



УКРАЇНА

(19) UA (11) 88116 (13) C2

(51) МПК (2009)

C07D 213/65 (2008.01)

C07D 401/10 (2008.01)

A61K 31/4418

A61P 25/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПІРИДИНІЛАМІНОАЛКІЛЕН- І ПІРИДИНІЛОКСІАЛКІЛЕНЦИКЛОПРОПАНАМІНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇХ МІСТИТЬ

1

2

(21) а200810613

(22) 30.01.2007

(24) 10.09.2009

(86) PCT/FR2007/000170, 30.01.2007

(31) 0600784

(32) 30.01.2006

(33) FR

(46) 10.09.2009, Бюл.№ 17, 2009 р.

(72) ГОЛДШТЕЙН СОЛО, FR, ГІЛЛЬОНО КЛОД,
FR, ШАРТОН ІВ, FR, ЛОКАР БРІАН, FR, ЛЕСТАЖ
ПЬЕР, FR

(73) ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЄ, FR

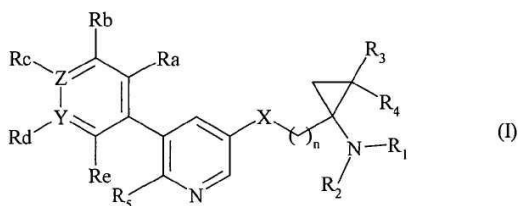
(56) EP 1 170 281 A1

WO 00/75110 A

WO 2004/078752 A

WO 01/70733 A2

(57) 1. Сполука формули (I):



в якій:

n являє собою ціле число від 1 до 6 включно,

X являє собою атом кисню або групу NR₆,

Y являє собою атом вуглецю або атом азоту, де,

коли Y являє собою атом азоту, Rd відсутній,

Z являє собою атом вуглецю або атом азоту, де,

коли Z являє собою атом азоту, Rc відсутній,

R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний незалежно від іншого являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу або арил(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою,R₃ і R₄, які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний незалежно від іншого являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

R₅ являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну, галогенову, гідрокси, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкокси, ціано, нітро, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)ацильну, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксикарбонільну, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)тригалоалкільну або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)тригалоалкоксигрупу або аміногрупу, необов'язково заміщену однією або двома лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами, або являє собою арильну або гетероарильну групу, R₆ являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу або арил(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою,

Ra, Rb, Rc, Rd і Re, які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний незалежно від іншого являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну, галогенову, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)галоалкільну, гідрокси, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкокси, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)гідроксіалкільну, ціано, нітро, карбок-си, ізотіаціанатну, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)ацильну, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксикарбонільну, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)тригалоалкільну, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)тригалоалкокси або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкілтіогрупу, (C₁-C₆)алкілкарбоніламіногрупу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою, гало-(C₁-C₆)алкілкарбоніламіногрупу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою, амінокарбонільну групу, аміногрупу, необов'язково заміщену однією або двома лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами, або тетра-зольну групу,

розуміється, що арильна група являє собою фенільну, біфенільну, нафтильну, дигідронафтильну, тетрагідронафтильну, інданільну або інденільну групу, кожна з цих груп є необов'язково заміщеною однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають з атомів галогену, лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)алкільної, гідрокси, ціано, ніт-

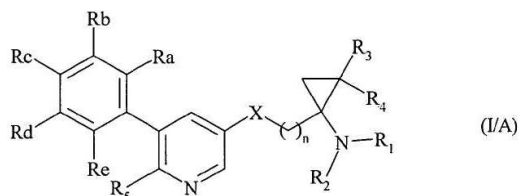
(13) C2

(11) 88116

(19) UA

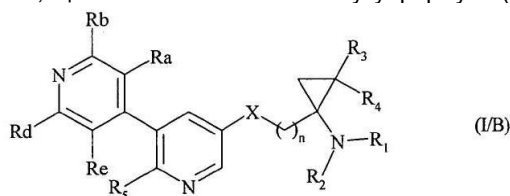
ро, лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)алкокси, лінійної або розгалуженої (C₂-C₇)ацильної, лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)алкоксикарбонільної, лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)тригалоалкільної і лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)тригалоалкоксигруп і аміногруп, необов'язково заміщених однією або двома лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами, розуміється, що гетероарильна група являє собою ароматичну моноциклічну систему або біциклічну систему, яка має від 5 до 12 ланцюгових членів і містить від одного до трьох однакових або різних гетероатомів, які вибирають з кисню, азоту і сірки, де одне з кілець, у випадку біциклічної системи, має ароматичний характер, в той час, як інше кільце може бути ароматичним або частково гідрогенізованим, і де кожна з цих груп може бути необов'язково заміщеною однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають із замісників, визначених вище у випадку арильної групи.

2. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона являє собою сполуку формули (I/A):



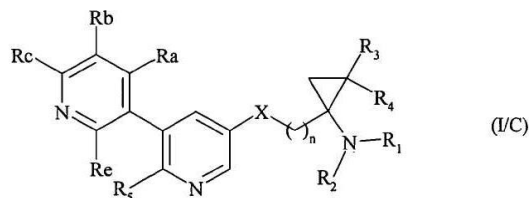
в якій R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ra, Rb, Rc, Rd, Re, X і n є такими ж, як визначено тут вище.

3. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона являє собою сполуку формули (I/B):



в якій R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ra, Rb, Rd, Re, X і n є такими ж, як визначено тут вище.

4. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що вона являє собою сполуку формули (I/C):



в якій R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ra, Rb, Rc, Re, X і n є такими ж, як визначено тут вище.

5. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що n являє собою ціле число, яке має значення 1, її енантіомери, діастереоізомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

6. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний незалежно від іншого являє собою атом водню або лінійну або розгалужену

(C₁-C₆)алкільну групу, її енантіомери, діастереоізомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

7. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₃ і R₄, які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний являє собою атом водню або метильну групу, її енантіомери, діастереоізомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

8. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₅ являє собою атом водню, атом галогену або метильну групу, її енантіомери, діастереоізомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

9. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що R₆ являє собою атом водню або метильну групу, її енантіомери, діастереоізомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

10. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою:

[1-({[5-(3-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

[1-({[6-хлор-5-(3-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

[1-({[5-(4-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

[1-({[5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін гідрохлорид,

[1-({[6-хлор-5-(4-фторфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін гідрохлорид,

{1-({[6-хлор-5-[4-(метилтіо)феніл]піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

[1-({[6-хлор-5-(3,5-дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін гідрохлорид,

N-[3-(2-хлор-5-{1-(метиламіно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)феніл]ацетамід гідрохлорид,

4-(2-хлор-5-{1-(метиламіно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)бензоат дигідрохлорид,

4-(2-хлор-5-{1-(метиламіно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)бензамід гідрохлорид,

4-(2-хлор-5-{1-(метиламіно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)бензойної кислоти гідрохлорид,

(1-({[2-хлор-3,4'-біпіридин-5-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

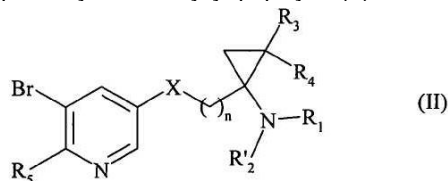
{1-({[6-хлор-5-[4-(2H-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

[1-({[5,6-біс(4-хлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

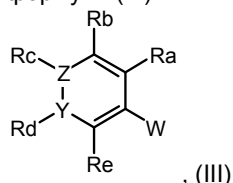
5-(4-амінофеніл)-6-метил-N-{1-(метиламіно)циклопропіл]метил}піридин-3-амін тригідрохлорид,

її енантіомери, діастереоізомери, а також її адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

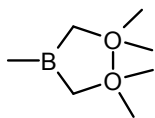
11. Спосіб одержання сполук формули (I), який **відрізняється** тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II):



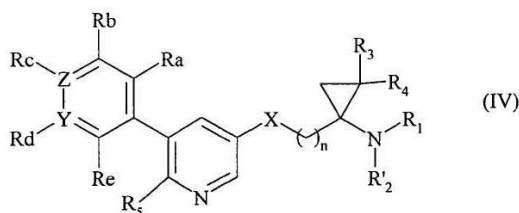
в якій R'2 являє собою атом водню, метильну групу або трет-бутоксикарбонільну групу, і R1, R3, R4, R5, X і n є такими ж, як визначено для формули (I), сполуки формули (II) піддають реакції зі сполукою формули (III):



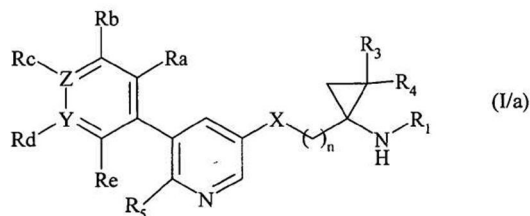
в якій W являє собою -Sn(C4H9)3, -B(OH)2 або



групу, і Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Y і Z є такими ж, як визначено для формули (I), у присутності Pd(PPh3)4, в основному середовищі, з одержанням сполуки формули (IV):



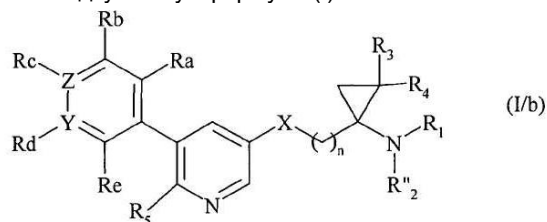
в якій R1, R'2, R3, R4, R5, X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, Rd, Re і n є такими ж, як визначено тут вище, сполуки формули (IV), коли R'2 являє собою трет-бутоксикарбонільну групу, обробляють у присутності хлористоводневої кислоти, з одержанням сполук формули (I/a), окремого випадку сполук формули (I):



в якій R1, R3, R4, R5, X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, Rd, Re і n є такими ж, як визначено тут вище, сполуки формули (I/a) піддають реакції зі сполукою формули (V):

R''2-L2, (V)

в якій R''2 являє собою лінійну або розгалужену (C1-C6)алкільну групу або арил-(C1-C6)алкільну групу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою, і L2 являє собою відхідну групу, звичайну в органічній хімії, в основному середовищі, з одержанням сполук формули (I/b), окремого випадку сполук формули (I):



в якій R1, R''2, R3, R4, R5, X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, Rd, Re і n є такими ж, як визначено тут вище, сукупність сполук формул (I/a)-(I/b), які складають сукупність сполук винаходу, які очищують, при необхідності, відповідно до звичайних методик очищення, які можуть бути розділені на їх різні ізомери відповідно до звичайної техніки розділення, і які перетворюють, при необхідності, в їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

12. Фармацевтична композиція, яка містить як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку за будь-яким з пп. 1-10, одну або в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятними інертними нетоксичними наповнювачами або носіями.

13. Фармацевтична композиція за п. 12, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-10, для застосування як специфічного нікотинного ліганду α4β2 рецепторів.

14. Фармацевтична композиція за п. 12, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-10, для застосування у лікуванні розладів пам'яті, асоційованих з церебральним старінням і нейродегенеративними захворюваннями, а також для лікування розладів настрою, синдрому Турета, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, тютюнової абстиненції і болю.

15. Фармацевтична композиція за п. 12, яка містить щонайменше один активний інгредієнт за будь-яким з пп. 1-10, для застосування у лікуванні розладів пам'яті, асоційованих з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона, хворобою Піка, алкогольним паралічем або лобним і підкорковим недоумством.

Даний винахід стосується нових піридиніламіноалкілен- і піридинілоксіалкіленциклопропанамінів, способу їх одержання і фармацевтичних композицій, які їх містять.

Сполуки даного винаходу є особливо цінними з фармакологічної точки зору, через їх специфічну взаємодію з центральними нікотинними рецепторами типу α4β2, які мають застосування у лікуванні

ні нейропатологій, асоційованих з церебральним старінням, розладів настрою, болю і тютюнової абстиненції.

Старіння населення завдяки збільшеній очікуваній тривалості життя при народженні призвело разом до зростання частоти виникнення асоційованих з віком нейропатологій і особливо хвороби Альцгеймера. Основні клінічні прояви церебрального старіння і особливо асоційованих з віком нейропатологій являють собою розлади пам'яті та когнітивних функцій, що може призвести до недоумства. Було широко продемонстровано, що з різних нейротрансмітерів ацетилхолін відіграє головну роль у функціях пам'яті, і що існує значне знищення холінергічних нейронних шляхів при конкретних нейродегенеративних захворюваннях або коли є неадекватна активація у випадку церебрального старіння. З цієї причини, численні терапевтичні підходи були спрямовані на запобігання знищенню нейротрансмітера за допомогою інгібування ацетилхолінестерази або намагались забезпечити замісник для нейротрансмітера, якого недостатньо. В останньому випадку, запропоновані холінергічні агоністи були мускаринового типу, які є специфічними для пост-синаптичних M1 рецепторів.

Нещодавно було показано, що холінергічний розлад, асоційований з хворобою Альцгеймера, впливає на нейрони, які несуть нікотинові рецептори, більше, ніж на ті, які несуть мускаринові рецептори [Schroder et al., "Alzheimer disease: therapeutic strategies", Birkhauser Boston, 1994, 181-185]. Численні дослідження, крім того, продемонстрували, що нікотин володіє властивостями, які покращують пам'ять [Prog. Neuropsychopharmacol., 1992, 16, 181-191] і, що ці властивості проявляються настільки на функціях пам'яті [Psychopharmacol., 1996, 123, 88-97], наскільки вони проявляються на здатностях щодо уваги і пильності [Psychopharmacol., 1995, 118, 195-205]. До того ж, нікотин чинить вплив на нейрозахисні впливи відносно екзитотоксичних агентів, таких як глутамат [Brain Res., 1994, 644, 181-187].

