10мл сухого толуолу та обробляли 116мг (0,531ммоль) N-карбетоксифталіміду. Одержаний розчин кип'ятили протягом 20 годин, охолоджували та випаровували. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи гексан/етилацетат, як елюент, з одержанням 130мг (56% загального) масла.

1H -NMR (δ , $CDCl_3$) 2,40 (с, 3H), 7,15 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,42 (м, 2H), 7,65 (м, 2H), 7,79 (м, 3H), 7,92 (м, 3H), 8,07 (м, 2H).

^{13}C -NMR (δ , $CDCl_3$) 21,6, 119,9, 120,1, 123,5, 123,9, 124,2, 122,2, 122,4, 127,5, 127,9, 128,3, 128,7, 131,9, 133,7, 134,2, 134,5, 135,3, 138,4, 139,0, 157,3, 166,8.

MS(%) 391 (M+1, 100), 40

C 3-[4'-(6-Фталімідо-піридин-2-іл)біфеніл-3-ілметил]-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іл-амін t-бутил карбамат

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 130мг (0,333ммоль) 2-фталімідо-6-(4-(3-топіл)феніл)піридину, 59мг (0,333ммоль) n-бромсукциніміду, 10мг діазо-біс(1-ціаноциклогексану) та 10мл тетраглідриду вуглецю. Реакційну суміш кип'ятили протягом 1 години, додавали додаткові 10мг діазо-біс(1-ціаноциклогексану) і продовжували кип'ятити протягом 1 години. Потім реакційну суміш охолоджували, фільтрували та випаровували.

Залишок поміщали в 10мл сухого ацетонітрилу і обробляли 66мг (0,333ммоль) 3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламіну та 28мг (0,333ммоль) бікарбонату натрію, реакційну суміш кип'ятили протягом 12 годин, охолоджували та випаровували. Залишок поміщали в етилацетат і воду, органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випаровували. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол/метиленхлорид, як елюент, з одержанням 130мг (67%) масла.

1H -NMR (δ , $CDCl_3$) 1,38 (с, 9H), 1,6-1,8 (м, 2H), 3,2-3,5 (м, 5H), 3,57 (м, 2H), 7,15 (д, J=1,8, 1H), 7,2-7,5 (м, 4H), 7,65 (м, 3H), 7,78 (м, 3H), 7,92 (м, 2H), 8,05 (м, 2H).

C-NMR (δ , $CDCl_3$) 28,3, 47,6, 50,5, 54,1, 62,1, 116,5, 118,8, 119,9, 120,1, 123,9, 126,5, 127,3, 127,4, 127,5, 128,8, 129,2, 131,8, 134,5, 136,4, 138,8, 138,9, 155,1, 157,2, 165,6, 166,7, 169,6, 169,8.

MS(%) 587 (M+1, 100)

D 3-[4'-(6-Амінопіридин-2-іл)біфеніл-3-ілметил]-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламін

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 130мг (0,222ммоль) 3-[4'-(6-фталімідо-піридин-2-іл)біфеніл-3-ілметил]-3-аза-

біцикло[3.1.0]гекс-6-іламін t-бутил карбамату, 20мл метанолу та 0,3мл гідразину. Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 2,5 годин, охолоджували та випаровували. Залишок поміщали в етилацетат і промивали 0,2N розчином гідроксиду натрію, водою та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випаровували.

Залишок, 110мг, поміщали в 6мл сухого метиленхлориду і обробляли 1,5мл трифтороцтової кислоти при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш випаровували і поміщали в етилацетат/0,3N соляну кислоту. Водний шар відокремлювали, pH доводили до 10 за допомогою 6N розчину гідроксиду натрію і екстрагували в етилацетаті. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випаровували. Одержане масло перетворювали в гідрохлорид, використовуючи 1N HCl в ефірі з тетрагідрофураном, з одержанням 21мг (20%) твердої речовини, т пл 184-196°C.

1H -NMR (δ , $CDCl_3$) 1,37 (шс, 2H), 1,51 (шс, 1H), 2,46 та 3,02 (мультиплети, 4H), 3,64 (с, 2H), 4,60 (шс, 2H), 6,46 (д, J=8, 1H), 7,13 (д, J=7,5, 1H), 7,2-7,6 (м, 5H), 8,00 (м, 2H).

^{13}C -NMR (δ , $CDCl_3$) 14,0, 38,7, 54,5, 59,2, 107,1, 110,8, 115,1, 125,7, 126,8, 127,1, 127,3, 127,7, 128,6, 138,3, 138,5, 139,0, 140,6, 141,3, 155,7, 158,3.

MS(%) 357 (M+1, 100)

ПРИКЛАД 5

2-Аміно-N-[4'-(6-амінопіридин-2-іл)біфеніл-3-іл]пропіонамід

A 2-(2,5-Диметилпірропіл)-6-(4-(3-нітрофеніл)феніл)піридин

Одержували як у Прикладі 1B, використовуючи 3-нітрофенілборну кислоту, у вигляді масла з 66% виходом.

1H -NMR (δ , $CDCl_3$) 2,24 (с, 6H), 5,96 (с, 2H), 7,15 (д, J=8, 1H), 7,54 (т, J=8, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 7,88 (м, 2H), 8,15 (м, 3H), 8,42 (шс, 1H).

^{13}C -NMR (δ , $CDCl_3$) 13,6, 107,3, 118,4, 120,2, 121,9, 123,2, 123,4, 127,6, 128,6, 129,9, 132,9, 138,5, 138,9, 139,2, 141,9, 148,7, 151,8, 155,8.

MS(%) 370 (M+1, 100)

B 2-(2,5-Диметилпірропіл)-6-(4-(3-амінофеніл)феніл)піридин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 520мг (1,41ммоль) 2-(2,5-диметилпірропіл)-6-(4-(3-нітрофеніл)феніл)піридину, 445мг (7,05ммоль) форміату амонію, 10мл етанолу та 80мг 10% пападію на вуглі (додавали декілька мл 1,2-дихлоретану, щоб розчинити нітросполуку). Реакційну суміш кип'ятили 40 хвилин, охолоджували і фільтрували з етанолом через Celite. Фільтрат випаровували поміщали в етилацетат/розбавлений водний розчин гідроксиду натрію, органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випаровували до масла, 400мг (84%).

1H -NMR (δ , $CDCl_3$) 2,26 (с, 6H), 3,77 (шс, 2H), 5,99 (с, 2H), 6,67 (м, 1H), 6,92 (шс, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,23 (т, J=8, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,75 (д, J=8, 1H), 7,84 (т, J=8, 1H), 8,14 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,5, 107,0, 113,6, 114,4, 117,3, 118,2, 119,8, 127,1, 127,3, 128,6, 129,7, 137,1, 138,6, 141,4, 142,3, 147,0, 151,6, 156,4

МС(%) 340 (M+1, 100)

С 2-(t-Бутилкарбоамино)-N-[4'-(6-(2,5-диметилпірропіл)пиридин-2-іл)біфеніл-3-іл]-пропіонамід

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної отвором для N₂, додавали 200мг (0,590ммоль) 2-(2,5-диметилпірропіл)-6-(4-(3-амінофеніл)феніл)пиридину, 117мг (0,590ммоль) N-t-бутоксикарбонілпаланіну, 113мг (0,590ммоль) EDAC, 159мг (1,30ммоль) 4-диметиламінопиридину та 10мл сухого ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 12 годин, випарювали і залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол/метиленхлорид, як елюент, одержуючи 230мг (76%) масла.

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,46 (с, 9H), 1,48 (δ, J=7, 3H), 2,24 (с, 6H), 4,55 (м, 1H), 5,62 (м, 1H), 5,96 (с, 2H), 7,11 (δ, J=8, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,47 (м, 1H), 7,57 (м, 2H), 7,69 (м, 1H), 7,81 (м, 2H), 8,05 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,5, 18,0, 28,3, 50,9, 80,4, 106,9, 118,2, 118,9, 119,7, 122,6, 127,1, 127,3, 128,6, 129,2, 137,2, 138,5, 138,6, 140,9, 141,4, 151,6, 156,3, 171,8

МС(%) 511 (M+1, 100)

D 2-Аміно-N-[4'-(6-амінопиридин-2-іл)біфеніл-3-іл]пропіонамід

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної отвором для N₂, додавали 230мг (0,451ммоль) 2-(t-бутилкарбоамино)-N-[4'-(6-(2,5-диметилпірропіл)пиридин-2-іл)біфеніл-3-іл]пропіонамід та 25мл етилацетату. Розчин охолоджували до 0°C і насичували HCl, потім перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і 1 годин при кімнатній температурі. Одержаний осад збирали і розчиняли в 20мл метанолу, обробляли 1мл води та 157мг (2,255ммоль) гідроксиамін гідрохлориду і кип'ятили 2 дні. Реакційну суміш охолоджували, випарювали і поміщали в етилацетат/розбавлену соляну кислоту. Водний шар відокремлювали, pH доводили до 10 за допомогою 6N розчину гідроксиду натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Масло поміщали в метиленхлорид, обробляли активованим вугіллем, фільтрували через Celite, і випарювали. Одержане масло (90мг) перетворювали в гідрохлоридну сіль за допомогою 1N HCl в ефірі з одержанням твердої речовини, 73мг (40%), т.пл. >215°C (розкладається).