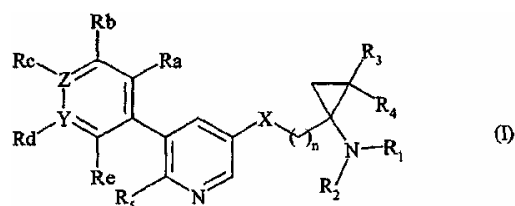
Всі ці відкриття можуть бути доволі можливо зв'язані з епідеміологічними дослідженнями, які показали більш низьку частоту виникнення хвороби Альцгеймера і хвороби Паркінсона у курців. До того ж, різні дослідження показали значення нікотину у лікуванні розладів настрою, таких як стани депресії, тривоги або шизофренії. Нарешті, було продемонстровано, що нікотин володіє знеболювальними властивостями. Всі терапевтичні властивості нікотину, а також ті, які описані для інших нікотинових агентів ґрунтуються на активності відносно центральних рецепторів, які відрізняються структурно і фармакологічно від периферійних рецепторів (м'яз і ганглії). Центральні рецептори типу $\alpha 4\beta 2$ найбільш представлені в центральній нервовій системі і залучені в більшість терапевтичних впливів нікотину [Life Sci., 1995, 56, 545-570].

Різні документи, такі як Synlett, 1999, 7, 1053-1054; J. Med. Chem, 1985, 28(12), 1953-1957 and 1980, 23(3), 339-341; 1970, 13(5), 820-826; 1972, 15(10), 1003-1006; J. Am. Chem. Soc, 1987, 109(13), 4036-4046, або декілька патентів або заявок на видачу патентів, такі як DE 3608727, EP 124208

або WO 94/10158, розкривають і заявляють сполуки, які містять частину 1,1- або 1,2-дизаміщеного циклопропану. Жодне з цих посилань не розкриває або передбачає, що ці сполуки володіють фармакологічною активністю, яка є специфічною для нікотинових рецепторів і, більш конкретно, для центральних нікотинових рецепторів типу $\alpha 4\beta 2$, що є новою властивістю сполук, які описуються Заявником. Патентна заявка EP 1170281 розкриває сполуки 1,1- і 1,2-дизаміщеного циклопропану, які є нікотиновими лігандами.

Сполуки даного винаходу таким чином є новими і являють собою потужні селективні нікотинові ліганди центрального рецептора підтипу $\alpha 4\beta 2$. Вони є, отже, застосовними у лікуванні розладів пам'яті, асоційованих з церебральним старінням і з нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, алкогольний параліч і лобне або підкоркове недоумство, а також для лікування розладів настрою, синдрому Турета, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, тютюнової абстиненції і болю.

Більш конкретно, даний винахід відноситься до сполук формули (I):



в якій:

n являє собою ціле число від 1 до 6 включно,

X являє собою атом кисню або групу NR₆,

Y являє собою атом вуглецю або атом азоту, де коли Y являє собою атом азоту, Rd відсутній,

Z являє собою атом вуглецю або атом азоту, де коли Z являє собою атом азоту, Rc відсутній,

R₁ і R₂, які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний незалежно від іншого являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу або арил(C₁-C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою,

R₃ і R₄, які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний незалежно від іншого являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу,

R₅ являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну, галогенову, гідрокси, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкокси, ціано, нітро, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)ацильну, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксикарбонільну, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)тригалоалкільну або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)тригалоалкоксигрупу або аміногрупу, необов'язково заміщену однією або двома лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкільними групами, або являє собою арильну або гетероарильну групу,

R₆ являє собою атом водню або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну групу або арил(C₁-

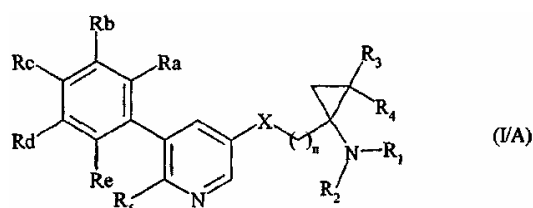
C₆)алкільну групу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою,

Ra, Rb, Rc, Rd і Re, які можуть бути однаковими або відрізнятись, кожний незалежно від іншого являє собою атом водню, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкільну, галогенову, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)галоалкільну, гідрокси, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкокси, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)гідроксiалкільну, ціано, нітро, карбокси, ізотіаціанатну, лінійну або розгалужену (C₂-C₆)ацильну, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкоксикарбонільну, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)тригалоалкільну, лінійну або розгалужену (C₁-C₆)тригалоалкокси або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкiлтіогрупу, (C₁-C₆)алкiлкарбонiламіногрупу, в якій алкiльна частина може бути лінійною або розгалуженою, гало-(C₁-C₆)алкiлкарбонiламіногрупу, в якій алкiльна частина може бути лінійною або розгалуженою, аміно карбонільну групу, аміногрупу, необов'язково заміщену однією або двома лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкiльними групами, або тетразолільну групу,

розуміється, що арильна група являє собою фенільну, біфенільну, нафтильну, дигідронафтильну, тетрагідронафтильну, інданільну або інденільну групу, кожна з цих груп є необов'язково заміщеною однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають з атомів галогену, лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)алкiльної, гідрокси, ціано, нітро, лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)алкокси, лінійної або розгалуженої (C₂-C₇)ацильної, лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)алкоксикарбонiльної, лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)тригалоалкiльної і лінійної або розгалуженої (C₁-C₆)тригалоалкокси груп і аміногруп, необов'язково заміщених однією або двома лінійними або розгалуженими (C₁-C₆)алкiльними групами,

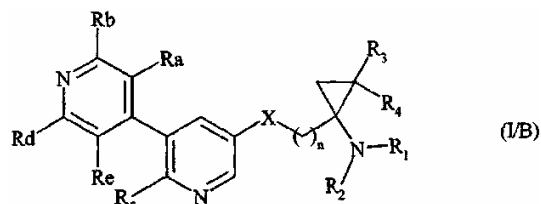
розуміється, що гетероарильна група являє собою ароматичну моноциклічну систему або біциклічну систему, яка має від 5 до 12 ланцюгових членів і містить від одного до трьох однакових або різних гетероатомів, які вибирають з кисню, азоту і сірки, де одне з кілець, у випадку біциклічної системи, має ароматичний характер, в той час, як інше кільце може бути ароматичним або частково гідрогенізованим, і де кожна з цих груп може бути необов'язково заміщеною однією або більше однаковими або різними групами, які вибирають із замісників, визначених вище у випадку арильної групи.

Відповідно до переважного втілення винаходу, переважні сполуки являють собою сполуки формули (I/A):

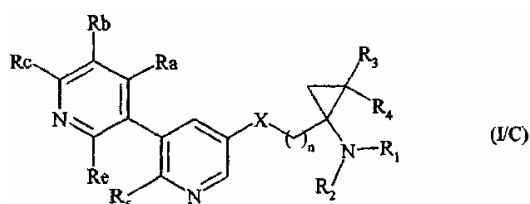


в якій R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ra, Rb, Re, Rd, Re, X і n є такими ж, як визначено тут вище.

Відповідно до другого переважного втілення винаходу, переважні сполуки винаходу являють собою сполуки формули (I/B):



в якій R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ra, Rb, Rd, Re, X і n є такими ж, як визначено тут вище. Відповідно до третього переважного втілення винаходу, переважні сполуки винаходу являють собою сполуки формули (I/C):



в якій R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, Ra, Rb, Rc, Re, X і n є такими ж, як визначено тут вище.

Переважними сполуками винаходу є ті сполуки в яких n являє собою ціле число, яке має значення 1.

Переважні замісники R₁ і R₂ відповідно до даного винаходу являють собою атом водню і лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкiльну групу.

Переважні замісники R₃ і R₄ відповідно до даного винаходу являють собою більші конкретно атом водню і метильну групу.

Переважні замісники R₃ і R₄ відповідно до даного винаходу являють собою метильну групу.

Переважний замісник R₅ відповідно до даного винаходу являє собою атом водню, атом галогену або лінійну або розгалужену (C₁-C₆)алкiльну групу.

Переважний замісник R₆ відповідно до даного винаходу являє собою атом водню або метильну групу.

Переважно, переважні сполуки винаходу являють собою ті, в яких Y являє собою атом азоту і Z являє собою атом вуглецю, необов'язково заміщений Rc.

Переважно, переважні сполуки винаходу являють собою ті, в яких Y являє собою атом азоту, Z являє собою атом вуглецю, Ra являє собою атом водню, Rb являє собою атом водню, Rc являє собою атом водню і Re являє собою атом водню.

Дуже переважно, переважні сполуки винаходу являють собою ті, в яких Y являє собою атом вуглецю, необов'язково заміщений Rd, і Z являє собою атом азоту.

Переважно, переважні сполуки винаходу являють собою ті, в яких Y являє собою атом вуглецю, Z являє собою атом азоту, Ra являє собою атом водню, Rb являє собою атом водню, Rd являє собою атом водню і Re являє собою атом водню.

Позначення (1S,2S),(1R,2R), після якого йде найменування сполуки, означає, що продукт, який одержують, являє собою рацемічну суміш і, відповідно, обидві конфігурації присутні.

Наприклад:

(1S,2S),(1R,2R)-2-метил-1-[(3-піридинілокси)метил]циклопропанамін означає, що продукт, який одержують, рацемічна суміш, містить (1S,2S)-2-метил-1-[(3-піридинілокси)метил]циклопропанамін і (1R,2R)-2-етил-1-[(3-піридинілокси)метил]циклопропанамін.

Позначення (R або S), після якого йде найменування сполуки, означає, що продукт, який одержують, являє собою оптично чистий енантіомер. Наявність (-) і/або (+) вказує на знак оптичного обертання.

Позначення (R,S), після якого йде найменування сполуки, означає, що продукт, який одержують, являє собою рацемічну суміш і, відповідно, обидві конфігурації присутні.

Позначення (1S,2S) або (1R,2R), після якого йде найменування сполуки, означає, що продукт, який одержують, являє собою оптично чистий енантіомер. Наявність (-) і/або (+) вказує на знак оптичного обертання.

Наприклад:

(1S,2S)- або (1R,2R)-(-)-N,2-диметил-1-[(3-піридинілокси)метил]циклопропанамін дигідрохлорид означає, що продукт, який одержують, оптично чистий енантіомер, являє собою (1S,2S)-(-)-N,2-диметил-1-[(3-піридинілокси)метил]циклопропанамін дигідрохлорид або (1R,2R)-(-)-N,2-диметил-1-[(3-піридинілокси)метил]циклопропанамін дигідрохлорид.

Зрозуміло, що α і β енантіомери є оптично чистими енантіомерами рацемічної суміші, що розглядається.

Особливо переважно, переважні сполуки винаходу являють собою:

[1-({[5-(3-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

[1-({[6-хлор-5-(3-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

[1-({[5-(4-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

[1-({[5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

[1-({[6-хлор-5-(4-фторфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін гідрохлорид,

{1-({[6-хлор-5-[4-(метилтіо)феніл]піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл}-метиламін дигідрохлорид,

[1-({[6-хлор-5-(3,5-дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін гідрохлорид,

N-[3-(2-хлор-5-{1-(метиламіно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)феніл]-ацетамідгідрохлорид, етил 4-(2-хлор-5-{1-(метиламіно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)бензоат дигідрохлорид,

4-(2-хлор-5-{1-(метиламіно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)бензамід гідрохлорид,

4-(2-хлор-5-{1-(метиламіно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)бензойної кислоти гідрохлорид,

{1-({[2-хлор-3,4'-біпіридин-5-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

{1-({[6-хлор-5-[4-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

{1-({[5,6-біс(4-хлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид,

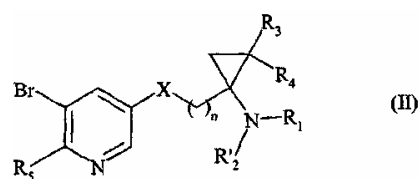
5-(4-амінофеніл)-6-метилпіридин-N-{1-(метиламіно)циклопропіл]метил}-піридин-3-амін тригідрохлорид,

Енантіомери і діастереоізомери, також як і адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, переважних сполук утворюють невід'ємну частину даного винаходу.

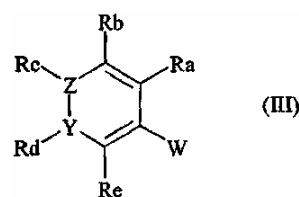
Серед фармацевтично прийнятних кислот можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорова кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, винна кислота, малеїнова кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, шавлева кислота, метансульфонова кислота, камфорна кислота і т.д.

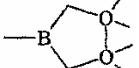
Серед фармацевтично прийнятних основ можуть бути згадані, без будь-якого обмеження, гідроксид натрію, гідроксид калію, триетиламін, трет-бутиламін і т.д.

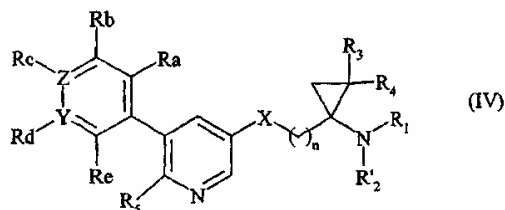
Даний винахід стосується також способу одержання сполук формули (I), який відрізняється тим, що як вихідний матеріал використовують сполуку формули (II):



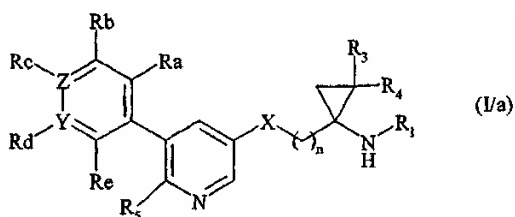
в якій R₂ являє собою атом водню, метильну групу або трет-бутоксикарбонільну групу, і R₁, R₃, R₄, R₅, X і n є такими ж, як визначено для формули (I), сполуки формули (II) піддають реакції зі сполукою формули (III):



в якій W являє собою $-\text{Sn}(\text{C}_4\text{H}_9)_3$, $-\text{B}(\text{OH})_2$ або —B  групу, і Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Y і Z є такими ж, як визначено для формули (I), у присутності $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, в основному середовищі, для одержання сполук формули (IV):



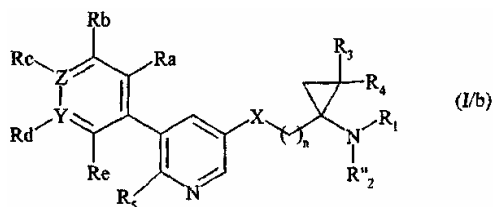
в якій R_1 , R'_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, Rd, Re і n є такими ж, як визначено тут вище, сполуки формули (IV), коли R'_2 являє собою трет-бутоксикарбонільну групу, розміщують у присутності хлористоводневої кислоти, для одержання сполук формули (I/a), окремого випадку сполук формули (I):



в якій R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, Rd, Re і n є такими ж, як визначено тут вище, сполуки формули (I/a) піддають реакції зі сполукою формули (V):



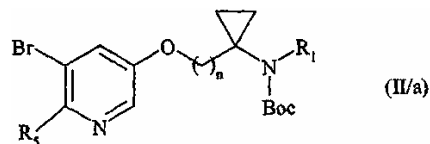
в якій R''_2 являє собою лінійну або розгалужену ($\text{C}_1\text{—C}_6$)алкільну групу, або арил-($\text{C}_1\text{—C}_6$)алкільну групу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою, і L_2 являє собою відхідну групу, звичайну в органічній хімії, в основному середовищі, для одержання сполук формули (I/b), окремого випадку сполук формули (I):



в якій R_1 , R''_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, Rd, Re і n є такими ж, як визначено тут вище, сукупність сполук формул (I/a)–(I/b), які складають сукупність сполук винаходу, які очищують, де прийнятно, відповідно до звичайних методик очищення, які можуть бути розділені на їх різні ізомери відповідно до звичайної техніки розділен-

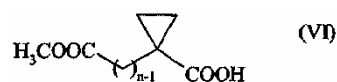
ня, і які перетворюють, де прийнятно, в їх адитивні солі з фармацевтично прийнятною кислотою або основою.

Відповідно до одного втілення винаходу, сполуки формули (II), у випадку, де X являє собою атом кисню, R_3 і R_4 кожний являє собою атом водню і R'_2 являє собою трет-бутоксикарбонільну групу, формули (II/a):

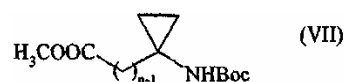


в якій Boc являє собою трет-бутоксикарбонільну групу і R_1 , R_5 і n є такими ж, як визначено тут вище,

можуть бути одержані, починаючи зі сполуки формули (VI):



в якій n є таким же, як визначено тут вище, яку піддають реакції з дифенілфосфорил азидом в основному середовищі і потім розміщують у присутності трет-бутанолу, для одержання сполук формули (VII):

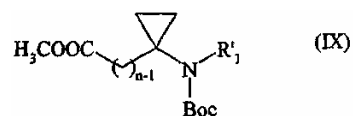


в якій n і Boc є такими ж, як визначено тут вище,

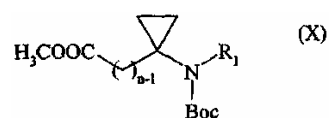
сполуки формули (VII) піддають реакції з групою формули (VIII):



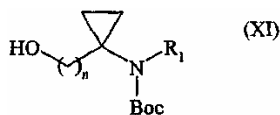
в якій R'_1 являє собою лінійну або розгалужену ($\text{C}_1\text{—C}_6$)алкільну групу, або арил-($\text{C}_1\text{—C}_6$)алкільну групу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою і L_1 являє собою відхідну групу, звичайну в органічній хімії, в основному середовищі, для одержання сполук формули (IX):



в якій R'_1 , Boc і n є такими ж, як визначено тут вище, сполуки формул (VII) і (IX), які складають сполуки формули (X):

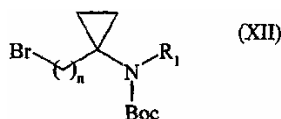


в якій R_1 є таким же, як визначено для формули (I), і Boc і n є такими ж, як визначено тут вище, сполуки формули (X) розміщують у присутності відновлювального агента, ждя одержання сполук формули (XI):

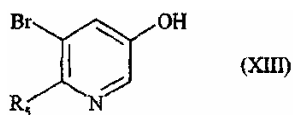


в якій R_1 , Boc і n є такими ж, як визначено тут вище,

сполуки формули (XI) розміщують у присутності тетраброміду вуглецю і трифенілфосфіну, для одержання сполук формули (XII):

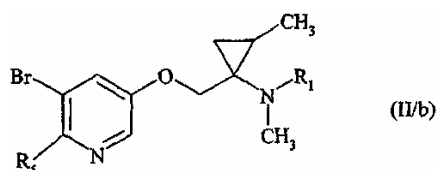


в якій R_1 , Boc і n є такими ж, як визначено тут вище, сполуки формули (XII) піддають реакції зі сполукою формули (XIII):

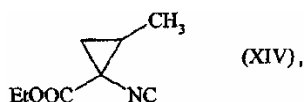


в якій R_5 є таким же, як визначено для формули (I), в основному середовищі, для одержання сполуки формули (II/a), як визначено тут вище.

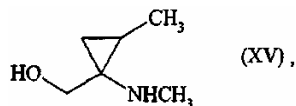
Відповідно до іншого втілення винаходу, сполуки формули (II), у випадку, коли X являє собою атом кисню, n має значення 1, R'_2 являє собою метильну групу і одна з груп R_3 або R_4 являє собою метильну групу, а інша група R_3 або R_4 являє собою атом водню, формули (II/b):



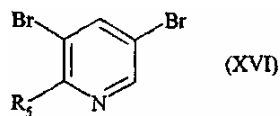
в якій R_1 і R_5 є такими ж, як визначено тут вище, можуть бути одержані, починаючи з 1,2-дибромпропану та етил ізоціанату в основному середовищі, для одержання сполуки формули (XIV):



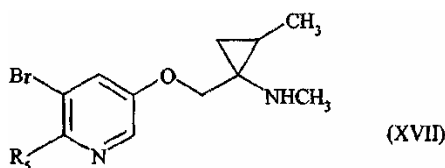
сполуку формули (XIV) розміщують у присутності відновлювального агента, для одержання сполуки формули (XV):



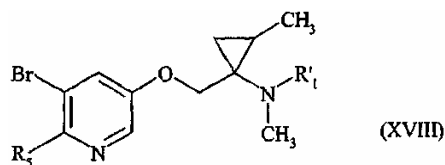
сполуку формули (XV) піддають реакції зі сполукою формули (XVI):



в якій R_5 є таким же, як визначено тут вище, в основному середовищі, для одержання сполуки формули (XVII):



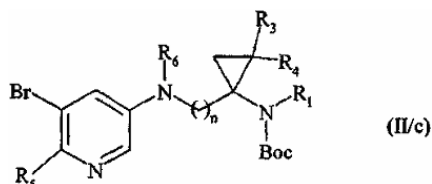
в якій R_5 є таким же, як визначено тут вище, сполуки формули (XVII) піддають реакції зі сполукою формули (VIII), як визначено тут вище, в тих же умовах, що і сполуки формули (VII), для одержання сполук формули (XVIII):



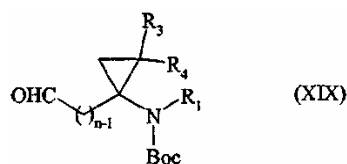
в якій R'_1 і R_5 є такими ж, як визначено тут вище,

сполуки формул (XVII) і (XVIII), які складають сполуки формули (II/b), як визначено тут вище.

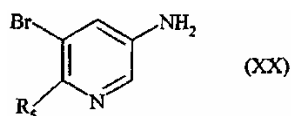
Відповідно до іншого втілення винаходу, сполуки формули (II), у випадку, коли X являє собою групу NR_6 і R'_2 являє собою трет-бутоксикарбонільну групу, формули (II/c):



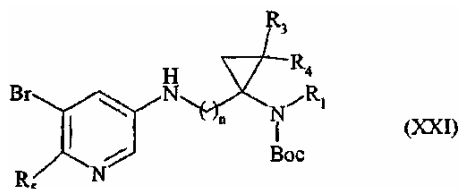
в якій R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , Boc і n є такими ж, як визначено тут вище, можуть бути одержані, починаючи зі сполуки формули (XI), як визначено тут вище, яку розміщують у присутності оксаліл хлориду і DMSO, для одержання сполуки формули (XIX):



в якій R_1 , R_3 , R_4 , Boc і n є такими ж, як визначено тут вище, сполуки формули (XIX) піддають реакції зі сполукою формули (XX):

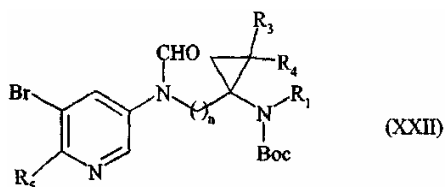


в якій R_5 є таким же, як визначено тут вище, у присутності оцтової кислоти, потім натрій ціаноборгідриду, для одержання сполуки формули (XXI):

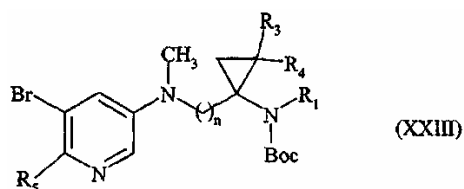


в якій R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , Boc і n є такими ж, як визначено тут вище, сполуки формули (XXI):

- або розміщують у присутності мурашиної кислоти і оцтового ангідриду, для одержання сполуки формули (XXII):



в якій R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , Boc і n є такими ж, як визначено тут вище, сполуки формули (XXII) розміщують у присутності комплексу боран диметилсульфід, для одержання сполуки формули (XXIII):

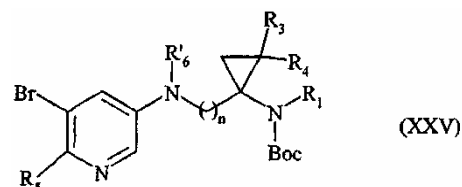


в якій R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , Boc і n є такими ж, як визначено тут вище,

- або піддають реакції зі сполукою формули (XXIV):



в якій R'_6 являє собою лінійну або розгалужену (C_1-C_6)алкільну групу, або арил-(C_1-C_6)алкільну групу, в якій алкільна частина може бути лінійною або розгалуженою і L_6 являє собою відхідну групу, звичайну в органічній хімії, в основному середовищі, для одержання сполук формули (XXV):



в якій R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R'_6 , Boc і n є такими ж, як визначено тут вище, сполуки формул (XXI), (XXIII) і (XXV), які складають сполуки формули (II/c), як визначено тут вище.

Завдяки своїм фармакологічним властивостям як нікотинових лігандів, і своїй селективності для рецептора підтипу $\alpha 4\beta 2$, сполуки за даним винаходом є корисними у лікуванні розладів пам'яті, асоційованих з церебральним старінням і нейродегенеративними захворюваннями, такими як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, хвороба Піка, алкогольний параліч і лобне і підкоркове недоумство, а також для лікування розладів настрою, синдрому Турета, синдрому дефіциту уваги з гіперактивністю, тютюнової абстиненції і болю.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичних композицій, які містять як активний інгредієнт щонайменше одну сполуку формули (I), її ізомер, або її адитивну сіль з фармацевтично прийнятною кислотою або основою, одну або в поєднанні з одним або більше фармацевтично прийнятним, інертним, нетоксичним наповнювачем або носієм.

Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу для парентеральних ін'єкцій включають, особливо, водні і неводні стерильні розчини, дисперсії, суспензії і емульсії, а також стерильні порошки для відновлюваних ін'єктованих розчинів або дисперсій.

Фармацевтичні композиції відповідно до винаходу для орального введення у твердій формі включають, особливо, таблетки або драже, під'язикові таблетки, саше, желатинові капсули і гранули і, для орального, назального, буккального або окулярного введення у рідкій формі, включають, особливо, емульсії, розчини, суспензії, краплі, сиропи і аерозолі.

Фармацевтичні композиції для ректального або вагінального введення являють собою переважно супозиторії, а для під- або черезшкірного введення включають, особливо, порошки, аерозолі, креми, мазі, гелі і пластирі.

Фармацевтичні композиції, згадані тут вище, ілюструють винахід, але не обмежують його жодним чином.

Серед фармацевтично прийнятних, інертних, нетоксичних наповнювачів або носіїв можуть бути згадані, з метою необмежувального прикладу, розріджувачі, розчинники, консерванти, змочувальні реагенти, емульгатори, диспергуючі агенти, зв'язувальні речовини, агенти, які викликають на-

бухання, дезінтегруючі агенти, уповільнювачі, змашувальні речовини, абсорбенти, суспендуючі агенти, барвники, смакові речовини і т.д.