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,39 (δ, J=7, 3H), 3,57 (к, J=7, 1H), 4,66 (шс, 2H), 6,40 (δ, J=8, 1H), 7,05 (δ, J=7,5, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,43 (т, J=8, 1H), 7,62 (м, 4H), 7,93 (м, 2H), 9,57 (шс, 1H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 21,5, 51,1, 107,2, 110,7, 117,9, 118,3, 122,6, 127,1, 127,2, 129,3, 138,3, 138,6, 140,6, 141,3, 155,4, 158,3, 173,9

МС(%) 333 (M+1, 100)

ІЧ (KBr, cm⁻¹) 1657 (C=O)

ПРИКЛАД 6

2-Аміно-N-[4'-(6-амінопиридин-2-іл)біфеніл-3-іл]-3-фенілпропіонамід

Одержували як у Прикладі 5, використовуючи

t-бутоксикарбонілфеніпаланін, з одержанням на стадії сполучення 58% вихід і на стадії деблокування 57% вихід, отримували продукт у вигляді гідрохлоридної солі, т.пл. 180-200°C (розкладається)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,81 та 3,37 (мультиплети, 2H), 3,74 (дд, J=4,9, 1H), 4,62 (шс, 2H), 6,43 (δ, J=8, 1H), 7,10 (δ, J=7,5, 1H), 7,2-7,4 (м, 8H), 7,47 (т, J=8, 1H), 7,65 (м, 3H), 7,97 (м, 2H), 9,53 (шс, 1H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 40,8, 56,8, 107,2, 110,8, 118,0, 118,5, 122,8, 126,9, 127,0, 127,1, 127,2, 128,8, 129,2, 129,4, 137,6, 138,1, 138,4, 138,6, 140,7, 141,4, 155,4, 158,2, 172,4

МС(%) 409 (M+1, 100)

ПРИКЛАД 7

6-[4-(1-Бензил-1,2,5,6-тетрагідропиридин-3-іл)феніл]пиридин-2-іламін

A 2-(2,5-Диметилпірропіл)-6-[4-(пирид-3-іл)феніл]пиридин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 271мг (2,20ммоль) 3-пиридилборної кислоти (Rec Trav Chim, 93, 21 (1974)), 720мг (2,20ммоль) 2-(2,5-диметилпірропіл)-6-(4-бромфеніл)пиридину, 933мг (8,81ммоль) карбонату натрію, 128мг (0,110ммоль) тетракістрифенілфосфін паладію, 9мл етанолу та 1мл води. Суміш кип'ятили протягом 20 годин, додавали 100мг пиридилборної кислоти і кип'ятіння продовжували протягом 2 годин. Потім реакційну суміш охолоджували, виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол/метиленхлорид, як елюент, з одержанням продукту у вигляді масла, 350мг (49%)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,25 (с, 6H), 5,97 (с, 2H), 7,12 (δ, J=8, 1H), 7,31 (дд, J=5,8, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,74 (δ, J=8, 1H), 7,83 (м, 2H), 8,16 (м, 2H), 8,59 (м, 1H), 8,90 (м, 1H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,6, 107,2, 118,3, 120,1, 123,7, 127,4, 127,6, 128,1, 128,6, 129,1, 134,2, 135,9, 138,6, 138,8, 148,2, 148,5, 128,8, 151,8, 156,0

МС(%) 326 (M+1, 100)

B 2-(2,5-Диметилпірропіл)-6-[4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагідропиридин-3-іл)феніл]пиридин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 350мг (1,077ммоль) 2-(2,5-диметилпірропіл)-6-[4-(пирид-3-іл)феніл]пиридину, 10мл сухого ацетонітрилу і 128мкл (1,077ммоль) бензилброміду. Реакційну суміш гріли при 70°C протягом 14 годин, охолоджували, випарювали і залишок поміщали в 5мл етанолу і 4мл води та обробляли 149мг (2,37ммоль) ціаноборгідриду натрію (для покращення розчинності додавали декілька мл дихлорметану). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, виливали в розбавлений водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол/метиленхлорид, як елюент,

одержуючи дві фракції продукту

2-(2,5-диметилпірроліл)-6-[4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)феніл]-піридин у вигляді масла, 135мг (30%)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,26 (с, 6H), 2,41 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,78 (с, 2H), 5,98 (с, 2H), 6,28 (шс, 1H), 7,13 (δ, J=8, 1H), 7,3-7,5 (м, 7H), 7,73 (δ, J=8, 1H), 7,85 (т, J=8, 1H), 8,05 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,6, 26,6, 49,2, 54,6, 62,9, 107,0, 118,1, 119,7, 123,5, 125,2, 126,9, 127,2, 128,4, 128,7, 129,3, 134,8, 136,9, 138,2, 138,6, 141,1, 151,7, 156,5

МС(%) 420 (M+1, 100), та

2-(2,5-диметилпірроліл)-6-[4-(1-бензилпіперидин-3-іл)феніл]-піридин, 170мг (37,5%)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,82 (м, 4H), 2,23 (с, 6H), 2,67 (м, 1H), 2,9-3,1 (м, 4H), 3,66 (с, 2H), 5,95 (с, 2H), 7,12 (δ, J=8, 1H), 7,2-7,5 (м, 7H), 7,73 (δ, J=8, 1H), 7,86 (т, J=8, 1H), 8,01 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,6, 25,2, 31,3, 42,3, 53,5, 60,3, 63,2, 107,0, 118,2, 119,7, 127,1, 127,6, 127,7, 128,4, 128,5, 128,7, 129,5, 129,9, 133,3, 136,7, 138,7, 151,6, 156,7

МС(%) 420 (M+1, 100)

С 6-[4-(1-Бензил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)феніл]піридин-2-іламін

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 135мг (0,322ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-[4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)феніл]-піридину, 112мг (1,61ммоль) гідроксиламін гідрохлориду, 5мл етанолу та 1мл води. Реакційну суміш кип'ятили протягом 40 годин, охолоджували і одержаний осад, 6-[4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)феніл]-піридин-2-іламін дигідрохлорид, фільтрували і висушували, 22мг (16,5%), т пл 270-272°C. Додатковий продукт був випущений з фільтрату, 60мг (55%) у вигляді вільної основи, як масла

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,35 (м, 2H), 2,64 (м, 2H), 3,40 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 4,58 (шс, 2H), 6,21 (шс, 1H), 6,40 (δ, J=8, 1H), 7,04 (δ, J=7,5, 1H), 7,2-7,4 (м, 7H), 7,45 (т, J=8, 1H), 7,84 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 26,5, 49,1, 54,6, 62,8, 107,1, 110,7, 122,9, 125,0, 126,7, 126,8, 127,1, 128,3, 129,3, 134,9, 138,1, 138,2, 138,3, 138,4, 155,8

МС(%) 342 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₃H₂₃N₃·2HCl
1/2H₂O С 65,25, Н 6,19, N 9,92 Одержано С 65,62, Н 6,42, N 9,93

ПРИКЛАД 8

6-[4-(1-Бензилпіперидин-3-іл)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як у Прикладі 7С, використовуючи проміжну сполуку Приклада 7В, з одержанням 50мг (30%) твердої речовини, т пл 55-70°C

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,75 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 2,62 (м, 1H), 2,8-3,0 (м, 4H), 3,55 (с, 2H), 4,58 (шс, 2H), 6,40 (δ, J=8, 1H), 7,05 (δ, J=8, 1H), 7,2-7,4 (м, 7H), 7,44 (т, J=8, 1H), 7,82 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 25,7, 31,7, 42,7, 53,7, 61,0, 63,6, 106,9, 110,7, 126,8, 127,0, 127,5, 128,2, 128,3, 129,2, 129,3, 133,8, 137,8, 138,3, 145,7, 156,1,

158,3

МС(%) 344 (M+1, 100)

ПРИКЛАД 9

6-[4-(1-Бензилпіперидин-2-ілметил)феніл]піридин-2-іламін

А N-Бензил-2-(4-бромбензил)піперидин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної отвором для N₂, додавали 250мг (0,984ммоль) 2-(4-бромбензил)піперидину (одержаного як описано в Tetrahedron Letters 7, 631 (1977), 110мкл (1,08ммоль) бензальдегду, 7мл метанолу, 74мг (1,18ммоль) ціаноборгідриду натрію та декілька крапель оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі з наступним додаванням додаткової кількості бензальдегду, ціаноборгідриду натрію та оцтової кислоти, загалом 16 годин, потім виливали в розбавлений водний розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол/метиленхлорид, як елюент, і продукт в подальшому очищали перетворенням в гідрохлоридну сіль в ефірі з наступним перетворенням в основу за допомогою водного розчину гідроксиду натрію, одержуючи 175мг (52%) масла

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,29 (м, 2H), 1,53 (м, 3H), 1,6 (м, 1H), 2,26 та 2,79 (мультиплети, 2H), 2,60 (м, 2H), 3,15 (дд, J=3,12, 1H), 3,77 (Ab_q, J=13,5, Dn=41, 2H), 7,00 (м, 1H), 7,2-7,4 (м, 8H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 22,4, 24,9, 28,9, 36,0, 51,0, 58,2, 61,5, 127,0, 127,2, 127,6, 128,3, 128,5, 129,2, 131,1, 131,4, 139,0, 140,9

МС(%) 344/346 (M+1, Br⁷⁹/Br⁸¹, 100)

В 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-[4-(1-бензилпіперидин-2-ілметил)феніл]піридин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної перегородкою та отвором для N₂, додавали 175г (0,509ммоль) N-бензил-2-(4-бромбензил)піперидину та 7мл сухого ефіру. Розчин охолоджували до -70°C і додавали по краплям протягом 1 хвилини 0,38мл (0,610ммоль) 1,6М розчину бутиллітію в гексані. Реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 5 хвилин, потім нагрівали до кімнатної температури на протязі 20 хвилин. Потім до реакційної суміші при перемішуванні додавали розчин 105мг (0,610ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)піридину в 5мл сухого ефіру, і реакційну суміш, що змінювала забарвлення на темно-оранжеве, перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин і швидко охолоджували водним розчином хлориду амонію. Після екстракції етилацетатом, органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію протягом 16 годин для здійснення повного оксидування до піридину та випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол/метиленхлорид, як елюент, з одержанням 36мг (16%) масла

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,30 (м, 2H), 1,55 (м, 3H), 1,64 (м, 1H), 2,22 (с, 6H), 2,6-2,9 (м, 4H), 3,11 та 3,25 (мультиплети, 1H), 3,54 та 4,07 (мультиплети, 2H), 5,93 (с, 2H), 7,01 (δ, J=8, 1H), 7,2-7,4 (м, 7H), 7,72 (δ, J=8, 1H), 7,85 (т, J=8, 1H), 7,98 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,5, 22,3, 25,0, 29,0, 50,8,

58,2, 61,5, 65,2, 106,9, 118,1, 119,6, 126,9, 127,0, 127,6, 128,3, 128,5, 128,7, 129,0, 129,1, 129,8, 131,1, 131,3, 138,5, 141,5, 155,5, 157,0

МС(%) 436 (M+1, 100)

С 6-[4-(1-Бензилпиперидин-2-ілметил)феніл]пиридин-2-іламін

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 36мг (0,0827ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-[4-(1-бензилпиперидин-2-ілметил)феніл]пиридину, 29мг (0,414ммоль) гідроксиламін гідрохлориду, 4мл етанолу та 1мл води. Реакційну суміш кип'ятили 84 години (використовували додаткову кількість гідроксиламін гідрохлориду для закінчення реакції), охолоджували, виливали в розбавлену соляну кислоту і промивали етилацетатом. Доводили рН водного шару до 10 за допомогою 6N розчину гідроксиду натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Отримане масло було перетворено в гідрохлоридну сіль з використанням 1N HCl в ефірі з отриманням твердої речовини, 17мг (48%), т.пл 70-85°C