Корисне дозування змінюється відповідно до віку і ваги пацієнта, шляху введення і фармацевтичної композиції, яка використовується, природи і тяжкості розладу і здійснення будь-якого асоційованого лікування. Дозування варіює від 1мг до 500мг на день за одне або більше введення.

Наступні приклади ілюструють винахід, але не обмежують його жодним чином.

Вихідні матеріали, які використовуються, являють собою продукти, які є відомими або їх одержують відповідно до відомих діючих методик. Різні Приготування дають проміжні сполуки синтезу, що є корисними в одержанні сполук даного винаходу.

Структури сполук, які описуються у Прикладах і Приготуваннях були визначені відповідно до звичайної спектrophотометричної методики (інфрачервоний, ядерний магнітний резонанс, мас-спектрометрія, ...).

Точки плавлення були визначені, використовуючи або плитку Кофлера або плитку під мікроскопом.

Приготування 1:

трет-Бутил (1-[[5-бромпіридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл)метилкарбамат

Стадія 1: Метил 1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]циклопропанкарбоксилат

Розчин 80г 1-(метоксикарбоніл) циклопропанкарбонової кислоти і 78мл триетиламіну в 550мл толуолу, до якого додають 152г дифенілфосфорил азиду, нагрівають до 80°C. Як тільки виділення газу припинилася, температуру доводять до 50°C і додають 61г трет-бутанолу. Після реакції протягом 7 годин при 80°C, суміш концентрують. Залишок додають в ефір, промивають насиченим розчином Na_2CO_3 і потім розчином 1N хлористоводневої кислоти, і потім розчином NaHCO_3 . Після висушування і видалення органічної фази випаровуванням, залишок додають в 300мл циклогексану і потім концентрують досуха. Одержаний залишок порошокують в пентані, фільтрують і потім висушують, дозволяючи виділити очікуваний продукт.

Стадія 2: Метил 1-[(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]циклопропанкарбоксилат

24,7г 60% гідриду натрію додають порціями до розчину, охолодженого до 5°C, 99,7г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, в 1,7 л безводного диметилформаміду. Через 15 хвилин при 5°C і потім 3 годин при температурі навколишнього середовища, додають краплями 38,2мл метил йодиду. Після реакції протягом 20 годин, суміш випаровують. Залишок додають в ефір і потім обробляють звичайним чином. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан) дозволяє виділити очікуваний продукт.

Стадія 3: трет-Бутил 1-(гідроксиметил)циклопропіл(метил)карбамат

100мл розчину 2М літій боргідриду в тетрагідрофурані додають до розчину 23г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 2, в 100мл тетрагідрофурану. Після перемішування протягом 20 годин при температурі навколишнього середови-

ща, потім протягом 8 годин при нагріванні зі зворотним холодильником, реакційну суміш охолоджують до 0°C, гідролізують, розбавляють ефіром, декантують, висушують і концентрують. Хроматографія залишку на силікагелі (дихлорметан/тетрагідрофуран: 95/5) дозволяє виділити очікуваний продукт.

Стадія 4: трет-Бутил 1-(бромметил)циклопропіл(метил)карбамат

При 20°C, 7,9г трифенілфосфіну і потім 9,9г тетрабромметану додають до розчину 4г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 3, в 100мл ефіру. Після перемішування протягом 24 годин, фільтрування і концентрування досуха, хроматографія на силікагелі (дихлорметан) дозволяє виділити очікуваний продукт.

Точка плавлення: 62-64°C

Стадія 5: трет-Бутил(1-[[5-бромпіридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл)-метилкарбамат

12,3г порошкоподібного гідроксиду калію додають до розчину 13,1г 5-бром-піридин-3-олу в 375мл DMF, Реакційну суміш перемішують протягом 40 хвилин і потім додають розчин 24,3г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 4, в 115мл DMF протягом 20 хвилин. Все нагрівають протягом 8 годин при 85°C і потім DMF випаровують. Залишок додають у водний 10% розчин хлориду літію і повторно екстрагують етилацетатом, висушують над сульфатом натрію і потім випаровують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/тетрагідрофуран: 98/2) дозволяє одержати 23,9г очікуваного продукту.

Приготування 2:

трет-Бутил (1-[[5-бром-6-хлорпіридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл)метил-карбамат

9,5г карбонату цезію додають до розчину 7,3г сполуки, одержаної на Стадії 4 Приготування 1, і 7,5г 5-бром-6-хлорпіридин-3-олу в 200мл 2-бутанон. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 20 годин і потім бутанон випаровують. Залишок додають в насичений водний розчин карбонату натрію і потім екстрагують повторно ефіром. Об'єднані ефірні фази потім промивають насиченими водними розчинами карбонату натрію і хлориду натрію і потім висушують над сульфатом натрію і концентрують, щоб одержати 10,6г очікуваного продукту.

Приготування 3:

трет-Бутил (1-[[5-бром-6-метилпіридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл)метил-карбамат

13г карбонату цезію додають до розчину 10,5г сполуки, одержаної на Стадії 4 Приготування 1, і 7,5г 5-бром-6-метилпіридин-3-олу в 300мл 2-бутанону. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Після повернення до температури навколишнього середовища, мінерали відфільтровують і бутанон випаровують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/бутанон: 95/5) дозволяє одержати 14,8г очікуваного продукту.

Приготування 4:

трет-Бутил (1-[[5-бром-6-фторпіридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл)метил-карбамат

12,9г карбонату цезію додають до розчину 10,5г сполуки, одержаної на Стадії 4 Приготування 1, і 5,8г 5-бром-6-фторпіридин-3-олу в 300мл бута-

нону. Реакційну суміш нагрівають протягом 20 годин зі зворотним холодильником і потім фільтрують і концентрують. Залишок додають в дихлорметан. Після промивання насиченим розчином хлориду натрію і висушування над сульфатом натрію, органічну фазу концентрують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/бутанон: 98/2) дозволяє одержати 10,7г очікуваного продукту.

Приготування 5:

трет-Бутил (1-[[5-бром-6-хлорпіридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл]карбамат

Стадія 1: трет-Бутил 1- (гідроксиметил)циклопропіл]карбамат

100мл розчину 2М літій боргидриду в тетрагідрофурані додають до розчину 23г сполуки Стадії 1 Приготування 1 в 100мл тетрагідрофурану. Після перемішування протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища і потім протягом 8 годин зі зворотним холодильником, реакційну суміш охолоджують до 0°C, гідролізують, розбавляють ефіром, декантують, висушують і концентрують. Хроматографія залишку на силікагелі (дихлорметан/тетрагідрофуран: 95/5) дозволяє виділити очікуваний продукт.

Точка плавлення: 80-82°C.

Стадія 2: трет-Бутил [1- (бромметил)циклопропіл]карбамат

Розчин 92,5г тетраброміду вуглецю в 150мл ефіру додають при температурі навколишнього середовища до розчину 34,5г сполуки вищезазначеної Стадії 1 і 73,5г трифенілфосфіну в 750мл ефіру. Після перемішування протягом 20 годин, реакційну суміш фільтрують і концентрують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/циклогексан: 50/50) дозволяє одержати 15г очікуваного продукту.

Стадія 3: трет-Бутил (1-[[5-бром-6-хлорпіридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл]-карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Приготування 3, використовуючи сполуку вищезазначеної Стадії 2 і замінюючи 5-бром-6-метилпіридин-3-ол на 5-бром-6-хлорпіридин-3-ол.

Приготування 6:

(1S,2R),(1R,2S)-1-[[5-Бром-3-піридиніл)окси]метил]-N,2-диметилциклопропанамін

Стадія 1: Етил (1R,2S),(1S,2R)-1-ізоціано-2-метилциклопропанкарбоксилат

Розчин 2,5г етил ізоціанату, 2,3см³ 1,2-дибромпропану, 25см³ диметил сульфоксиду і 60см³ ефіру додають краплями, протягом однієї години, до суспензії 1,93г 60% гідриду натрію в олії в 20см³ ефіру. Після нагрівання зі зворотним холодильником протягом 2 годин, реакційну суміш охолоджують і виливають в суміш 50см льодяної води і 50см ефіру. Водну фазу декантують і екстрагують знову ефіром (3x40см³). Об'єднані органічні фази промивають водним розчином хлориду натрію, висушують над сульфатом натрію і випаровують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/тетрагідрофуран: 97/3) дозволяє одержати 4,88г очікуваного продукту.

Діастереоізомерне співвідношення: 90/10.

Стадія 2: [(1R,2S),(1S,2R)-2-Метил-1- (метиламіно)циклопропіл]метанол

Розчин 4,88г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, в 85см³ ефіру додають краплями до суспензії 3,73г гідриду алюмінію літію в 250см³ ефіру. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 4 годин і потім перемішують при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджують в льодяній бані перед додаванням сульфату натрію, просоченого водою. Після перемішування протягом двох годин, мінерали відфільтровують і ефірну фазу висушують над сульфатом натрію і згодом випаровують, щоб одержати 2,75г очікуваного продукту.

Діастереоізомерне співвідношення: 90/10.

Стадія 3: (1R,2S),(1S,2R)-2-Метил-1- (метиламіно)циклопропіл]метанол

1,7г 60% гідриду натрію в олії додають до 4,6г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 2, в 160см³ диметилформаміду. Реакційну суміш перемішують протягом однієї години при температурі навколишнього середовища і потім додають краплями 10,2г 3,5-дибромпіридину. Реакційну суміш нагрівають протягом 16 годин при 60°C і потім диметилформамід випаровують. Залишок додають в 300см³ ефіру. Органічну фазу промивають водним розчином хлориду літію і потім висушують над сульфатом натрію і концентрують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/метанол: 96/4) дозволяє одержати 4,86г очікуваної сполуки.

Мас-спектрометрія (ESI): m/z=271,1 Th ([M+H]⁺).

Приготування 7:

трет-Бутил 1- (форміл)циклопропіл(метил)карбамат

При -60°C, 33,5г диметил сульфоксиду додають протягом 20 хвилин до розчину, який містить 25,8г оксаліл хлориду в 430мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 хвилин при -60°C, додають суміш, яка містить 34,3г сполуки Стадії 3 Приготування 1 в 100мл дихлорметану, протягом однієї години при -60°C. Після перемішування протягом 30 хвилин при -60°C, додають 81мл триетиламіну протягом 20 хвилин при -60°C і потім температурі дають повернутись до 20°C. Додають 60мл води і водну фазу декантують і екстрагують повторно дихлорметаном. Об'єднані дихлорметанові фази промивають насиченим розчином хлориду натрію і висушують над сульфатом натрію і потім концентрують досуха. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/тетрагідрофуран: 97/3) дозволяє одержати 31,2г очікуваного продукту.

Приготування 8:

трет-Бутил (1-[[5-бромпіридин-3-іл)аміно]метил]циклопропіл]метилкарбамат

6мл оцтової кислоти додають до розчину, який містить 6г сполуки Приготування 7 і 5,2г (0,03моль) 3-аміно-5-бромпіридину в 60мл метанолу. Перемішування проводять протягом 30 хвилин при температурі навколишнього середовища. Проводять охолодження до 5°C і порціями додають 2,44г ціаноборгидриду натрію. Перемішування проводять протягом 4 днів при температурі навколишнього середовища. Додають 6,3мл води і проводять концентрування досуха. Залишок додають в 30мл насиченого розчину карбонату калію у воді і екстрагування проводять з дихлорметаном. Фільтрат

висушують над сульфатом натрію і потім концентрують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/бутанон: 90/10) дозволяє одержати 7,6г очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): 96°C.

Приготування 9:

трет-Бутил (1-((5-бромпіридин-3-іл)(метил)аміно)метил}циклопропіл)метилкарбамат

Стадія 1: трет-Бутил (1-((5-бромпіридин-3-іл)(форміл)аміно)метил}циклопропіл)метилкарбамат

2,69мл мурашиної кислоти в 5,38мл оцтового ангідриду додають при 0°C протягом 20 хвилин до 7,64г сполуки Приготування 8. Суміш нагрівають при 50°C протягом 2 годин. Їй дають охолонути до 20°C і додають 5,38мл тетрагідрофурану. Проводять охолодження до -20°C. Додають 7,64г сполуки Приготування 8, розчиненої в 11мл тетрагідрофурану. Перемішування проводять протягом 1 години при -20°C і температуру суміші потім підтримують при 0°C протягом 20 годин. Проводять концентрування досуха і залишок додають в дихлорметан. Все промивають водним 10% розчином карбонату натрію, висушують над сульфатом натрію і концентрують досуха. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/бутанон: 90/10) дозволяє одержати 8,09г очікуваного продукту.

Стадія 2: трет-Бутил (1-((5-бромпіридин-3-іл)(метил)аміно)метил}-циклопропіл)метилкарбамат

При 0°C, 5мл боран диметил сульфідного комплексу (BMS) виливають у розчин 7,7г (0,02моль) продукту, одержаного на вищезазначеній Стадії 1, в 80мл тетрагідрофурану. Температури дають піднятися до 20°C і нагрівання зі зворотним холодильником потім проводять протягом 3 годин. Проводять охолодження до 0°C, і потім додають краплями 10мл метанолу. Проводять концентрування досуха і залишок додають в дихлорметан, промивають водним 10% розчином карбонату натрію, висушують над сульфатом натрію і концентрують досуха. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан) дозволяє одержати 5,68г очікуваного продукту.

Приготування 10:

трет-Бутил (1-((5-Бром-6-хлорпіридин-3-іл)аміно)метил}циклопропіл)метил-карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Приготування 8, із заміною 3-аміно-5-бромпіридину на 3-аміно-5-бром-6-хлорпіридин.