1H -NMR (δ , $CDCl_3$) 1,32 (м, 2H), 1,52 (м, 3H), 1,63 (м, 1H), 2,6-2,8 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 3,53 (м, 2H), 4,08 (м, 2H), 4,50 (шс, 2H), 6,42 (δ , J=8, 1H), 7,05 (δ , J=7,5, 1H), 7,2-7,4 (м, 7H), 7,47 (т, J=8, 1H), 7,81 (м, 2H)

^{13}C -NMR (δ , $CDCl_3$) 22,4, 23,8, 25,3, 36,2, 38,7, 50,9, 61,8, 106,8, 110,8, 126,7, 126,8, 128,2, 128,8, 128,9, 129,0, 129,6, 131,1, 131,3, 138,3, 141,0, 156,2, 158,6

МС(%) 358 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для $C_{24}H_{27}N_3 \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$
С 59,50, Н 7,28, N 8,67 Одержано С 59,54, Н 6,98, N 7,32

ПРИКЛАД 10

6-[4-(1-(2,2-Дифенілети́л)пиперидин-2-ілметил)феніл]пиридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 9, використовуючи дифенілацетальдегід на стадії, аналогічний 9А, з 59% виходом, з наступним 33% виходом при додаванні органолітєвого реагенту та 31% виходом при деблокуванні, з одержанням продукту у вигляді дигідрохлоридної солі, т.пл 168-180°C

1H -NMR (δ , $CDCl_3$) 1,4-1,7 (м, 6H), 2,4-3,4 (серія мультіплетів, 8H), 4,49 (шс, 2H), 6,43 (δ , J=8, 1H), 7,04 (δ , J=7,5, 1H), 7,11 (м, 2H), 7,2-7,4 (м, 10H), 7,47 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H)

^{13}C -NMR (δ , $CDCl_3$) 23,0, 23,8, 29,7, 38,7, 49,5, 50,5, 59,6, 61,6, 106,8, 110,8, 126,2, 126,7, 128,3, 129,5, 130,9, 138,4, 141,9, 144,0, 156,0, 158,2

МС(%) 448 (M+1, 100)

ПРИКЛАД 11

6-[3-(2-Диметиламіно-циклопентилметил)феніл]пиридин-2-іламін

А 2-(4-((2-(2,5-Диметилпірроліл))-пирид-6-іл)бензиліден)циклопентанон

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної насадкою Діна-Старка зі зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 552мг (2,0ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-формілфеніл)пиридину, 20мл бензолу, 0,384мг (2,4ммоль) 4-морфоліно-1-циклогексену та 1мг

камфорсульфонової кислоти. Розчин кип'ятили з видаленням води протягом 13 годин, охолоджували і додавали 25мл 3N соляної кислоти. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім розбавляли етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, промивали водним розчином бікарбонату натрію та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Сире масло тверділо при стоянні, 460мг (~100%) і використовувалось безпосередньо в наступній стадії

1H -NMR (δ , $CDCl_3$) 1,95 (м, 2H), 2,195 (с, 6H), 2,33 (т, J=8, 2H), 2,91 (м, 2H), 5,91 (с, 2H), 7,09 (δ , J=8, 1H), 7,36 (шс, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,71 (δ , J=8, 1H), 7,81 (т, J=8, 1H), 8,07 (м, 2H)

^{13}C -NMR (δ , $CDCl_3$) 13,5, 20,0, 29,3, 37,6, 107,1, 118,4, 120,1, 127,0, 128,2, 128,1, 130,8, 131,2, 136,4, 136,7, 138,8, 151,7, 155,6

МС(%) 343 (M+1, 100)

В 2-(4-((2-(2,5-Диметилпірроліл))-пирид-6-іл)бензил)циклопентанон

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали сирий матеріал з вищеописаної стадії (2ммоль) та 4мл 1,2-дихлоретану. Після розчинення додавали 25мл етанолу з наступним додаванням 631мг (10ммоль) форміату амонію та 100мг 10% паладію-на-вугліці. Суміш кип'ятили 1 годину, потім обробляли додатковою кількістю форміату амонію та паладію-на-вугліці (Pd-C) та кип'ятили протягом 1 години. Реакційну суміш потім охолоджували і фільтрували через Celite з етанолом та метиленхлоридом. Фільтрат випарювали, поміщали в етилацетат з водним розчином бікарбонату натрію, органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію та випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи етилацетат/гексан, як елюент, з одержанням 410мг (60% загальною) піни

1H -NMR (δ , $CDCl_3$) 1,56 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 2,24 (с, 6H), 2,29 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 3,19 (дд, J=4,14, 1H), 5,95 (с, 2H), 7,10 (с, J=8, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,71 (δ , J=8, 1H), 7,83 (т, J=8, 1H), 8,01 (м, 2H)

^{13}C -NMR (δ , $CDCl_3$) 13,5, 20,5, 29,0, 35,3, 38,1, 50,8, 107,0, 118,1, 119,6, 126,9, 128,5, 129,3, 136,3, 138,7, 141,5, 151,6, 156,6

^{14}C (без розбавника, см 1) 1735(C=O)

МС(%) 345 (M+1, 100)

С 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-[3-(2-диметиламіноциклопентилметил)феніл]пиридин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 205мг (0,596ммоль) 2-(4-((2-(2,5-диметилпірроліл))-пирид-6-іл)бензил)циклопентанону, 10мл метанолу, 486мг (5,96ммоль) диметиламін гідрохлориду, 45мг (0,715ммоль) ціаноборггідриду натрію та 41мкл (0,715ммоль) оцтової кислоти. Реакційну суміш гріли при 50°C протягом 40 годин, охолоджували і виливали у водний розчин бікарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи

метанол/метиленхлорид (з невеликою кількістю триетиламіну), як елюент, з одержанням обох діастереомерів у вигляді масла

Менш полярний діастереомер, 140мг (63%)

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,51 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 2,28 (м, 3H), 2,33 (с, 6H), 2,99 (м, 1H), 5,93 (с, 2H), 7,10 (δ , J=8, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,71 (δ , J=8, 1H), 7,83 (т, J=8, 1H), 7,99 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 13,4, 20,3, 27,3, 28,2, 32,4, 42,8, 45,3, 71,8, 106,8, 118,0, 119,4, 128,7, 128,6, 129,4, 135,7, 138,4, 143,8, 151,5, 156,8

МС(%) 374 (M+1, 100)

Більш полярний діастереомер, 10мг (4%)

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,5-1,8 (м, 6H), 2,20 (с, 6H), 2,32 (с, 6H), 2,45 (дд, J=10,14, 1H), 2,60 (м, 2H), 2,95 (дд, J=5, 13,5, 1H), 5,91 (с, 2H), 7,10 (с, J=8, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,71 (δ , J=8, 1H), 7,84 (т, J=8, 1H), 7,97 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 13,4, 23,5, 27,5, 30,85, 41,0, 42,3, 43,3, 72,1, 106,8, 118,0, 119,5, 126,8, 128,8, 129,4, 138,0, 138,4, 142,7, 151,5, 158,7

МС(%) 374 (M+1, 100)

D 6-[3-(2-Диметиламіноциклопентилметил)феніл]піридин-2-іламін

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 140мг (0,375ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-[3-(2-диметиламіноциклопентилметил)феніл]піридину, 9мл етанолу, 1мл води та 261мг (3,75ммоль) гідроксиламін гідрохлориду. Реакційну суміш кип'ятили 24 години, обробляли додатковою кількістю гідроксиламін гідрохлориду та кип'ятили далі ще 12 годин. Потім суміш охолоджували, виливали в розбавлений водний розчин соляної кислоти та промивали етилацетатом, доводили рН водного шару до 10 за допомогою 6N розчину гідроксиду натрію та екстрагували двома порціями етилацетату. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Одержане масло (109мг, 98,5%) перетворювали у гідрохлоридну сіль за допомогою 1N HCl в ефірі, одержуючи 115мг (83%) твердої речовини білого кольору, т. пл. 60-80°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,49 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,3 (м, 1H), 2,94 (δ , J=9,6, 1H), 4,57 (шс, 2H), 6,38 (с, J=8, 1H), 7,02 (δ , J=8, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,43 (т, J=8, 1H), 7,80 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 20,3, 27,3, 28,2, 32,3, 42,8, 45,3, 71,9, 106,7, 110,6, 126,6, 129,2, 137,1, 138,2, 142,8, 156,2, 158,2

МС(%) 296 (M+1, 100)

ПРИКЛАД 12

6-[3-(2-(4-Метилпіперазин-1-іл)циклопентилметил)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи N-метилпіперазин, одержуючи 64% вихід продукту у вигляді суміші діастереомерів як гідрохлоридної солі, т. пл. 212-224°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,44 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,7-1,8 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,3 (м, 1H), 2,4-2,6 (м, 8H), 2,88 (м, 1H), 4,60 (шс, 2H), 6,34 (δ , J=8, 1H), 6,99 (δ , J=8, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,40 (т, J=8, 1H), 7,77 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 20,1, 27,3, 27,4, 32,5, 42,1, 46,0, 52,7, 55,1, 70,0, 106,7, 110,5, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 142,8, 156,1, 158,2

МС(%) 351 (M+1, 100)

ПРИКЛАД 13

6-[4-(Піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін

A N-Бензил-4-(4-бромфеніл)піперидин

До круглодонної колби, ємністю 250мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 4,77г (17,72ммоль) 3-(4-бромфеніл)глутарового ангідриду (одержаного, як описано в J. Org. Chem., 21, 704 (1956)), 1,90г (17,72ммоль) бензиламіну та 80мл толуолу. Реакційну суміш кип'ятили 1,5 години, охолоджували та концентрували. Залишок поміщали в 80мл оцтового ангідриду і гріли при 100°C протягом 18 годин, потім охолоджували та випарювали декілька разів з толуолом для видалення надлишків оцтового ангідриду. Залишок розчиняли в 80мл сухого тетрагідрофурану і обробляли за допомогою 40мл (80ммоль) 2N розчину боранметилсульфіду бору в тетрагідрофурані. Реакційну суміш кип'ятили 18 годин, охолоджували і випарювали, потім розчиняли в 80мл етанолу і обробляли 3,5г карбонату натрію та 3,5г фториду цезію. Реакційну суміш кип'ятили 16 годин, охолоджували та концентрували. Залишок поміщали у воду та етилацетат. Органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію та випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи етилацетат/гексан, як елюент, одержуючи 2,94г (50%) масла

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,78 (м, 4H), 2,08 (м, 2H), 2,47 (м, 1H), 3,02 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 7,10 (д, J=8, 1H), 7,2-7,4 (м, 5H), 7,41 (д, J=8, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 33,4, 42,2, 54,1, 63,5, 119,7, 127,0, 128,2, 128,7, 129,2, 131,4, 138,4, 145,5

МС(%) 328/330 (M, Br⁷⁹/Br⁸¹, 15/19), 91 (100)

B N-Бензил-4-(4-(2-(2,5-

диметилпірроліл)піридин-6-іл)феніл)піперидин

До круглодонної тригорлої колби, ємністю 125мл, обладнаної перегордкою та отвором для N_2 , додавали 2,93г (8,88ммоль) N-бензил-4-(4-бромфеніл)піперидину та 30мл сухого ефіру. Розчин охолоджували до -70°C і додавали по краплям на протязі 5 хвилин 6,66мл (10,65ммоль) 1,6N розчину бутиллітію в гексані. Після перемішування на протязі 5 хвилин при -70°C розчин повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 25 хвилин. Потім додавали по краплям на протязі 5 хвилин розчин 1,83г (10,65ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-піридину в 10мл сухого ефіру, і реакційну масу, яка повільно ставала темно-червоного кольору, перемішували при кімнатній температурі на протязі 3 годин. Реакційну масу охолоджували за допомогою водного розчину хлориду амонію, розподіляли між етилацетатом та водою і органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином і висушували над сульфатом натрію, залишаючи його стояти протягом ночі для здійснення реароматизації піридинового кільця. Після випарювання розчинника залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи етилацетат/гексан, а потім метанол/етиленхлорид, як елюенти, одержуючи 1,21г (32%) масла

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,86 (м, 4H), 2,16 (м, 2H),

2,23 (с, 6H), 2,58 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 5,95 (с, 2H), 7,12 (д, J=8, 1H), 7,2-7,4 (м, 7H), 7,73 (д, J=7, 1H), 7,85 (т, J=8, 1H), 8,03 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,5, 33,4, 42,5, 54,2, 63,5, 106,9, 118,1, 119,6, 127,1, 127,3, 128,2, 128,7, 129,3, 131,4, 136,3, 138,3, 138,5, 148,0, 151,7, 156,8

МС(%) 422 (M+1, 26), 91 (100)

С 4-(4-(2-(2,5-Диметилпірроліл)пірид-6-іл)феніл)піперидин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 1,21г (2,87ммоль) N-бензил-4-(4-(2-(2,5-диметилпірроліл)пірид-6-іл)феніл)піперидину, 30мл етанолу, 0,90г (14,37ммоль) формиату амонію та 140мг 10% пападію-на-вуглеці (Pd-C) Реакційну суміш кип'ятили протягом 1 години, обробляючи додатково кількістю формиату амонію та PdC і кип'ятили 3 години. Потім охолоджували і фільтрували через Celite з етанолом та метилепохлоридом. Фільтрат випарювали, поміщали в етилацетат та водний розчин бікарбонату натрію і органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали з одержанням 734мг (77%) масла

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,80 (м, 4H), 2,20 (с, 6H), 2,69 (м, 1H), 2,76 (м, 2H), 3,23 (м, 2H), 3,68 (шс, 1H), 5,92 (с, 2H), 7,10 (д, J=8, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,71 (д, J=8, 1H), 7,84 (т, J=8, 1H), 8,01 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,5, 33,7, 42,5, 46,7, 106,9, 118,1, 119,6, 127,2, 128,5, 128,7, 136,4, 138,5, 147,7, 151,7, 156,8

МС(%) 332 (parents 1 100)

Д 6-[4-(Піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 100мг (0,302ммоль) 4-(4-(2-(2,5-диметилпірроліл)пірид-6-іл)феніл)піперидину, 10мл етанолу, 1мл води та 417мг (6,04ммоль) гідроксиламін гідрохлориду. Реакційну суміш кип'ятили 20 хвилин, охолоджували і виливали в розбавлену водну соляну кислоту, потім промивали етилацетатом. Доводили рН водного шару до 10 за допомогою 8N розчину гідроксиду натрію і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Одержане масло (77мг, 100%) перетворювали в гідрохлоридну сіль, використовуючи HCl в ефірі, з одержанням твердої речовини жовтуватого-коричневого кольору, 32мг (32%), т пл розкл близько 150°C

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,63 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 2,60 (м, 1H), 2,68 (м, 2H), 3,14 (м, 2H), 4,68 (шс, 2H), 6,36 (д, J=8, 1H), 6,97 (д, J=7,5, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,41 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 34,1, 42,5, 46,8, 106,9, 110,5, 126,9, 128,3, 137,6, 138,2, 147,0, 155,9, 158,3

МС(%) 254 (M+1, 100)

ПРИКЛАД 14

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи циклогексиламін, з одержанням 76% виходу менш полярного ізомеру після розділення ізомерів, визначеного як цис-стереоізомер, у вигляді гідрохлоридної солі, т пл 196-205°C

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 10-1,9 (м, 16H), 2,21 (м,

1H), 2,34 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,82 (дд, J=5,13, 1H, визначений як цис-стереоізомер), 3,21 (м, 1H), 4,52 (широкий с, 2H, NH₂), 6,40 (д, J=8, 1H), 7,04 (д, J=8, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,45 (т, J=8, 1H), 7,81 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 20,6, 25,2, 26,1, 28,3, 31,1, 33,9, 34,1, 43,8, 54,9, 58,3, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 142,7, 156,2, 158,1

МС(%) 350 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₃H₃₁N₃ 2HCl H₂O С 62,72, Н 8,01, N 9,54 Одержано С 62,66, Н 8,12, N 8,83

ПРИКЛАД 15

6-[3-(2-(N-Циклогексиламіно)циклопентилметил)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи циклогексиламін, з одержанням 85% виходу більш полярного ізомеру після розділення ізомерів, визначеного як транс-стереоізомер, у вигляді гідрохлоридної солі, т пл 175-185°C

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 0,9-1,4 (м, 6H), 1,5-2,0 (м, 11H), 2,33 (м, 1H), 2,52 (дд, J=8,5, 13, 1H, визначений як транс-стереоізомер), 2,81 (м, 2H), 4,56 (широкий с, 2H, NH₂), 6,38 (д, J=8, 1H), 7,02 (д, J=8, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,43 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 22,5, 25,1, 25,2, 26,0, 30,7, 33,3, 33,6, 34,5, 40,3, 48,0, 55,2, 61,6, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,2, 138,2, 141,9, 156,1, 158,2

МС(%) 350 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₃H₃₁N₃ 2HCl 3/2H₂O С 61,46, Н 8,07, N 9,35 Одержано С 61,78, Н 8,01, N 9,12

ПРИКЛАД 16

6-[3-(2-(N-Фенетиламіно)циклопентилметил)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи фенетиламін, з одержанням 85% виходу менш полярного ізомеру після розділення ізомерів, визначеного як цис-стереоізомер, у вигляді гідрохлоридної солі, т пл 170-185°C

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,52 (м, 6H), 1,75 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 2,36 (дд, J=10,13, 1H), 2,7-3,0 (м, 4H), 4,53 (широкий с, 2H, NH₂), 6,41 (д, J=8, 1H), 7,04 (д, J=8, 1H), 7,14 (м, 2H), 7,2-7,3 (м, 5H), 7,46 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 21,2, 28,9, 30,7, 34,2, 36,7, 44,6, 49,9, 61,7, 106,9, 110,8, 126,3, 126,8, 128,6, 128,9, 139,1, 137,3, 138,4, 140,4, 142,7, 156,3, 158,3

МС(%) 372 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₅H₂₉N₃ 2HCl 5/3H₂O С 63,29, Н 7,29, N 8,86 Знайдено С 63,31, Н 7,35, N 8,66

ПРИКЛАД 17

6-[3-(2-(N-Фенетиламіно)циклопентилметил)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи фенетиламін, з одержанням 85% виходу більш полярного ізомеру після розділення ізомерів, визначеного як транс-стереоізомер, у вигляді гідрохлоридної солі, т пл 110-130°C

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,29 (м, 2H), 1,40 (м, 1H), 1,59 (м, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,93 (м, 2H), 2,51 (дд, J=8,5, 13, 1H), 2,6-2,8 (м, 5H), 4,55 (широкий с, 2H,

NH_2), 6,40 (д, $J=8$, 1H), 7,05 (д, $J=8$, 1H), 7,2-7,4 (м, 7H), 7,46 (т, $J=8$, 1H), 7,81 (м, 2H)
 $^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 22,5, 30,8, 32,6, 36,4, 40,3, 47,6, 49,70, 64,5, 106,8, 110,6, 126,0, 126,6, 128,3, 128,6, 129,0, 137,25, 138,2, 140,0, 141,8, 156,0, 158,2

МС(%) 372 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для
 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ С 63,69, Н 7,27, N 8,91
 Одержано С 63,80, Н 7,41, N 8,53

ПРИКЛАД 18

6-[3-(2-(4-Метилпіперазин-1-іл)циклогексилметил)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи N-метилпіперазин, з одержанням 96% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 195-208°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,1-1,6 (м, 8H), 1,8-1,9 (м, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,4-2,7 (м, 8H), 2,90 (м, 1H), 4,53 (широкий с, 2H, NH_2), 6,40 (д, $J=8$, 1H), 7,02 (д, $J=8$, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,45 (т, $J=8$, 1H), 7,79 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 13,8, 24,5, 25,7, 26,9, 30,5, 37,2, 45,9, 50,1, 55,5, 65,8, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 143,1, 156,2, 158,1

МС(%) 365 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для
 $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 5/2\text{H}_2\text{O} \cdot 2/3(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$ С 57,26, Н 8,11, N 10,41
 Одержано С 57,15, Н 7,81, N 10,11

ПРИКЛАД 19

6-[3-(2-(N-Бензиламіно)циклогексилметил)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи бензиламін, з одержанням 72% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 170-185°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,3-1,4 (м, 4H), 1,6-1,8 (м, 4H), 2,57 (дд, $J=9,13$, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 3,77 (дд, $J=9,38$, 2H), 4,58 (широкий с, 2H, NH_2), 6,40 (д, $J=8,1\text{H}$), 7,05 (д, $J=8$, 1H), 7,2-7,4 (м, 7H), 7,48 (т, $J=8$, 1H), 7,82 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 25,2, 25,6, 27,0, 28,6, 39,0, 50,8, 51,3, 56,1, 60,1, 106,7, 110,6, 126,5, 126,6, 128,1, 128,3, 129,5, 137,1, 138,3, 141,2, 141,9, 142,5, 156,2, 158,2

МС(%) 372 (M+, 100)

Аналіз Розраховано для
 $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ С 63,69, Н 7,27, N 8,91
 Одержано С 64,03, Н 7,25, N 8,90