Приготування 11:

трет-Бутил (1-((5-бром-6-хлорпіридин-3-іл)(метил)аміно)метил}циклопропіл)-метилкарбамат

Стадія 1: трет-Бутил (1-((5-бром-6-хлорпіридин-3-іл)(форміл)аміно)метил}циклопропіл)метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Приготування 9, із заміною сполуки Приготування 8 на сполуку Приготування 10.

Стадія 2: трет-Бутил (1-((5-бром-6-циклопіридин-3-іл)(метил)аміно)-метил}циклопропіл)метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Приготування 9, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Приготування 12:

трет-Бутил (1-((5-бром-6-метилпіридин-3-іл)аміно)метил}циклопропіл)метил-карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Приготування 8, із заміною 3-аміно-5-бромпіридину на 3-аміно-5-бром-6-метилпіридин.

Приготування 13:

трет-Бутил (1-((5-бром-6-метилпіридин-3-іл)(метил)аміно)метил}циклопропіл)-метилкарбамат

Стадія 1: трет-Бутил (1-((5-бром-6-метилпіридин-3-іл)(форміл)аміно)метил}-циклопропіл)метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Приготування 9, із заміною сполуки Приготування 8 на сполуку Приготування 12.

Стадія 2: трет-Бутил (1-((5-бром-6-метилпіридин-3-іл)(метил)аміно)метил}-циклопропіл)метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Приготування 9, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Приклад 1:

[1-((5-(3-Метоксифеніл)піридин-3-іл)окси)метил}циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-((5-(3-метоксифеніл)піридин-3-іл)окси)метил}-циклопропіл]метилкарбамат

1г тетракіс(трифенілфосфін)паладію додають під азотом до розчину 6,3г сполуки Приготування 1 в 120мл толуолу. Суміш перемішують протягом 20 хвилин і потім додають розчин 4,09г (3-метоксифеніл)боронової кислоти в 110мл етанолу і 60мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Реакційну суміш нагрівають протягом 4 годин при 80°C і потім фільтрують і декантують. Органічну фазу промивають 10% розчином гідрокарбонату натрію і потім 10% розчином хлориду натрію і згодом висушують над сульфатом натрію і концентрують. Хроматографія залишку на силікагелі (дихлорметан/тетрагідрофуран: 97/3) дозволяє одержати 5,06г очікуваного продукту.

Стадія 2: [1-((5-(3-Метоксифеніл)піридин-3-іл)окси)метил}циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

50мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до розчину 5г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, в 25мл діоксану. Суміш перемішують протягом 20 годин, розбавляють ефіром і потім фільтрують, щоб одержати 4,6г бажаного продукту.

Точка плавлення (ср): 210-212°C.

Мас-спектрометрія (ESI) m/z=285,1582 Th ([M+H]⁺).

Приклад 2:

Метил [1-((5-(4-метилфеніл)піридин-3-іл)окси)метил}циклопропіл]амін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил метил[1-((5-(4-метилфеніл)піридин-3-іл)окси)метил}-циклопропіл]карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, із заміною (3-

метоксифеніл)боронової кислоти на (4-метилфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: Метил[1-([5-(4-метилфеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]дигідрохлорид

10мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до розчину 0,78г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, в 5мл діоксану. Суміш перемішують протягом 20 години і потім розчинник випаровують. Залишок розчиняють в етанолі і етанол потім випаровують. Кристалізований продукт перемішують у присутності ефіру і потім фільтрують і висушують, щоб одержати 0,7г (98%) очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): 218-223°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=269,1643$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 3:

[1-([5-(4-Метоксифеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5-(4-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, із заміною (3-метоксифеніл)боронової кислоти на (4-метоксифеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-([5-(4-Метоксифеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 215-220°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=285,1585$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 4:

Метил (1-([5-фенілпіридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]аміндигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутилметил (1-([5-фенілпіридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]-карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, із заміною (3-метоксифеніл)боронової кислоти на фенілборонову кислоту.

Стадія 2: Метил(1-([5-фенілпіридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]амін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 205-210°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=255,1481$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 5:

[1-([5-(4-Фторфеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5-(4-фторфеніл)піридин-3-іл]окси)метил]-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, із заміною (3-метоксифеніл)боронової кислоти на (4-фторфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-([5-(4-Фторфеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 218-223°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=273,1402$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 6:

[1-([5-(4-Нітрофеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: метил трет-Бутил [1-([5-(4-нітрофеніл)піридин-3-іл]окси)метил]-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, із заміною (3-метоксифеніл)боронової кислоти на (4-нітрофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-([5-(4-Нітрофеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 212-217°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=300,1340$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 7:

[1-([5-(4-Хлорфеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, із заміною (3-метоксифеніл)боронової кислоти на (4-хлорфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-([5-(4-Хлорфеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 208-213°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=289,1108$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 8:

[1-([6-Хлор-5-(3-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([6-хлор-5-(3-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси)метил]-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 2 замість сполуки Приготування 1.

Стадія 2: [1-([6-Хлор-5-(3-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси)метил]-циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=319,1219$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 9:

(1-((6-Хлор-5-фенілпіридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-((6-хлор-5-фенілпіридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)-метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 2 замість сполуки Приготування 1 та замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на фенілборонову кислоту.

Стадія 2: (1-((6-Хлор-5-фенілпіридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 130-135°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=289,1094$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 10:

(1-((6-Хлор-5-(4-метилфеніл)піридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-((6-Хлор-5-(4-метилфеніл)піридин-3-іл)окси)метил)-циклопропіл)метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 2 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (4-метилфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: (1-((6-Хлор-5-(4-метилфетл)піридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 150-155°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=303,1249$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 11:

(1-((5-(4-Метоксифеніл)піридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-((6-хлор-5-(4-Метоксифеніл)піридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 2 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (4-метоксифеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: (1-((5-(4-Метоксифеніл)піридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)-метиламіно дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 180-185°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=319,1199$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 12:

(1-((6-Хлор-5-(4-нітрофеніл)піридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метиламін гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-((6-Хлор-5-(4-нітрофеніл)піридин-3-іл)окси)метил)-циклопропіл)метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1 за допомогою піддавання реакції 1,1г сполуки Приготування 2 і 0,7г (4-нітрофеніл)боронової кислоти. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/тетрагідрофуран: 97/3) дозволяє одержати 0,63г очікуваного продукту.

Стадія 2: (1-((6-Хлор-5-(4-нітрофеніл)піридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)-метиламін гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 145-150°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=334,0945$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 13:

(1-((5-(4-Хлорфеніл)піридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метиламін гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-((6-хлор-5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іл)окси)метил)-циклопропіл)метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 12, із заміною (4-нітрофеніл)боронової кислоти на (4-хлорфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: (1-((5-(4-Хлорфеніл)піридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метиламін гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 160-165°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=323,0699$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 14:

(4-(2-Хлор-5-((1-(метиламіно)циклопропіл)метокси)піридин-3-іл)феніл)метанол дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-((6-хлор-5-[4-(гідроксиметил)феніл]піридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 2 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (4-гідроксиметилфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: (4-(2-Хлор-5-((1-(метиламіно)циклопропіл)метокси)піридин-3-іл)феніл)метанол дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 1, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 142-146°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=319$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 15:

(1-((5-(4-Хлорфеніл)-6-метилпіридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-((5-(4-хлорфеніл)-6-метилпіридин-3-іл)окси)метил)-циклопропіл)метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 3 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (4-хлорфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-([5-(4-Хлорфеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 194-199°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=303,1$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 16:

[1-([5-(3-Хлорфеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5-(3-хлорфеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси)метил]-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 3 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-хлорфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-([5-(3-Хлорфеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси)метил]-циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 223-227°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=303,1$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 17:

3-(2-Метил-5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)бензонітрил дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5-(3-ціанофеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси)метил]-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 3 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-ціанофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: 3-(2-Метил-5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)бензонітрил дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 238-242°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=294,2$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 18:

4-(2-Хлор-5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)бензонітрил гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил 1-([6-Хлор-5-(4-ціанофеніл)піридин-3-іл]окси)метил]-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 12, із заміною (4-

нітрофеніл)боронової кислоти на (4-ціанофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: 4-(2-Хлор-5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)бензонітрил гідрохлорид

8мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до розчину 0,6г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, в 100мл ацетонітрилу. Після перемішування протягом 16 годин, реакційну суміш розбавляють ефіром і осад відфільтровують. Осад розчиняють в етанолі, розчин концентрують і потім залишок, який одержують, розчиняють знову в етанолі. Після розбавлення ефіром і фільтрування, одержують 0,53г очікуваної сполуки.

Точка плавлення (ср): 215-220°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=314$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 19:

4-(2-Метил-5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)бензонітрил дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5-(4-ціанофеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси)метил]-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 3 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (4-ціанофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: 4-(2-Метил-5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)бензонітрил дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 18, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 220-224°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=294,1622$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 20:

4-(5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)бензонітрил дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5-(4-ціанофеніл)піридин-3-іл]окси)метил]-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, із заміною (3-метоксифеніл)боронової кислоти на (4-ціанофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: 4-(5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)бензонітрил дигідрохлорид

7,5мл трифтороцтової кислоти додають до розчину 0,85г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, в 7,5мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин, реакційну суміш концентрують досуха і додають в суміш дихлорметану і насиченого водного розчину карбонату натрію. Органічну фазу декантують, висушують над сульфатом натрію і потім концентрують. Хроматографія залишку на силікагелі (толуол/етанол: 93/7) дозволяє виділити основу бажаної сполуки. Наступне розчинення основи в ефірі, додавання розчину хлористоводневої кислоти в ефірі, фільтрування і висушування, дозволяє одержати 0,52г очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): 150-160°C.
Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=280,1439$ Th
([M+H]⁺).

Приклад 21:
3-(5-([1-(Метиламіно)циклопропіл]метокси)піридин-3-іл)бензонітрил дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5-(3-ціанофеніл)піридин-3-іл]окси)метил]-циклопропілметилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, із заміною (3-метоксифеніл)боронової кислоти на (3-ціанофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: 3-(5-([1-(Метиламіно)циклопропіл]метокси)піридин-3-іл)бензонітрил дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 20, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 110-120°C.
Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=280,1435$ Th
([M+H]⁺).

Приклад 22:
[1-([5-(4-Хлорфеніл)-6-фторпіридин-3-іл]окси)метил]циклопропілметиламін гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5-(4-хлорфеніл)-6-фторпіридин-3-іл]окси)метил]-циклопропілметилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 4 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (4-хлорфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-([5-(4-Хлорфеніл)-6-фторпіридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл-метиламін гідрохлорид

2,5мл трифтороцтової кислоти додають до розчину 0,4г сполуки вищезазначеної Стадії 1 в 5мл дихлорметану. Після перемішування протягом 20 годин, реакційну суміш концентрують досуха і додають в суміш дихлорметану і насиченого водного розчину карбонату натрію. Органічну фазу декантують, висушують над сульфатом натрію і потім концентрують. Основу, яку одержують, додають в етанол, і гідрохлорид осаджують шляхом додавання розчину хлористоводневої кислоти в ефірі і потім розбавляють ефіром. Після фільтрування і висушування, одержують 0,24г очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): 55-60°C.
Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=307,1043$ Th
([M+H]⁺).

Приклад 23:
[1-([5-(3-Хлорфеніл)-6-фторпіридин-3-іл]окси)метил]циклопропілметиламін гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5-(3-хлорфеніл)-6-фторпіридин-3-іл]окси)метил]-циклопропілметилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 4 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-хлорфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-([5-(3-Хлорфеніл)-6-фторпіридин-3-іл]окси)метил]циклопропіл-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 22, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 126-130°C.
Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=307,1018$ Th
([M+H]⁺).

Приклад 24:
4-(2-Фтор-5-([1-(метиламіно)циклопропіл]метокси)піридин-3-іл)бензонітрил гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([6-фтор-5-(4-ціанофеніл)піридин-3-іл]окси)метил]-циклопропілметилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 4 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (4-ціанофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: 4-(2-Фтор-5-([1-(метиламіно)циклопропіл]метокси)піридин-3-іл)бензонітрил гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 22, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 90-105°C.
Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=298,1370$ Th
([M+H]⁺).

Приклад 25:
3-(2-Фтор-5-([1-(метиламіно)циклопропіл]метокси)піридин-3-іл)бензонітрил гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([6-фтор-5-(3-ціанофеніл)піридин-3-іл]окси)метил]-циклопропілметилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 4 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-ціанофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: 3-(2-Фтор-5-([1-(метиламіно)циклопропіл]метокси)піридин-3-іл)бензонітрил гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 22, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 211-215°C.
Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=298,1363$ Th
([M+H]⁺).

Приклад 26:
[1-([6-Хлор-5-(4-фторфеніл)піридин-3-іл]окси)метил]циклопропілметиламін гідрохлорид
0,16г тетракіс(трифенілфосфін)паладію (Pd(PPh₃)₄) додають, під аргоном, до розчину 1,63г сполуки Приготування 2 в 30мл толуолу. Суміш перемішують протягом 45 хвилин і потім додають розчин 0,59г (4-фторфеніл)боронової кислоти в 15мл етанолу і 15мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Реакційну суміш нагрівають протягом 4 хвилин годин 30 при 85°C і потім фільтрують і декантують. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію і концентрують, щоб одержати 1,95г сирого зв'язувального продукту. Сирий продукт розчиняють в 15мл дихлорметану і потім

додають 3,5мл трифтороцтової кислоти. Після перемішування протягом 20 годин, завершують зняття захисту і реакційну суміш концентрують. Залишок, який одержують, хроматографують на колонці RP18, 12-25 μ (вода/трифтороцтова кислота: 1000/2,5 до вода/ацетонітрил/трифтороцтова кислота: 750/250/2,5). Хроматографічні фракції аналізують і об'єднують, і потім ацетонітрил випаровують. Залишковий водний розчин нейтралізують і потім насичують твердим гідрокарбонатом натрію і згодом екстрагують етилацетатом. Після висушування над сульфатом натрію і концентрування органічної фази, основу, яку одержують, розчиняють в етанолі і додають 1,5мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані. Після концентрування і кристалізації одержують, після промивання ефіром і висушування, 0,86г очікуваного продукту.