ПРИКЛАД 20

6-[4-[2-(2-Етоксietiламіно)циклогексилметил]феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи 2-етоксietiламін, з одержанням 100% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 70-80°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,21 (т, $J=8$, 3H), 1,2-1,7 (м, 8H), 2,5-2,9 (мультиплети, 3H), 3,4-3,6 (м, 7H), 4,54 (широкий с, 2H, NH_2), 6,39 (д, $J=8$, 1H), 7,03 (д, $J=7,5$, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,44 (т, $J=8$, 1H), 7,80 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 15,2, 26,9, 28,7, 30,4, 32,2, 46,2, 46,8, 57,0, 60,5, 66,25, 70,1, 106,7, 110,6, 126,5, 129,3, 167,0, 138,2, 141,6, 142,4, 156,2, 158,2

МС(%) 354 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для

$\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ С 44,90, Н 8,73, N 7,14
 Одержано С 44,69, Н 8,82, N 6,82

ПРИКЛАД 21

6-[4-(2-(4-Бензилпіперазин-1-іл)циклогексилметил)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи N-бензилпіперазин, з одержанням 67% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 170-185°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,0-1,8 (м, 8H), 1,8-1,9 (м, 3H), 2,4-2,6 (м, 8H), 2,92 (м, 1H), 3,51 (синглети, 2H), 4,53 (шс, 2H, NH_2), 6,40 (д, $J=8$, 1H), 7,03 (д, $J=7$, 1H), 7,1-7,3 (м, 7H), 7,45 (т, $J=7,5$, 1H), 7,79 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 19,8, 24,5, 25,7, 26,9, 30,5, 37,2, 50,1, 53,0, 53,5, 63,1, 65,9, 106,7, 110,6, 126,6, 126,9, 128,1, 129,1, 129,2, 137,0, 138,0, 138,2, 143,1, 156,2, 158,1

МС(%) 441 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для
 $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$ С 60,36, Н 7,34, N 9,71
 Одержано С 60,53, Н 7,35, N 8,97

ПРИКЛАД 22

6-[4-(2-(4-(N-ізопроплацетамідо)піперазин-1-іл)циклогексилметил)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи N-(N-ізопроплацетамідо)піперазин, з одержанням 94% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 180-200°C (розкл.)

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,147 та 1,148 (дублети, $J=6$, 6H), 1,2-1,8 (м, 11H), 2,6 (широкий м, 8H), 2,95 (с, 2H), 4,088 та 4,092 (гептети, $J=6$, 1H), 4,53 (широкий с, 2H, NH_2), 6,40 (д, $J=8$, 1H), 7,02 (д, $J=8$, 1H), 7,17 (м, 2H), 7,45 (т, $J=8$, 1H), 7,79 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 22,75, 24,5, 25,7, 26,1, 30,6, 60,5, 50,2, 53,8, 61,5, 65,8, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 143,0, 156,1, 158,2, 169,2

МС(%) 450 (M+1, 100),

Аналіз Розраховано для
 $\text{C}_{27}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O} \cdot 3\text{HCl} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O} \cdot (\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$ С 57,98, Н 8,32, N 10,91

Одержано С 57,77, Н 7,90, N 10,85

ПРИКЛАД 23

6-[4-((2-(Фенетил)-[2,2,1]біциклогепт-1-іл)метил)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи N-фенетиламін, з одержанням 73% виходу продукту, визначеного як транс-ізомер, т. пл. 195-204°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,2-1,4 (м, 4H), 1,58 (м, 2H), 1,94 (широкий с, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,33 (широкий с, 1H), 2,4904 (дд, $J=10,14$, 2H), 2,7-2,8 (м, 4H), 3,10 (дд, $J=4,11$, 1H, визначений як транс-ізомер), 4,54 (шс, 2H, NH_2), 6,41 (д, $J=8$, 1H), 7,04 (д, $J=7$, 1H), 7,2-7,3 (м, 5H), 7,27 (м, 2H), 7,46 (т, $J=8$, 1H), 7,79 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 20,3, 22,4, 31,7, 36,6, 37,3, 39,9, 40,7, 43,3, 50,1, 59,3, 106,8, 110,7, 126,1, 126,7, 128,4, 128,7, 128,9, 137,1, 138,3, 140,4, 142,8, 156,2, 158,2

МС(%) 398 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ С 66,39, Н 7,22, N 8,60
 Одержано С 66,00, Н 7,2, N 8,60

ПРИКЛАД 24

6-[4-((2-(3-Аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-іламіно)-

[2,2,1]біциклогепт-1-іл)метил)феніл]-піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи 3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-іламін, з одержанням 78% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 248-250°C (розкл.)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,04 (широкий д, J=9, 2H), 1,29 (м, 4H), 1,53 (м, 2H), 1,59 (широкий с, 1H), 1,89 (широкий с, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,21 (ддд, J=3,14, 24, 2H), 2,48 (широкий с, 1H), 2,78 (дд, J=4,13, 1H визначений як транс-ізомер), 3,02 (м, 4H), 4,55 (широкий с, 2H, NH₂), 6,39 (д, J=8, 1H), 7,02 (д, J=7,5, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,44 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 22,4, 25,5, 25,8, 27,35, 32,5, 36,3, 36,8, 38,3, 41,3, 49,5, 52,6, 53,6, 106,8, 110,6, 126,7, 128,9, 137,1, 138,3, 142,5, 156,2, 158,3

МС(%) 375 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₄H₃₀N₄ 3HCl 1/2H₂O 1/2(C₄H₁₀O) С 58,92, Н 7,42, N 10,57 Одержано С 59,02, Н 7,50, N 10,64

ПРИКЛАД 25

6-[2-(N-Фенетиламіно)-5-фенілциклогексилметил)метил)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи N-фенетиламін, з одержанням 77,5% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 178-192°C (розкл.)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,2-1,5 (м, 6H), 2,2-2,5 (м, 3H), 2,84 (м, 4H), 3,03 (м, 1H), 3,13 (м, 1H), 4,49 (широкий с, 2H, NH₂), 6,41 (д, J=8, 1H), 7,02 (д, J=7,5, 1H), 7,2-7,4 (м, 12H), 7,46 (т, J=8,1H), 7,74 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 32,6, 33,0, 36,7, 38,7, 38,8, 43,8, 44,7, 48,1, 60,4, 106,8, 110,8, 125,9, 126,3, 126,6, 126,8, 128,3, 128,5, 128,8, 129,6, 137,3, 138,3, 140,1, 141,0, 146,8, 156,2, 158,2

МС(%) 462 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₃₂H₃₅N₃ 2HCl 1/2CH₂Cl₂ (C₄H₁₀O) С 66,41, Н 7,48, N 6,37 Одержано С 66,42, Н 7,29, N 6,17

ПРИКЛАД 26

6-[4-((2-Фенетил)-[2,2,1]біциклогепт-1-іл)метил)феніл]піридин-2іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи N-фенетиламін, з одержанням 96% виходу продукту, визначеного як цис-ізомер, т. пл. 170-180°C (розкл.)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,08 (м, 1H), 1,15 (м, 1H), 1,2-1,4 (м, 4H), 1,57 (м, 2H), 1,68 (м, 1H), 2,0-2,2 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,69 (м, 4H), 2,77 (м, 1H), 4,50 (широкий с, 2H, NH₂), 6,42 (д, J=8, 1H), 7,05 (д, J=8, 1H), 7,12 (м, 2H), 7,22 (м, 5H), 7,47 (т, J=8, 1H), 7,81 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 22,1, 27,4, 36,4, 36,6, 37,1, 39,0, 41,7, 49,7, 52,5, 68,5, 106,8, 110,7, 126,0, 126,7, 128,4, 128,6, 128,9, 137,3, 138,3, 140,1, 142,3, 156,1, 158,2

МС(%) 398 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₇H₃₁N₃ 2HCl H₂O 1/2(C₄H₁₀O) С 66,28, Н 7,67, N 8,00 Одержано С 66,57, Н 7,41, N 7,64

ПРИКЛАД 27

6-(((2-(3-Аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-іламіно)-5-

феніл-циклогексилметил)метил)феніл]-піридин-2іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи 3-аза-біцикло[3,1,0]гекс-6-іламін, з одержанням 56% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 248-250°C (розкл.)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,2-3,2 (мультиплети для 18H), 4,53 та 4,58 (широкі синглети, 2H, NH₂), 6,40 та 6,44 (дублети, J=8, 1H), 7,02 та 7,05 (дублети, J=7,5, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,25 (м, 5H), 7,40 та 7,45 (триплети, J=8, 1H), 7,89 та 7,87 (мультиплети, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 25,3, 26,1, 30,9, 32,9, 34,6, 37,1, 39,9, 53,0, 64,9, 86,5, 106,8, 107,2, 110,8, 110,9, 125,9, 126,8, 127,0, 127,1, 128,3, 129,2, 138,4, 138,5, 156,2, 158,2

МС(%) 439 (M+1, 100)

ПРИКЛАД 28

N-Метил-(2-амінопірид-6-іл-бензиліден)оксіндол

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи N-метилоксіндол, з одержанням 100% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 170-175°C (розкл.)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 3,26 (с, 3H), 4,60 (широкий 9, 2H, NH₂), 6,47 (д, J=8,1H), 6,80 (д, J=8, 1H), 6,86 (т, J=8, 1H), 7,12 (д, J=8, 1H), 7,24 (м, 1H), 7,50 (т, J=8, 1H), 7,70 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 8,02 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 26,1, 107,7, 108,1, 110,9, 121,1, 121,7, 122,8, 126,8, 127,1, 129,7, 132,3, 135,0, 136,7, 138,4, 140,6, 144,1, 154,9, 158,3, 168,45

МС(%) 328 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₁H₁₇N₃O 1/4H₂O С 76,00, Н 5,31, N 12,66 Одержано С 75,93, Н 5,30, N 11,87

ПРИКЛАД 29

N-Метил-(2-амінопірид-6-іл-бензил)оксіндол

Одержували відновленням продукту, одержаного в Прикладі 28, з одержанням 60% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 45-55°C (розкл.)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,91 (дд, J=10,14, 1H), 3,14 (с, 3H), 3,52 (дд, J=4,14 1H), 3,73 (м, 1H), 4,53 (широкий с, 2H, NH₂), 6,42 (д, J=8, 1H), 6,725 (д, J=8, 1H), 6,80 (м, 1H), 6,88 (т, J=7,5, 1H), 7,05 (д, J=8, 1H), 7,21 (м, 3H), 7,46 (т, J=7,5, 1H), 7,81 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 26,1, 36,5, 47,0, 107,0, 107,9, 110,7, 122,1, 124,6, 126,7, 127,9, 129,6, 138,0, 138,3, 138,5, 144,2, 155,7, 158,3, 177,0

МС(%) 330 (M+1, 100)

ПРИКЛАД 30

N-(2-Диметиламіноетил)-(2-амінопірид-6-іл-бензиліден)оксіндол

Одержували як в Прикладі 28, використовуючи N-(2-диметиламіноетил)оксіндол з одержанням 91% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 165-190°C (розкл.)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,33 (с, 6H), 2,59 (т, J=7, 2H), 3,90 (т, J=7, 2H), 4,55 (широкий с, 2H, NH₂), 6,48 (д, J=8, 1H), 6,85 (м, 2H), 7,14 (д, J=7,5, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,51 (т, J=8, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,85 (с, 1H), 8,02 (м, 2H)

^{13}C -NMR (δ , CDCl_3) 37,6, 45,1, 55,6, 107,0, 107,7, 110,4, 121,1, 122,4, 125,9, 126,2, 129,1, 131,7, 136,3, 137,8, 157,6 Не всі атоми вуглецю було видно при одержанні цих спектрів внаслідок обмеженої розчинності сполуки

МС(%) 385 ($M+1$, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ С 60,63, Н 5,94, N 11,78 Одержано С 60,61, Н 6,13, N 10,12

ПРИКЛАД 31

N-(2-Диметиламіноетил)-(2-амінопіридин-6-іл)-бензил)оксид

Одержували відновленням продукту, одержаного в Прикладі 30, використовуючи каталізований палладієм форміат амонію, з одержанням 97% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т пл 120-135°C (розкл.)