Точка плавлення (сap): 194-196°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=307,0998$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 27:

$[1-([5-(3\text{-Амінофеніл})-6\text{-хлорпіридин-3-іл}]\text{окси}]\text{метил}]\text{циклопропіл}]\text{метиламін дигідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, із заміною (4-фторфеніл)боронову кислоту на (3-амінофеніл)боронову кислоту.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=304,1146$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 28:

$[1-([6\text{-Хлор-5-(3-нітрофеніл)піридин-3-іл}]\text{окси}]\text{метил}]\text{циклопропіл}]\text{метиламін гідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (3-нітрофеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 229-232°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=334,0923$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 29:

$\{1-([6\text{-Хлор-5-[4-(метилтіо)феніл]піридин-3-іл}]\text{окси}]\text{метил}]\text{циклопропіл}\}\text{-метиламін дигідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (4-метилтіофеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 144-148°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=335,0952$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 30:

$[1-([6\text{-Хлор-5-(4-етилфеніл)піридин-3-іл}]\text{окси}]\text{метил}]\text{циклопропіл}]\text{метиламін дигідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (4-етилфеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 112-114°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=317,1382$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 31:

$[1-([6\text{-Хлор-5-(2-метилфеніл)піридин-3-іл}]\text{окси}]\text{метил}]\text{циклопропіл}]\text{метиламін гідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (2-метилфеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 130-132°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=303,1326$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 32:

$[1-([6\text{-Хлор-5-(3-фторфеніл)піридин-3-іл}]\text{окси}]\text{метил}]\text{циклопропіл}]\text{метиламін гідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (3-фторфеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 172-175°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=307,0976$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 33:

$[1-([6\text{-Хлор-5-(3-метилфеніл)піридин-3-іл}]\text{окси}]\text{метил}]\text{циклопропіл}]\text{метиламін гідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (3-метилфеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 152-154°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=303,1239$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 34:

$[1-([6\text{-Хлор-5-(3-хлорфеніл)піридин-3-іл}]\text{окси}]\text{метил}]\text{циклопропіл}]\text{метиламін гідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (3-хлорфеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 182-184°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=323,0724$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 35:

$3\text{-(2-Хлор-5-[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси}]\text{піридин-3-іл}]\text{бензонітрил гідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (3-ціанофеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 228-232°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=314,1034$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 36:

$1-([6\text{-Хлор-5-(2,3,4-триметоксифеніл)піридин-3-іл}]\text{окси}]\text{метил}]\text{циклопропіл}\text{-метиламін гідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (2,3,4-триметоксифеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 168-170°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=379,1433$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 37:

$[1-([6\text{-Хлор-5-(3,4,5-триметоксифеніл)піридин-3-іл}]\text{окси}]\text{метил}]\text{циклопропіл}\text{-метиламін гідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (3,4,5-триметоксифеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 138-140°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=379,1436$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 38:

$\{1-([5\text{-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]-6-хлорпіридин-3-іл}]\text{окси}]\text{метил}]\text{циклопропіл}]\text{метиламін гідрохлорид}$

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на [3,5-біс(трифторметил)феніл]боронову кислоту.

Точка плавлення (сар): 182-188°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=425,0875$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 39:

[1-({[6-Хлор-5-(2,5-дифторфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (2,5-дифторфеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сар): 140-142°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=325,0887$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 40:

[1-({[6-Хлор-5-(2,5-дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (2,5-дихлорфеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сар): 140-142°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=357,0330$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 41:

[1-({[6-Хлор-5-(3,5-дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (3,5-дихлорфеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сар): 186-188°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=357,0308$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 42:

[1-({[6-Хлор-5-(2,6-дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на (2,6-дихлорфеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сар): 182-186°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=357,0322$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 43:

N-[3-(2-Хлор-5-{[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)феніл]-ацетамідгідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 26, замінюючи (4-фторфеніл)боронову кислоту на ({3-[(метиламіно)карбоніл]феніл})боронову кислота.

Точка плавлення (сар): 220-222°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=346,1324$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 44:

[1-({[5-(3-Метилфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(3-метилфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-метилфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(3-Метилфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

25мл 1,5N розчину хлористоводневої кислоти в етанолі додають до 0,9г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1. Суміш перемішують протягом 20 годин і потім додають 10мл 6N розчину хлористоводневої кислоти в етанолі для того, щоб завершити зняття захисту. Після перемішування протягом наступних 20 годин, реакційну суміш доводять до 100мл ефіром і осад відфільтровують і висушують, щоб одержати 0,64г очікуваного продукту.

Точка плавлення (сар): 215-218°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=269,1655$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 45:

[1-({[5-(3-Нітрофеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(3-нітрофеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-нітрофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(3-Нітрофеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 220-225°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=300,1347$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 46:

[1-({[5-(3-Хлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(3-хлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)-циклопропіл]-метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-хлорфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(3-Хлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 230-235°C.

Мас-спектрометрія (BSD) $m/z=289,1074$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 47:

[1-({[5-(3-Фторфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(3-фторфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-

метоксифеніл)боронову кислоту на (3-фторфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(3-Фторфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 210-214°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=273,1387$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 48:

Метил {1-({[5-[4-(метилтіо)феніл]піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]амін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил метил {1-({[5-[4-(метилтіо)феніл]піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на [4-(метилтіо)феніл]боронову кислоту.

Стадія 2: Метил {1-({[5-[4-(метилтіо)феніл]піридин-3-іл]окси}метил)-циклопропіл]амін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 232-235°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=301,1367$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 49:

[1-({[5-(4-Етилфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(4-етилфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (4-етилфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(4-Етилфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 197-200°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=283,1796$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 50:

Метил[1-({[5-(2-метилфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]амін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил метил[1-({[5-(2-метилфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)-циклопропіл]карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (2-метилфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: Метил [1-({[5-(2-метилфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-амін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 192-196°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=269,1660$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 51:

[1-({[5-(2,5-Дифторфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(2,5-дифторфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (2,5-дифторфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(2,5-Дифторфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 188-192°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=291$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 52:

[1-({[5-(3,5-Дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(3,5-дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3,5-дихлорфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(3,5-Дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 215-220°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=323$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 53:

Метил[1-({[5-(3,4,5-триметоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-амін гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил метил [1-({[5-(3,4,5-триметоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3,4,5-триметоксифеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: Метил[1-({[5-(3,4,5-триметоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]амін гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 116-120°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=345,1801$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 54:

[1-({[5-(2,5-Дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(2,5-дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (2,5-дихлорфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(2,5-Дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 195-200°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=323$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 55:

[1-({[5-(2,6-Дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(2,6-дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (2,6-дихлорфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(2,6-Дихлорфеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=323,0699$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 56:

(1-({[5-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-({[5-[3,5-біс(трифторметил)феніл]піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на [3,5-біс(трифторметил)феніл]боронову кислоту.

Стадія 2: {1-({[5-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]піридин-3-іл]окси}метил)-циклопропіл]метиламін гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 132-136°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=391,1249$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 57:

Метил[1-({[5-(2,3,4-триметоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-амін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил метил[1-({[5-(2,3,4-триметоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (2,3,4-триметоксифеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: Метил[1-({[5-(2,3,4-триметоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]амін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=345,1783$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 58:

N-[3-(5-{1-

(Метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)феніл]ацетамід дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил {1-({[5-[3-(ацетиламіно)феніл]піридин-3-іл]окси}метил)-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на [3-(ацетиламіно)феніл]боронову кислоту.

Стадія 2: N-[3-(5-{1-(Метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)феніл]-ацетамід дигідрохлорид

1,05г продукту, одержаного на вищезазначеній Стадії 1, розчиняють в 5мл етанолу і додають 15мл 5N розчину хлористоводневої кислоти в етанолі. Після перемішування протягом 20 годин, реакційну суміш концентрують до трьох чвертей і розбавляють ефіром. Осад додають в насичений розчин карбонату натрію і екстрагують етилацетатом. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію і потім випаровують. Суміш, яку одержують, хроматографують на 40г силікагелю, щоб виділити 0,13г основи очікуваного продукту. Основу додають в етанол і, після додавання розчину хлористоводневої кислоти в ефірі і фільтрування, зібрану тверду речовину відновлюють і ліофілізують, щоб одержати 0,14г очікуваного продукту.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=312,1704$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 59:

[1-({[5-(3-Амінофеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін тригідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(3-амінофеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-амінофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(3-Амінофеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін тригідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 44, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 185-190°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=270,1604$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 60:

[1-({[5-(3-Амінофеніл)-6-фторпіридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(3-амінофеніл)-6-фторпіридин-3-іл]окси}метил)-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 4 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-амінофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(3-Амінофеніл)-6-фторпіридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

75мл діоксану і потім 10мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до 1,03г продукту, одержаного на вищезазначеній Стадії 1, додають 50мл етанолу, щоб спричинити повну гомогенізацію реакційної суміші. Після перемішування протягом 20 годин, розчинники випаровують, і залишок додають у розчин карбонату натрію і екстрагують дихлорметаном. Після висушування над сульфатом натрію, органічну фазу концентрують і одержаний залишок хроматографують на силікагелі (дихлорметан/метанол: 97/3), щоб одержати 0,53г основи очікуваного продукту. Після додавання розчину хлористоводневої кислоти в ефірі і фільтрування, одержують 0,5г очікуваного продукту.

Точка плавлення (сар): 158-160°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=288,1488$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 61:

[1-({[5-(3-Амінофеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін тригідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(3-амінофеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси}метил)-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 3 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-амінофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(3-Амінофеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін тригідрохлорид

40мл діоксану і потім 10мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до 1,05г продукту, одержаного на вищезазначеній Стадії 1. Додають 40мл етанолу, щоб спричинити повну гомогенізацію реакційної суміші. Після перемішування протягом 20 годин, розчинники випаровують і залишок додають в мінімальну кількість етанолу. Після розбавлення ефіром і фільтрування, одержують 0,71г очікуваного продукту.

Точка плавлення (сар): 222-228°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=284,1783$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 62:

Етил 4-(2-хлор-5-([1-(метиламіно)циклопропіл]метокси)піридин-3-іл)бензоат дигідрохлорид

Стадія 1: Етил 4-[5-((1-(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклопропіл)-метокси]-2-хлорпіридин-3-іл]бензоат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 2 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (4-етоксикарбонілфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: Етил 4-(2-хлор-5-([1-(метиламіно)циклопропіл]метокси)піридин-3-іл)бензоат дигідрохлорид

5мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до розчину 0,5г продукту, одержаного на вищезазначеній Стадії 1, в 5мл діоксану

і 5мл етанолу. Після перемішування протягом 20 годин, завершують зняття захисту і реакційну суміш концентрують. Залишок, який одержують, хроматографують на колонці RP18, 12-25 μ (вода/трифтороцтова кислота: 1000/2,5 до вода/ацетонітрил/трифтороцтова кислота: 450/550/2.5). Хроматографічні фракції об'єднують і потім ацетонітрил випаровують. Залишковий водний розчину нейтралізують і потім насичують твердим гідрокарбонатом натрію і згодом екстрагують етилацетатом. Після висушування над сульфатом натрію і концентрування органічної фази, основу, яку одержують, розчиняють в етанолі і додають 4N розчин хлористоводневої кислоти в діоксані. Після концентрування і кристалізації одержують, після промивання ефіром і висушування, 0,25г очікуваного продукту.

Точка плавлення (сар): 146-148°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=361,1357$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 63:

Етил 3-(2-хлор-5-([1-(метиламіно)циклопропіл]метокси)піридин-3-іл)бензоат дигідрохлорид

Стадія 1: Етил 3-[5-([1-(трет-бутоксикарбоніл)(метил)аміно]циклопропіл)-метокси]-2-хлорпіридин-3-іл]бензоат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 2 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-етоксикарбонілфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: Етил 3-(2-хлор-5-([1-(метиламіно)циклопропіл]метокси)піридин-3-іл)бензоат дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 62, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1. Кінцевий продукт додають у воду і потім ліофілізують.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=361,1328$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 64:

[1-({[6-Хлор-5-(4-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]амін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[6-хлор-5-(4-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)-циклопропіл]карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 2 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (4-метоксифеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сар): 131°C.

Стадія 2: [1-({[6-Хлор-5-(4-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]амін дигідрохлорид

2мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до розчину 1,64г продукту, одержаного на вищезазначеній Стадії 1, в 40мл метанолу. Після перемішування протягом 20 годин, розчинники випаровують і залишок порошокують в ефірі і потім фільтрують. Тверду речовину додають в 20мл 1,5N розчину хлористоводневої кислоти в метанолі. Проводять нагрівання доти, доки не відбудеться розчинення, і потім реакційна суміш, температурі якої дають повернутись до темпера-

тури навколишнього середовища, кристалізується. Після фільтрування і висушування, одержують 0,95г очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): 207-211°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=305,1046$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 65:

[1-({[6-Хлор-5-(4-метоксифеніл)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-диметиламін гідрохлорид

Розчин 1,28г сполуки Стадії 1 Прикладу 11 в 12,5мл мурашиної кислоти перемішують протягом 2 годин при температурі навколишнього середовища. Додають 12,5мл 40% розчину формальдегіду у воді і потім реакційну суміш нагрівають протягом 2 годин при 70°C. До реакційної суміші додають 2,5мл мурашиної кислоти і додаткові 2,5мл розчину формальдегіду, і нагрівання при 70°C продовжують протягом 2 годин. Реакційну суміш концентрують, і потім додають 15мл насиченого водного розчину карбонату калію і екстрагування проводять дихлорметаном. Фазу дихлорметану висушують над сульфатом натрію і випаровують. Залишок, який одержують, хроматографують на силікагелі (дихлорметан/метанол: 97/3), щоб виділити 0,63г основи. Додають 1,1мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані до розчину в 5мл етанолу вищезазначеної виділеної основи. Реакційну суміш розбавляють 100мл ефіру і перемішують протягом 30хв. Після фільтрування і висушування, одержують 0,57г очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): 208-210°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=333,1377$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 66:

[1-({[6-Хлор-5-(хлорметил)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[6-хлор-5-(хлорметил)піридин-3-іл]окси}метил)-циклопропіл]метилкарбамат

1,65г трифенілфосфіну додають до розчину 2г сполуки, одержаної на Стадії 1 Прикладу 14, в 10мл тетрагліцеру вуглецю. Суміш нагрівають зі зворотним холодильником доти, доки вихідний матеріал не зникне на тонкошаровій хроматографії, і потім охолоджують до температури навколишнього середовища і фільтрують. Фільтрат концентрують і залишок, який одержують, хроматографують на силікагелі (дихлорметан/тетрагідрофуран: 97/3), щоб одержати 1,8г очікуваного продукту.

Стадія 2: [1-({[6-Хлор-5-(хлорметил)піридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін гідрохлорид
Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 136-140°C.

Приклад 67:

4-(2-Хлор-5-{1-(метиламіно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)бензамід гідрохлорид

1,2г карбонату калію додають до розчину 2,2г сполуки, одержаної на Стадії 1 Прикладу 18 в 30мл диметил сульфоксиду. Реакційну суміш охолоджують до від 0 до 5°C за допомогою суміші

води і льоду і потім додають краплями 3,6мл водного 30% розчину перекису водню. Після перемішування протягом 45хв. реакційну суміш розбавляють водою і потім фільтрують. Зібрану тверду речовину промивають водою і додають в етилацетат. Етилацетатний розчин висушують над сульфатом натрію і потім концентрують. 2,1г сирової проміжної сполуки, трет-бутил [1-({[5-(амінокарбоніл)-6-хлорпіридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метилкарбамат, додають в 10мл етанолу і потім додають 15мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані. Після перемішування протягом 20 годин, реакційну суміш розбавляють ефіром і потім фільтрують. Зібрану тверду речовину хроматографують на колонці RP18, 12-25 μ , (вода/трифтороцтова кислота: 1000/2,5 до вода/ацетонітрил/трифтороцтова кислота: 675/325/2,5). Хроматографічні фракції об'єднують і потім ацетонітрил випаровують. Залишковий водний розчин нейтралізують і потім насичують твердим гідрокарбонатом натрію і згодом екстрагують дихлорметаном. Після висушування над сульфатом натрію і концентрування органічної фази, основу, яку одержують, розчиняють в 25мл етанолу і додають 1мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані. Після концентрування і кристалізації в ефірі, кристали відфільтровують і висушують, щоб одержати 1,1г очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): 130°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=332,1184$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 68:

3-(5-{1-

(Метиламіно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)бензойної кислоти дигідрохлорид

Стадія 1: 3-[5-({1-трет-Бутоксикарбоніл(метил)аміно}циклопропіл]метокси)-піридин-3-іл]бензойна кислота

25мл водного 0,4M розчину карбонату натрію і 0,58г (3-карбоксифеніл)боронової кислоти додають до розчину 1г сполуки Приготування 1 в 25мл ацетонітрилу. Після перемішування протягом 45хв. під аргоном, додають 0,15г тетракіс(трифенілфосфін)паладію і потім суміш нагрівають протягом 5 годин 30 хвилин при 80°C. Реакційну суміш фільтрують гарячою, і рН охолодженого фільтрату доводять до 5,5, використовуючи вимірювач рН, за допомогою додавання водного 1N розчину хлористоводневої кислоти. Реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію і потім концентрують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/метанол: 97/3) дозволяє виділити 0,9г очікуваного продукту.

Стадія 2: 3-(5-{1-(Металаміно)циклопропіл]метокси}піридин-3-іл)бензойної кислоти дигідрохлорид

5мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до розчину 0,9г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, в 10мл діоксану. Суміш перемішують протягом 20 годин, розбавляють ефіром і потім фільтрують. Зібрану тверду речовину додають в 25мл води, щоб одержати, після ліофілізації, 0,595г очікуваного продукту.

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 68, використовуючи сполуку Приготування 3 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-карбоксифеніл)боронову кислоту на (4-карбоксифеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: 4-(2-Метил-5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)бензойної кислоти дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 1, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 228-235°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=313,1580$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 76:

(1-[[2-Хлор-3,3'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-[[2-хлор-3,3'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)-метилкарбамат

0,87г тетракіс(трифенілфосфін)паладію додають під азотом до розчину 2,91г сполуки Приготування 2 в 45мл толуолу. Суміш перемішують протягом 20 хвилин і потім додають розчин 3г 3-(1,1,1-трибутилстанніл)піридину в 6мл толуолу і реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Додають другу фракцію 0,87 Pd(PPh₃)₄ і нагрівання зі зворотним холодильником продовжують протягом 24 годин. Після охолодження, реакційну суміш розбавляють 120мл толуолу і потім промивають водним 50% розчином карбонату калію. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію і концентрують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/бутанон: 97/3 до дихлорметан/бутанон: 80/20) дозволяє одержати 1,76г очікуваного продукту.

Стадія 2: (1-[[2-Хлор-3,3'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

24,6мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до розчину 2,46г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1 в 24,6мл метанолу. Після перемішування протягом 20 годин, розчинники випаровують і залишок додають водний 50% розчин карбонату калію і екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (дихлорметан/метанол: 97/3), щоб виділити 1,05г основи. Основу додають в 120мл етанолу і розчин хлористоводневої кислоти в етанолі додають доти, доки не одержать кислотний рН. Реакційну суміш концентрують і потім порошокують в ефірі, щоб одержати, після кристалізації, фільтрування і висушування, 1,15г очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): 210-215°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=290,1037$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 77:

(1-[[2-Хлор-3,4'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-[[2-хлор-3,4'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)-метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 76, замінюючи 3-(1,1,1-трибутилстанніл)піридин на 4-(1,1,1-трибутилстанніл)піридин.

Стадія 2: (1-[[2-Хлор-3,4'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 76, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 125-130°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=290,1035$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 78:

(1-[[2-Фтор-3,3'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-[[2-Фтор-3,3'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)-метилкарбамат

0,76г тетракіс(трифенілфосфін)паладію додають під азотом до розчину 2,5г сполуки Приготування 4 в 40мл толуолу. Суміш перемішують протягом 20 хвилин і потім додають розчин 2,6г 3-(1,1,1-трибутилстанніл)піридину в 5мл толуолу і реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Після охолодження, реакційну суміш розбавляють толуолом і потім промивають водним 50% розчином карбонату калію. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію і концентрують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/бутанон: 97/3 до дихлорметан/бутанон: 90/10) дозволяє одержати 1,66г очікуваного продукту.

Стадія 2: (1-[[2-Фтор-3,3'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

16мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до розчину 1,6г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, в 100мл етанолу. Після перемішування протягом 20 годин, розчинники випаровують, залишок розчиняють в мінімальній кількості етанолу і додають ефір. Перемішування проводять протягом 20 годин, розчинники декантують і ефір додають знову до твердого залишку, щоб одержати, після кристалізації, фільтрування і висушування, 0,7г очікуваної сполуки.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=274,1365$ Th $[(M+H)^+]$.

Приклад 79:

(1-[[2-Фтор-3,4'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-[[2-фтор-3,4'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)-метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 78, замінюючи 3-(1,1,1-трибутилстанніл)піридин на 4-(1,1,1-трибутилстанніл)піридин.

Стадія 2: Стадія 1: трет-Бутил (1-[[2-фтор-3,4'-біпіридин-5-іл)окси]метил]циклопропіл)метилкарбамат

24мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до розчину 2,4г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, в 120мл етанолу.

Після перемішування протягом 20 годин, розчинники випаровують і залишок додають у водний 50% розчин карбонату калію і екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію і концентрують. Залишок хроматографують на силікагелі (дихлорметан/метанол: 97/3). Основу розчиняють в мінімальній кількості етанолу і додають розчину хлористоводневої кислоти в ефірі доти, доки не одержують кислотний рН. Реакційну суміш концентрують і потім порошок в ефірі, щоб одержати, після кристалізації, фільтрування і висушування, 1г очікуваного продукту.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=274,1344$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 80:

Метил(1-((2-метил-3,3'-біпіридин-5-іл)окси)метил)циклопропіл)амін тригідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутилметил метил(1-((2-метил-3,3'-біпіридин-5-іл)окси)метил)-циклопропіл)карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 78, використовуючи сполуку Приготування 3 замість сполуки Приготування 4.

Стадія 2: Метил(1-((2-метил-3,3'-біпіридин-5-іл)окси)метил)циклопропіл)амін тригідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 78, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=270,1619$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 81:

Метил(1-((2-метил-3,4'-біпіридин-5-іл)окси)метил)циклопропіл)амін тригідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил метил(1-((2-метил-3,4'-біпіридин-5-іл)окси)метил)циклопропіл)карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 78, використовуючи сполуку Приготування 3 замість сполуки Приготування 4 і замінюючи 3-(1,1,1-трибутилстанніл)піридин на 4-(1,1,1-трибутилстанніл)піридин.

Стадія 2: Метил(1-((2-метил-3,4'-біпіридин-5-іл)окси)метил)циклопропіл)амін тригідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 78, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 130-138°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=270,1609$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 82:

1-((5-(4-Амінофеніл)-6-хлорпіридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-((5-(4-амінофеніл)-6-хлорпіридин-3-іл)окси)метил)-циклопропіл]метилкарбамат

0,67г тетракіс(трифенілфосфін)паладію додають під азотом до розчину 1г сполуки Приготування 2 і 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)аніліну в 30мл тетрагідрофурану. Суміш перемішують протягом 20 хвилин і потім додають розчин 1,65г карбонату натрію в 10мл води і реакційну суміш нагрівають протягом 20 годин при 60°C. Розчинники випаровують і потім залишок додають у розчин карбонату натрію і екстрагують дихлорметаном. Органічну фазу висушують над сульфо-

том натрію і концентрують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/етилацетат: 98/2 до 90/10) дозволяє одержати 0,87г очікуваного продукту.

Стадія 2: [1-((5-(4-Амінофеніл)-6-хлорпіридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 240-243°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=304$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 83:

1-((5-(4-Амінофеніл)-6-фторпіридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл)метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-((5-(4-Амінофеніл)-6-фторпіридин-3-іл)окси)метил)-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 82, використовуючи сполуку Приготування 4 замість сполуки Приготування 2.

Стадія 2: [1-((5-(4-Амінофеніл)-6-фторпіридин-3-іл)окси)метил)циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 22, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 225-230°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=288,1521$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 84:

4-{5-[(1-Аміноциклопропіл)метокси]-2-хлорпіридин-3-іл}фенол дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-((6-хлор-5-(4-гідроксифеніл)піридин-3-іл)окси)метил)-циклопропіл]карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 82, використовуючи сполуку Приготування 5 замість сполуки Приготування 2 і замінюючи 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)анілін на 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)фенол.

Стадія 2: 4-{5-[(1-Аміноциклопропіл)метокси]-2-хлорпіридин-3-іл}фенол дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 1, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): розкладання >200°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=291,0894$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 85:

4-(2-Хлор-5-[(1-(метиламіно)циклопропіл)метокси]піридин-3-іл)фенол дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-((6-хлор-5-(4-гідроксифеніл)піридин-3-іл)окси)метил)-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 82, із заміною 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)аніліну на 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобо́ролан-2-іл)фенол.

Стадія 2: 4-(2-Хлор-5-[(1-(метиламіно)циклопропіл)метокси]піридин-3-іл)фенол дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 1, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 216-220°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=305,1062$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 86:

2-Хлор-N-[4-(2-хлор-5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)феніл]ацетамідгідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([6-хлор-5-[4-(хлор ацетил)аміно]феніл]піридин-3-іл)окси]метилциклопропілметилкарбамат

0,44г хлориду хлорацетату додають при 10°C до розчину 1,5г сполуки, одержаної на Стадії 1 Прикладу 82, і 0,54мл триетиламіну в 20мл тетрагідрофурані. Реакційну суміш перемішують протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища і потім концентрують. Залишок додають в суміш ефіру і води і потім концентрують. Органічну фазу декантують і потім висушують над сульфатом натрію і концентрують, щоб одержати 1,7г очікуваного продукту.