^1H -NMR (δ , CDCl_3) 2,25 (с, 6H), 2,39 (м, 2H), 2,95 (дд, $J=9,14$, 1H), 3,48 (дд, $J=4,14$, 1H), 3,7-3,9 (м, 3H), 4,47 (широкий с, 2H, NH_2), 6,42 (д, $J=8$, 1H), 7,76 (д, $J=8$, 1H), 6,84 (м, 1H), 6,89 (т, $J=7$, 1H), 7,05 (д, $J=7,5$, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,46 (т, $J=8$, 1H), 7,79 (м, 2H)

C-NMR (δ , CDCl_3) 36,5, 38,2, 45,8, 46,9, 55,9, 107,0, 108,1, 110,7, 122,0, 124,7, 126,6, 127,9, 128,4, 129,7, 130,9, 138,0, 138,3, 143,5, 155,8, 158,2, 176,8

МС(%) 387 ($M+1$, 100)

ПРИКЛАД 32

6-[(N-5-Ізоксазолілметил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іамін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи 5-бромометилізоксазол для алкілювання 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іаміну, в етилацетаті з 90% виходом, т пл 122-127°C

^1H -NMR (δ , CDCl_3) 1,81 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 2,485 (м, 1H), 3,00 (м, 2H), 3,735 (с, 2H), 4,57 (широкий с, 2H, NH_2), 6,17 (д, $J=1,5$, 1H), 6,38 (д, $J=8$, 1H), 7,01 (д, $J=8$, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,43 (т, $J=8$, 1H), 7,81 (м, 2H), 8,18 (д, $J=1,7$, 1H)

^{13}C -NMR (δ , CDCl_3) 33,2, 41,8, 53,4, 53,9, 102,4, 106,8, 110,6, 126,8, 126,9, 137,7, 138,2, 146,4, 150,1, 155,9, 158,2, 168,9

МС(%) 335 ($M+1$, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 1/4(\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2)$ С 70,76, Н 6,79, N 15,72 Одержано С 70,83, Н 6,62, N 15,73

ПРИКЛАД 33

6-[(N-Ацетамідо)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іамін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи йодоацетамід для алкілювання 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іаміну, з 55% виходом, т пл 224-227°C

^1H -NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$) 1,76 (м, 2H), 2,17 (м, 1H), 2,51 (м, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,91 (м, 4H), 5,94 (д, $J=4,5$, 1H), 6,39 (д, $J=8$, 1H), 7,01 (д, $J=7$, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,44 (т, $J=8$, 1H), 7,90 (м, 2H)

C-NMR (δ , $\text{DMSO}-d_6$) 33,0, 41,1, 54,0, 61,7, 106,7, 108,0, 126,3, 126,8, 137,3, 137,8, 146,5, 154,3, 159,4, 172,0

МС(%) 311 ($M+1$, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O} \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$ С 67,69, Н 7,26, N 17,54 Одержано С 67,96, Н 7,03, N 17,37

ПРИКЛАД 34

6-[(N-Бензоілметил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іамін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи фенацилбромід для алкілювання 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іаміну, з 75% виходом, т пл 180-200°C гідрохлоридної солі

^1H -NMR (δ , CDCl_3) 1,8-2,0 (м, 4H), 2,27 (м, 2H), 2,55 (м, 1H), 3,12 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 4,57 (широкий с, 2H, NH_2), 6,40 (д, $J=8$, 1H), 7,03 (д, $J=7,5$, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,45 (м, 3H), 7,55 (т, $J=7,5$, 1H), 7,83 (м, 2H), 8,01 (м, 2H)

^{13}C -NMR (δ , CDCl_3) 33,2, 42,0, 54,6, 64,8, 106,8, 110,6, 126,8, 127,0, 128,1, 128,5, 133,1, 136,1, 137,6, 138,3, 146,7, 155,9, 158,1, 196,7

МС(%) 372 ($M+1$, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$ С 62,95, Н 6,27, N 9,18 Одержано С 63,13, Н 6,38, N 9,07

ПРИКЛАД 35

6-[(N-(3,4-Диметоксибензил))-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іамін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи 3,4-диметоксибензилбромід для алкілювання 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іаміну, з 89% виходом, т пл 150-165°C гідрохлоридної солі

^1H -NMR (δ , CDCl_3) 1,85 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 2,54 (м, 1H), 3,06 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,6 (широкий с, 2H), 6,40 (д, $J=8$, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,95 (м, 1H), 7,02 (д, $J=7,5$, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,45 (т, $J=8$, 1H), 7,82 (м, 2H)

^{13}C -NMR (δ , CDCl_3) 32,9, 42,2, 53,8, 55,91, 55,935, 60,4, 62,8, 106,9, 110,7, 110,8, 112,6, 121,7, 126,9, 127,1, 137,7, 138,3, 146,6, 148,3, 156,1, 158,3

МС(%) 404 ($M+1$, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot 7/4\text{H}_2\text{O}$ С 59,11, Н 6,85, N 8,27 Знайдено С 59,19, Н 6,92, N 8,21

ПРИКЛАД 36

6-[(N-(3,4-Метилendioксибензил))-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іамін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи 3,4-метилendioксибензилбромід для алкілювання 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іаміну, з 82% виходом, т пл 150-165°C гідрохлоридної солі

^1H -NMR (δ , CDCl_3) 1,87 (м, 4H), 2,11 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 5,94 (с, 2H), 6,41 (д, $J=8$, 1H), 6,76 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,02 (д, $J=7,5$, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,46 (т, $J=8$, 1H), 7,83 (м, 2H)

^{13}C -NMR (δ , CDCl_3) 33,0, 42,2, 53,8, 62,8, 100,9, 106,9, 107,9, 108,8, 110,7, 122,6, 126,9, 127,1, 131,4, 137,7, 138,4, 146,7, 147,6, 156,1, 158,3

МС(%) 388 ($M+1$, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 3/2\text{H}_2\text{O} \cdot 2\text{HCl}$ С 59,14, Н 6,20, N 8,62 Одержано С 59,22, Н 6,32, N 8,53

ПРИКЛАД 37

6-[(N-(2-Фурил)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іамін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи фурфурілбромід для алкілювання 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іаміну, з 100% виходом, т пл 75-95°C гідрохлоридної солі

^1H -NMR (δ , CDCl_3) 1,8-1,9 (м, 4H), 2,11 (м, 2H),

2,49 (м, 1H), 3,02 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 4,6 (широкий с, 2H, NH₂), 6,21 (м, 1H), 6,30 (м, 1H), 6,38 (д, J=8, 1H), 7,00 (д, J=7,5, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,37 (м, 1H), 7,43 (т, J=7,5, 1H), 7,80 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 33,1, 42,1, 53,8, 55,0, 138,8, 128,8, 110,0, 110,6, 126,8, 127,0, 137,6, 138,2, 142,1, 146,7, 151,6, 156,0, 156,2

МС(%) 334 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₁H₂₃N₃O 2HCl 3/4H₂O С 57,60, Н 6,56, N 9,60
Одержано С 57,66, Н 6,69, N 9,47

ПРИКЛАД 38

N-[4'-(6-Амінопіридин-2-іл)біфеніл-4-ілметил]-5,6-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін

Одержували як в Прикладі 2, використовуючи 5,6-диметокси-1,2,3,4-тетрагідроізохінолін для стадії відновного амінування, з 88% виходом для кінцевого деблокування, т. пл. 205-209°C,

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,72 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,86 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,8 (широкий с, 2H), 6,39 (д, J=8, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,98 (д, J=7,5, 1H), 7,3-7,4 (м, 3H), 7,5-7,7 (м, 4H), 7,85 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 28,2, 50,6, 55,4, 55,8, 62,2, 107,5, 139,5, 110,9, 111,4, 125,9, 126,1, 126,9, 127,0, 127,3, 129,9, 136,7, 138,5, 138,6, 140,9, 147,2, 147,5, 155,5, 158,6

МС(%) 452 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₉H₂₉N₃O₂ 1/2H₂O С 75,63, Н 6,57, N 9,12
Одержано С 75,75, Н 6,37, N 9,20

ПРИКЛАД 39

6-[(N-(5-Ізотіазоліл)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи 5-ізотіазолілбромід для алкилування 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламіну, з 95% виходом, т. пл. 140-145°C

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,795 (м, 4H), 2,16 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 3,02 (м, 4H), 3,835 (с, 2H), 6,385 (д, J=8, 1H), 6,96 (д, J=7,5, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,42 (т, J=8, 1H), 7,75 (м, 2H), 8,35 (с, 1H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 33,1, 41,9, 54,1, 55,4, 107,1, 110,75, 122,2, 128,9, 127,0, 137,6, 138,4, 146,5, 155,9, 157,4, 158,3, 166,6

МС(%) 351 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₀H₂₂N₄S 1/2H₂O С 66,82, Н 6,45, N 15,58
Одержано С 67,08, Н 6,51, N 15,23

ПРИКЛАД 40

6-[(N-(5-Тіазоліл)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи 5-тіазолілбромід для алкилування 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламіну, з 99% виходом, т. пл. 151-154°C

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,81 (м, 4H), 2,145 (м, 2H), 2,50 (м, 1H), 3,00 (м, 2H), 3,77 (с, 2H), 4,57 (широкий с, 2H, NH₂), 6,39 (д, J=8, 1H), 7,01 (д, J=7, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,44 (т, J=8, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,81 (м, 2H), 8,74 (с, 1H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 33,2, 42,1, 53,8, 54,3, 106,8, 110,6, 126,8, 127,0, 136,4, 137,6, 138,3, 141,7, 146,6, 153,3, 156,0, 158,2

МС(%) 351 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₀H₂₂N₄S С 68,54, Н

6,33, N 15,99 Одержано С 68,21, Н 6,49, N 15,63

ПРИКЛАД 41

6-[(N-Піридил)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи 2-піридилбромід для алкилування 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламіну, з 97% виходом, т. пл. 180-190°C гідрохлоридної солі

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,82 (м, 4H), 2,19 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 3,02 (м, 2H), 3,69 (с, 2H), 4,54 (широкий с, 2H, NH₂), 6,38 (д, J=8, 1H), 7,02 (д, J=7,5, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,26 (м, 2H), 7,43 (м, 2H), 7,64 (т, J=8, 1H), 7,81 (м, 2H), 8,55 (м, 1H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 33,2, 42,2, 54,4, 64,9, 106,8, 110,6, 121,9, 123,2, 126,8, 127,0, 136,3, 137,6, 138,2, 146,8, 149,1, 156,0, 158,2, 158,7

МС(%) 345 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₂H₂₄N₄ 2HCl 7/4H₂O С 58,86, Н 6,62, N 12,48
Одержано С 58,99, Н 6,66, N 12,24

ПРИКЛАД 42

6-[(N-(3-Піридил)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи 3-піридилбромід для алкилування 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламіну, з 86% виходом, т. пл. 202-215°C гідрохлоридної солі

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,81 (м, 4H), 2,10 (м, 2H), 2,51 (м, 1H), 2,96 (м, 2H), 3,53 (с, 2H), 4,625 (широкий с, 2H, NH₂), 6,38 (д, J=8, 1H), 7,01 (д, J=7,5, 1H), 7,24 (м, 3H), 7,43 (т, J=8, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,82 (м, 2H), 8,49 (м, 1H), 8,54 (м, 1H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 33,1, 42,1, 54,1, 60,4, 106,8, 110,6, 123,3, 126,8, 127,0, 133,7, 136,8, 137,6, 138,3, 146,6, 148,4, 150,3, 155,9, 158,2

МС(%) 345 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₂H₂₄N₄ 3HCl 3/2H₂O С 54,95, Н 6,29, N 11,65
Одержано С 54,93, Н 6,51, N 11,31

ПРИКЛАД 43

6-[(N-(2-Імідазоліл)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи 2-імідазолілальдегід для відновного амінування 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламіну, з 88% виходом, т. пл. 160-183°C

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,81 (м, 4H), 2,28 (м, 2H), 2,54 (м, 1H), 3,00 (м, 2H), 3,75 (широкий с, 2H), 6,395 (д, J=8, 1H), 6,94 (м, 1H), 7,00 (д, J=7,5, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,43 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 32,6, 41,6, 54,0, 55,7, 107,0, 110,7, 127,0, 137,9, 138,4, 146,0, 155,9, 158,3

МС(%) 334 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₀H₂₃N₅ 1/2H₂CO₃ С 67,56, Н 6,64, N 19,22
Одержано С 67,48, Н 6,89, N 18,91

ПРИКЛАД 44

6-[(N-(2-Імідазоліл)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи 4-імідазолілальдегід для відновного амінування 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламіну, з 92% виходом, т. пл. >210°C (розкл.) гідрохлоридної солі

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,74 (м, 4H), 2,07 (м, 2H),

2,5 (м, 1H), 2,97 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 5,94 (широкий с, 2H, NH₂), 6,39 (д, J=8, 1H), 6,90 (широкий с, 1H), 7,00 (д, J=7,4, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,42 (т, J=8, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,88 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 32,8, 41,4, 53,3, 54,1, 108,7, 108,0, 126,3, 126,7, 137,3, 137,9, 146,5, 154,3, 159,5

МС(%) 334 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₀H₂₃N₅ 1/2H₂CO₃ C 67,56, H 6,64, N 19,22 Одержано C 67,99, H 6,72, N 19,07

ПРИКЛАД 45

6-[(N-(4-Піридил)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи 4-піридинкарбоксальдегід для відновного амінування 6-[4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламіну, з 74% виходом, т пл 158-163°C пдрохлоридної соли

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,81 (м, 4H), 2,10 (м, 2H), 2,52 (м, 1H), 2,94 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 4,57 (широкий с, 2H, NH₂), 6,39 (д, J=8,1H), 7,02 (д, J=7, 1H), 7,28 (м, 4H), 7,43 (т, J=8, 1H), 7,83 (м, 2H), 8,52 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 33,4, 42,2, 54,4, 62,1, 106,9, 110,7, 123,9, 126,9, 127,1, 137,7, 138,3, 146,7, 148,1, 149,7, 156,0, 158,3

МС(%) 345 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для C₂₂H₂₄N₄ 5/4H₂O C 72,00, H 7,28, N 15,27 Одержано C 72,23, H 6,97, N 15,47

ПРИКЛАД 46

6-[(N-(2-Фурил)метил)-4-(піперидин-4-іл)феніл]піридин-2-іламін

А Діетил-4-[2-(2,5-диметилпірроліл)-6-піридил]бензиліденмалонат

До круглодонної колби, ємністю 125мл, обладнаної отвором для N₂, додавали 3,3г (11,96ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-(4'-формілбіфеніл-4-іл)піридину (Приклад 1B), 1,9г (11,96ммоль) діетилмалонату, 60мл бензолу, 51мг (0,6ммоль) піперидину та 10мл бензойної кислоти Реакційну суміш кип'ятити протягом ночі, охолоджували і виливали у воду з етилацетатом Органічний шар промивали 1N соляною кислотою, водним розчином бікарбонату натрію та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію та випарювали Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метилєнхлорид/етилацетат з одержанням продукту у вигляді масла жовтого кольору, 4,32г (86,5%)

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1,31 (т, J=7, 3H), 1,34 (т, J=7, 3H), 2,21 (с, 6H), 4,33 (к, J=7, 2H), 4,35 (к, J=7, 2H), 5,93 (с, 2H), 7,17 (д, J=8, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,77 (м, 2H), 7,87 (т, J=8, 1H), 8,09 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,5, 14,0, 14,2, 61,7, 61,8, 106,1, 118,5, 120,5, 126,7, 127,2, 128,6, 129,9, 130,1, 133,7, 138,8, 140,2, 141,3, 151,8, 155,6, 164,1, 166,7

ІЧ (без розбавника, см⁻¹) 1727 (C=O)

МС(%) 419 (M+1, 100)

В Етил-3-[2-(2,5-диметилпірроліл)-6-піридил]феніл-3-ціанопропіонат

До круглодонної колби, ємністю 250мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 4,32г (10,33ммоль) діетил-4-[2-(2,5-

диметилпірроліл)-6-піридил]бензиліденмалонату та 100мл етанолу До розчину при перемішуванні додавали розчин 672мг (10,33ммоль) ціаніду калію в 2,6мо води і реакційну суміш гріли при 60°C протягом ночі Реакційну суміш охолоджували і заливали розбавленою соляною кислотою, потім поміщали в етилацетат і промивали кислотою та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метилєнхлорид/етилацетат, як елюент, з одержанням 3,00г (78%) масла

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,21 (с, 6H), 2,96 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 4,355 (т, J=7, 1H), 5,93 (с, 2H), 7,17 (д, J=8, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,74 (д, J=8, 1H), 7,89 (т, J=8, 1H), 8,09 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,5, 32,9, 39,7, 52,4, 107,1, 118,4, 113,75, 120,3, 127,8, 128,6, 135,4, 138,8, 151,8, 155,8, 169,5

ІЧ (без розбавника, см⁻¹) 2244 (CN), 1739 (C=O)

МС(%) 374 (M+1, 100)

С 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-[4-(2-оксопірролідин-3-іл)феніл]піридин

До круглодонної колби, ємністю 125мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 2,84г (7,61ммоль) етил-3-[2-(2,5-диметилпірроліл)-6-піридил]феніл-3-ціанопропіонату, 50мл етанолу та 1мл концентрованої соляної кислоти При нагріванні розчину додавали 700мг 10% пападію-на вуглеці та 2,4г (38,07ммоль) форміату амонію і реакційну суміш гріли при 80°C протягом 4,75 годин і з інтервалом 1 годину вводили додаткову кількість каталізатора та форміату амонію Реакційну суміш охолоджували та фільтрували через Celite, фільтрат випарювали Залишок поміщали в етилацетат, промивали водним розчином пдроксиду натрію, висушували над сульфатом натрію і випарювали Залишок поміщали в 50мл сухого толуолу, обробляли 5мл триетиламіну та гріли при кипінні протягом 1 години Реакційну суміш потім охолоджували, промивали розбавленою водною соляною кислотою та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію та випарювали Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи, метилєнхлорид/метанол, як елюент, з одержанням 204,5мг (8,1%) масла

¹H-NMR (δ, CDCl₃) 2,21 (с, 6H), 2,64 (AB, J=8,5, 17, Dn=94, 2H), 3,43 (дд, J=7,9, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 5,92 (с, 2H), 7,02 (шс, 1H), 7,13 (д, J=8, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,72 (д, J=8, 1H), 7,86 (т, J=8, 1H), 8,04 (м, 2H)

¹³C-NMR (δ, CDCl₃) 13,5, 38,0, 40,0, 49,5, 107,0, 118,2, 119,9, 127,2, 127,4, 128,7, 137,3, 138,7, 143,5, 151,7, 156,3, 177,8

ІЧ (без розбавника, см⁻¹) 1708 та 1685 (C=O)

МС(%) 332 (M+1, 100)

Д 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-[4-(пірролідин-3-іл)феніл]піридин

До круглодонної колби, ємністю 125мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 230мг (1,73ммоль) алюмінійхлориду та 8мл сухого тетрагідрофурану Розчин охолоджували до 0°C та додавали 4,04мл (4,04ммоль) 1,0M розчину лптіалюмінійгдриду в тетрагідрофу-

рані Реакційну суміш перемішували 20 хвилин при кімнатній температурі і охолоджували до -70°C . Реакційну суміш обробляли розчином 191мг (0,577ммоль) 2-(2,5-диметилпірропіл)-6-[4-(пірролідин-3-іл)феніл]піридину в 2мл сухого тетрагідрофурану і перемішували 1 годину при -70°C і 14 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш обережно заливали розбавленою водною соляною кислотою, потім поміщали в метипенхлорид та водний розчин гідроксиду натрію і об'єднаний органічний шар промивали водою, висушували над сульфатом натрію та випарювали з одержанням 145мг (79%) масла.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,90 (м, 1H), 2,21 (с, 6H), 2,27 (м, 1H), 2,89 (дд, $J=8,10$, 1H), 3,11 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,28 (т, $J=8$, 1H), 3,40 (дд, $J=8,10$, 1H), 3,5 (шс, 1H), 5,92 (с, 2H), 7,10 (д, $J=8$, 1H), 7,33 (м, 2H), 7,70 (д, $J=8$, 1H), 7,83 (т, $J=8$, 1H), 8,00 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 13,5, 34,4, 45,3, 47,2, 54,8, 106,9, 118,1, 119,7, 125,5, 127,1, 127, 127,4, 127,6, 128,6, 136,5, 138,6, 145,3, 151,6, 156,6.

МС(%) 318 (M+1, 100)

Е 2-(2,5-Диметилпірропіл)-6-[N-(2-фурил)метил]-4-(пірролідин-3-іл)феніл]піридин

Одержували, використовуючи процеси, описані в Прикладі 43, для відновного амінування з фурифуролом, з одержанням 65% виходу, у вигляді масла.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,92 (м, 1H), 2,21 (с, 6H), 2,36 (м, 1H), 2,59 (т, $J=9$, 1H), 2,78 (м, 1H), 2,97 (м, 1H), 3,18 (т, $J=9$, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,75 (Ab_q, $J=14$, Dn=19, 2H), 5,92 (с, 2H), 6,24 (д, $J=3$, 1H), 6,32 (дд, $J=2,3$, 1H), 7,10 (д, $J=8$, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,38 (д, $J=2$, 1H), 7,70 (д, $J=6$, 1H), 7,83 (т, $J=8$, 1H), 7,99 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 13,4, 33,0, 43,1, 51,7, 54,1, 61,4, 106,8, 108,2, 110,1, 118,0, 119,6, 126,9, 127,1, 127,3, 128,7, 130,8, 136,3, 138,5, 142,1, 146,05, 151,5, 152,0, 156,6.

МС(%) 398 (M+1, 100)

Ф 6-[(N-(2-Фурил)метил)-4-(пірролідин-3-іл)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як у Прикладі 11D з 77% виходом, т пл $60-70^{\circ}\text{C}$ гідрохлоридної солі.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,90 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,51 (т, $J=9$, 1H), 2,70 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 3,13 (т, $J=9$, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,69 (Ab_q, $J=14$, Dn=21, 2H), 4,55 (шс, 2H, NH₂), 6,19 (д, $J=3$, 1H), 630 (дд, $J=2,3$, 1H), 6,40 (д, $J=8$, 1H), 7,02 (д, $J=7$, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,45 (т, $J=8$, 1H), 7,81 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 33,1, 43,1, 52,0, 54,2, 61,75, 106,6, 107,7, 110,0, 110,6, 126,8, 127,1, 127,4, 167,6, 138,3, 141,9, 145,5, 152,6, 155,9, 158,2.

МС(%) 320 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot 5/3\text{H}_2\text{O}$ С 56,88, Н 62,8, N 9,95
Одержано С 56,67, Н 6,11, N 10,15

ПРИКЛАД 47

6-[(N-(2-Метил)пропіл)-4-(пірролідин-3-іл)феніл]піридин-2-іламін

Одержували як у Прикладі 46, використовуючи ізобутиральдегід, з 73% виходом на кінцевій стадії деблокування, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини, т пл $55-70^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 0,93 (д, $J=6,5$, 6H), 1,76 (м,

1H), 1,87 (м, 1H), 2,2-2,4 (м, 3H), 2,49 (дд, $J=8,9$, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,98 (т, $J=9$, 1H), 3,37 (г, $J=7$, 1H), 4,56 (шс, 2H, NH₂), 6,40 (д, $J=8$, 1H), 7,03 (д, $J=7,5$, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,45 (т, $J=8$, 1H), 7,81 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 21,0, 27,4, 33,2, 43,0, 54,9, 62,4, 64,9, 106,8, 110,7, 126,8, 127,5, 137,5, 138,3, 146,4, 156,0, 158,2.

МС(%) 296 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_3 \cdot 2\text{HCl} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ С 56,43, Н 7,73, N 10,39
Одержано С 56,13, Н 7,52, N 10,40

ПРИКЛАД 48

8-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)феніл]-3-ізобутил-3-аза-біцикло[3 2 1]октан-8-ол

А 8-[4-(6-(2,5-Диметилпірропіл)-піридин-2-іл)феніл]-3-бензил-3-аза-біцикло[3 2 1]-октан-8-ол

До 3-горлої круглодонної колби, ємністю 125мл, обладнаної отвором для N₂, додавали 1,86г (5,70ммоль) 6-бромо-2-(2,5-

диметилпірропіл)піридину та 40мл сухого тетрагідрофурану. Розчин охолоджували до -60°C та додавали по краплям 2,73мл (6,84ммоль) 2,5М розчину бутиллітію в гексані, і розчин перемішували 10 хвилин при -60°C . Потім додавали по краплям розчин 1,47г (6,84ммоль) 3-феніл-3-аза-біцикло[3 2 1]октан-8-ону в 15мл сухого тетрагідрофурану, і реакційну суміш перемішували при -60°C протягом 10 хвилин, потім при кімнатній температурі на протязі 3 годин. Реакційну суміш водним розчином хлориду амонію і поміщали в етилацетат. Органічний шар відокремлювали і промивали більш водним розчином хлориду амонію та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол і метипенхлорид з одержанням 413мг (16%) масла жовтого кольору, яке тверділо, т пл $58-68^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,45 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 2,46 (шс, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 5,94 (с, 2H), 7,14 (д, $J=8$, 1H), 7,2-7,4 (м, 5H), 7,959 (м, 2H), 7,74 (д, $J=8$, 1H), 7,865 (т, $J=8$, 1H), 8,065 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 13,5, 25,5, 41,8, 54,0, 61,8, 78,9, 107,0, 118,3, 120,0, 125,9, 126,8, 127,1, 128,2, 128,7, 137,6, 138,6, 151,7, 156,4.

МС(%) 464 (M+1, 100)

В 8-[4-(6-(2,5-Диметилпірропіл)-піридин-2-іл)феніл]-3-аза-біцикло[3 2 1]октан-8-ол

Одержували як у Прикладі 13С з 73% виходом у вигляді твердої речовини, т пл $185-190^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,52 (м, 4H), 2,19 (с, 6H), 2,35 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 5,91 (с, 2H), 7,12 (д, $J=8$, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,72 (д, $J=8$, 1H), 7,85 (т, $J=8$, 1H), 8,04 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 13,5, 24,7, 42,0, 47,1, 78,9, 107,0, 118,3, 119,9, 125,6, 127,1, 128,6, 137,5, 138,6, 147,1, 151,7, 156,4.

МС(%) 374 (M+1, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3 \cdot 1/4(\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_3)$ С 75,92, Н 7,39, N 10,62
Одержано С 76,13, Н 7,37, N 10,33

С 8-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)феніл]-3-аза-біцикло[3 2 1]октан-8-ол

Одержували як у Прикладі 11D з 84% виходом у вигляді твердої речовини, т пл $108-120^{\circ}\text{C}$.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,46 (м, 4H), 2,29 (м, 2H), 2,47 (м, 2H), 3,39 (м, 2H), 4,635 (шс, 2H, NH_2), 6,365 (д, $J=8$, 1H), 6,94 (д, $J=7,5$, 1H), 7,41 (т, $J=8$, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,75 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 24,4, 41,5, 46,7, 78,3, 107,3, 110,8, 125,3, 125,5, 126,9, 138,4, 138,6, 145,8, 155,6, 158,4

МС(%) 296 ($M+1$, 100)

HRМС Розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}$ 286,1763
Одержано 286,1776

D 8-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)феніл]-3-ізобутил-3-аза-біцикло[3 2 1]октан-8-ол

Одержували як у Прикладі 47 з 27% виходом у вигляді твердої речовини, т пл 187-200°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 0,90 (д, $J=6$, 6H), 1,39 (м, 2H), 1,8 (широкий м, 3H), 2,2 (широкий м, 2H), 2,425 (шс, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,83 (м, 2H), 4,51 (шс, 2H, NH_2), 6,42 (д, $J=8$, 1H), 7,04 (д, $J=7,5$, 1H), 7,465 (т, $J=8$, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,86 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 20,8, 25,15, 25,6, 41,5, 54,4, 65,6, 78,45, 107,4, 111,1, 125,6, 127,0, 138,6, 138,8, 155,7, 158,4

МС(%) 352 ($M+1$, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O} \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$
C 57,64, H 7,26, N 9,17 Одержано C 57,80, H 7,34, N 8,84

ПРИКЛАД 49

8-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)феніл]-3-фуран-2-ілметил-3-аза-біцикло[3 2 1]октан-8-ол

Одержували як у Прикладі 48, використовуючи фурфурол, з 33% виходом на кінцевій стадії деблокування з одержанням продукту у вигляді тве-

рдої речовини, т пл 187-202°C

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,41 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 2,435 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 4,52 (шс, 2H, NH_2), 6,24 (д, $J=3$, 1H), 6,32 (м, $J=2,3$, 1H), 6,415 (д, $J=8$, 1H), 7,03 (д, $J=7,5$, 1H), 7,37 (д, $J=2$, 1H), 7,46 (т, $J=8$, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,84 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 25,1, 41,5, 53,6, 53,8, 78,5, 107,3, 108,6, 110,1, 111,0, 125,6, 127,0, 138,4, 139,0, 141,9, 145,1, 155,6, 158,3

МС(%) 376 ($M+1$, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$ C 59,23, H 8,27, N 9,01
Одержано C 59,17, H 8,50, N 8,71

ПРИКЛАД 50

8-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)феніл]-3-бензил-3-аза-біцикло[3 2 1]октан-8-ол

Одержували як у Прикладі 46, зі зняттям захисту після стадії А, з одержанням продукту у вигляді твердої речовини, т пл 185-200°C (розкл.)

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3) 1,41 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 2,41 (шс, 2H), 2,63 (м, 2H), 2,91 (м, 2H), 3,62 (с, 2H), 4,50 (шс, 2H, NH_2), 6,41 (д, $J=8$, 1H), 7,02 (д, $J=7,5$, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,31 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,45 (т, $J=8,1\text{H}$), 7,51 (м, 2H), 7,83 (м, 2H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3) 25,4, 41,7, 54,0, 61,8, 78,7, 107,3, 111,0, 125,6, 126,8, 127,0, 128,2, 128,8, 138,4, 138,9, 145,4, 155,7, 158,3

МС(%) 386 ($M+1$, 100)

Аналіз Розраховано для $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O} \cdot 1/4\text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 1/2(\text{C}_4\text{H}_{10}\text{O})$ C 63,34, H 6,73, N 8,13
Одержано C 63,11, H 6,44, N 8,12