Стадія 2: 2-Хлор-N-[4-(2-хлор-5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)феніл]ацетамідгідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 1, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 140-144°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=380,0928$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 87:

[1-([6-Хлор-5-(4-ізотіоціанатфеніл)піридин-3-іл)окси]метилциклопропіл-метиламін гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([6-хлор-5-(4-ізотіоціанатфеніл)піридин-3-іл)окси]метилциклопропілметилкарбамат

Розчин 1,05г гідрокарбонату натрію в 20мл води додають до розчину 1,01г сполуки, одержаної на Стадії 1 Прикладу 82, в 20мл тетрагідрофурану. 1,38г тіофосгену згодом додають краплями і потім оранжеву реакційну суміш перемішують протягом однієї години при температурі навколишнього середовища. Додають 30мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і реакційну суміш екстрагують дихлорметан. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію і концентрують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/тетрагідрофуран: 98/2) дозволяє одержати 1г очікуваного продукту.

Стадія 2: [1-([6-Хлор-5-(4-ізотіоціанатфеніл)піридин-3-іл)окси]метилциклопропілметиламін гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 1, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 172-176°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=346,0770$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 88:

Метилі 1-([5-[3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метилциклопропіламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил метил {1-([5-[3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метилциклопропіл}карбамат

1,2г азидотриметилтину додають до розчину 0,7г сполуки, одержаної на Стадії 1 Прикладу 21, в 20мл толуолу. Реакційну суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 20 годин і потім концентрують. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/метанол: 95/5) дозволяє одержати 0,7г очікуваного продукту.

Стадія 2: Метил{1-([5-[3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метилциклопропіл}амін дигідрохлорид

10мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до розчину 0,65г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, в 10мл етанолу. Після перемішування протягом 20 годин, реакційну суміш розбавляють ефіром і потім фільтрують. Зібрану тверду речовину додають у воду і водний розчин ліофілізують, щоб одержати 0,49г очікуваного продукту.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=323,1595$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 89:

Метилі 1-([5-[4-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метилциклопропіламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил метил{1-([5-[4-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метилциклопропіл}карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 88, використовуючи сполуку Стадії 1 Прикладу 20 замість сполуки Стадії 1 Прикладу 21.

Стадія 2: Метил{1-([5-[4-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метилциклопропіл}амін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 88, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=323,1610$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 90:

{1-([6-Хлор-5-[4-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метилциклопропіл}метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил {1-([6-хлор-5-[4-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метилциклопропіл}метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 88, використовуючи сполуку Стадії 1 Прикладу 18 замість сполуки Стадії 1 Прикладу 21.

Стадія 2: {1-([6-Хлор-5-[4-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метилциклопропіл}метиламін дигідрохлорид

6мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до розчину 0,84г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, в 15мл етанолу. Після перемішування протягом 20 годин, реакційну суміш розбавляють ефіром і потім фільтрують, щоб одержати, після висушування твердої речовини, 0,75г очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): розкладання >160°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=357,1216$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 91:
 {1-[(6-Хлор-5-[3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метил}-циклопропіл]метиламін дигідрохлорид
 Стадія 1: 3-(2-Хлор-5-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-3-іл)бензонітрил

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 2 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (3-ціанофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: трет-Бутил {1-[(6-хлор-5-[3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метил}циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 88, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Стадія 3: {1-[(6-Хлор-5-[3-(2Н-тетразол-5-іл)феніл]піридин-3-іл)окси]метил}-циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 88, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 2.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=357,1230$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 92:
 (1S,2R),(1R,2S)-N,2-Диметил-1-([5-(2-метилфеніл)піридин-3-іл)окси]метил)-циклопропанамін дигідрохлорид

0,17г тетракіс(трифенілфосфін)паладію додають під азотом до розчину 1г сполуки Приготування 6 в 20мл толуолу. Суміш перемішують протягом 20 хвилин і потім додають розчин 0,61г (2-метилфеніл)боронової кислоти в 10мл етанолу і 10мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Реакційну суміш нагрівають протягом 12 годин при 80°C і потім фільтрують і декантують. Органічну фазу висушують над сульфатом натрію і концентрують. Залишок хроматографують на колонці RP18, 12-25 μ , (вода/трифтороцтова кислота: 1000/2,5 до вода/ацетонітрил/трифтороцтова кислота: 800/200/2,5). Хроматографічні фракції частки об'єднують і потім ацетонітрил випаровують. Залишковий водний розчин нейтралізують і потім насичують твердим гідрокарбонатом натрію і згодом екстрагують дихлорметаном. Після висушування над сульфатом натрію і концентрування органічної фази, 0,57г основи, яку одержують, розчиняють в 10мл етанолу і додають 1,35мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані. Після концентрування і кристалізації в ефірі, проводять фільтрування і висушування, щоб одержати 0,51г очікуваного продукту.

Точка плавлення (сap): 198-201°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=282$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 93:
 (1S,2R),(1R,2S)-метил 1-([5-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]піридин-3-іл)окси])-N,2-диметилциклопропанамін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 92, замінюючи (2-метилфеніл)боронову кислоту на [3,5-біс(трифторметил)феніл]боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 117-120°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=405,1418$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 94:
 (1S,2R),(1R,2S)-N,2-Диметил-1-([5-(2,3,4-триметоксифеніл)піридин-3-іл)окси]-метил)циклопропанамін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Прикладу 92, замінюючи (2-метилфеніл)боронову кислоту на (2,3,4-триметоксифеніл)боронову кислоту.

Точка плавлення (сap): 196-199°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=359,1964$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 95:
 [1-([5,6-біс(4-Хлорфеніл)піридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5,6-біс(4-хлорфеніл)піридин-3-іл)окси]метил)-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку, продукт дизаміщення, одержують протягом методики Стадії 1 Прикладу 13.

Стадія 2: [1-([5,6-біс(4-Хлорфеніл)піридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сap): 220-225°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=399,1033$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 96:
 [1-([5,6-біс(4-Нітрофеніл)піридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл]метиламін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5,6-біс(4-нітрофеніл)піридин-3-іл)окси]метил)-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку, продукт дизаміщення, одержують протягом методики Стадії 1 Прикладу 12.

Стадія 2: [1-([5,6-біс(4-Нітрофеніл)піридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл]-метиламін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сap): 215-220°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=421,1500$ Th $([M+H]^+)$.

Приклад 97:
 4,4'-(5-[[1-(Метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-2,3-дііл)добензонітрил дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-([5,6-біс(4-ціанофеніл)піридин-3-іл)окси]метил]циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку, продукт дизаміщення, одержують протягом методики Стадії 1 Прикладу 18.

Стадія 2: 4,4'-(5-[[1-(Метиламіно)циклопропіл]метокси]піридин-2,3-дііл)добензонітрил дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 2, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сap): 205-208°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=381,1718$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 98:

[1-({[5-(4-Амінофеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]метиламін тригідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-({[5-(4-амінофеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси}метил)-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 1, використовуючи сполуку Приготування 3 замість сполуки Приготування 1 і замінюючи (3-метоксифеніл)боронову кислоту на (4-амінофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: [1-({[5-(4-Амінофеніл)-6-метилпіридин-3-іл]окси}метил)циклопропіл]-метиламін тригідрохлорид

40мл діоксану і потім 10мл 4N розчину хлористоводневої кислоти в діоксані додають до 1,05г продукту, одержаного на вищезазначеній Стадії 1. Додають 40мл етанолу, щоб спричинити повну гомогенізацію реакційної суміші. Після перемішування протягом 20 годин, розчинники випаровують і залишок додають в мінімальну кількість етанолу. Після розбавлення ефіром, фільтрування і висушування, одержують 0,9г очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): 245-250°C.

Мас-спектрометрія (ESI) $m/z=284,169$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 99:

3-[5-({[1-(Метиламіно)циклопропіл]метил}аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Стадія 1: 3-[5-({[1-(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)аміно]циклопропіл]метил}аміно)піридин-3-іл]бензойна кислота

Розчин, який містить 3,96г карбонату натрію в 94мл води, і потім 2,05г 3-карбоксифенілборонової кислоти додають підряд до суміші, яка містить 140мл ацетонітрилу і 4,68г сполуки Приготування 8. Суміш перемішують протягом однієї години під азотом і потім додають 0,55г тетракіс(трифенілфосфін)паладію. Перемішування проводять протягом 1 години при 20°C і потім протягом 20 годин зі зворотним холодильником. Суміш концентрують досуха, додають в 40мл води і екстрагують повторно ефіром. Водну фазу окислюють N хлористоводневою кислотою доти, доки не досягнуть рН 5,5. Проводять екстрагування дихлорметаном, висушування над сульфатом натрію і концентрування досуха. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/метанол: 95/5) дозволяє одержати 2,4г очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): 109°C.

Стадія 2: 3-[5-({[1-(Метиламіно)циклопропіл]метил}аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

2,26г сполуки, одержаної на вищезазначеній Стадії 1, розчиняють в 44мл діоксану. Додають 44мл 4M хлористоводневої кислоти в діоксані і потім, після перемішування протягом однієї години, додають 7,3мл води. Перемішування проводять протягом 20 годин. Проводять фільтрування з відсмоктуванням і осад промивають ефіром і ви-

сушують при 60°C під 0,5мм рт.ст. Одержують 1,96г очікуваного продукту.

Точка плавлення (ср): 248-250°C.

Мас-спектрометрія (ESP) (H_2O/CH_3CN) $m/z=298,1527$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 100:

4-[5-({[1-(Метиламіно)циклопропіл]метил}аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Стадія 1: 4-[5-({[1-(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)аміно]циклопропіл]метил}аміно)піридин-3-іл]бензойна кислота

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 99, замінюючи 3-карбоксифенілборонову кислоту на 4-карбоксифенілборонову кислоту.

Точка плавлення (ср): 120°C.

Стадія 2: 4-[5-({[1-(Метиламіно)циклопропіл]метил}аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 99, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 256-260°C.

Мас-спектрометрія (ESI) (H_2O/CH_3CN) $m/z=298,1522$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 101:

4-[5-(Метил{[1-(метиламіно)циклопропіл]метил}аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Стадія 1: 4-[5-({[1-(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)аміно]циклопропіл]метил}аміно)піридин-3-іл]бензойна кислота

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 99, використовуючи сполуку Приготування 9 замість сполуки Приготування 8 і замінюючи 3-карбоксифенілборонову кислоту на 4-карбоксифенілборонову кислоту.

Стадія 2: 4-[5-(Метил{[1-(метиламіно)циклопропіл]метил}аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 99, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Мас-спектрометрія (ESI) (H_2O/CH_3CN) $m/z=312,1676$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 102:

3-[5-(Метил{[1-(метиламіно)циклопропіл]метил}аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Стадія 1: 3-[5-({[1-(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)аміно]піридин-3-іл]бензойна кислота

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 99, використовуючи сполуку Приготування 9 замість сполуки Приготування 8.

Стадія 2: 3-[5-(Метил{[1-(метиламіно)циклопропіл]метил}аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 99, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Мас-спектрометрія (ESP) (H_2O/CH_3CN) $m/z=312,1689$ Th ($[M+H]^+$).

Приклад 103:

2-Хлор-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-3,3'-біпіридин-5-амін тригідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил 1-[[2-хлор-3,3'-біпіридин-5-іл)аміно]метил]циклопропіл)-метилкарбамат

Суміш, яка складається з 1г сполуки Приготування 10, 25мл толуолу і 0,15г тетракіс(трифенілфосфін)паладію перемішують протягом однієї години при 20°C. Додають підряд 0,39г 3-піридинборонової кислоти, 12,5мл етанолу і 12,5мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Суміш нагрівають протягом 20 годин при 80°C з активним перемішуванням. Після охолодження, додають толуол, проводять декантування, і органічну фазу висушують над сульфатом натрію і концентрують досуха. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/тетрагідрофуран: 97/3) дозволяє одержати 0,99г очікуваного продукту.

Стадія 2: 2-Хлор-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-3,3'-біпіридин-5-амін тригідрохлорид

1,0г продукту, одержаного на вищезазначеній Стадії 1, перемішують протягом 20 годин при температурі навколишнього середовища з 50мл етанолу і 10мл 4N хлористоводневої кислоти в діоксані. Проводять розбавлення ефіром, з наступним фільтруванням з відсмоктуванням і висушуванням при 60°C під 1мм рт.ст. Одержують 0,78г бажаного продукту.

Точка плавлення (сар): 180-185°C.

Мас-спектрометрія (ESI) (H₂O/CH₃CN) m/z=289,1219 Th ([M+H]⁺).

Приклад 104:

3-[2-Хлор-5-((1-(метиламіно)метил]циклопропіл)аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Стадія 1: 3-[5-((1-(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклопропіл)метил)-аміно]-2-хлорпіридин-3-іл]бензойна кислота

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 99, використовуючи сполуку Приготування 10 замість сполуки Приготування 8.

Стадія 2: 3-[2-Хлор-5-((1-(метиламіно)метил]циклопропіл)аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 99, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 140-145°C.

Мас-спектрометрія (ESI) (H₂O/CH₃CN) m/z=332,1 Th ([M+H]⁺).

Приклад 105:

4-[2-Хлор-5-((1-(метиламіно)циклопропіл]метил)аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Стадія 1: 4-[5-((1-(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклопропіл)метил)-аміно]-2-хлорпіридин-3-іл]бензойна кислота

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 99, використовуючи сполуку Приготування 10 замість сполуки Приготування 8 і замінюючи 3-карбоксифенілборонову кислоту на 4-карбоксифенілборонову кислоту.

Стадія 2: 4-[2-Хлор-5-((1-(метиламіно)циклопропіл]метил)аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 99, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 175-182°C.

Мас-спектрометрія (ESI) (H₂O/CH₃CN) m/z=332,1147 Th ([M+H]⁺).

Приклад 106:

2-Хлор-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-3,4'-біпіридин-5-амін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-((2-хлор-3,4'-біпіридин-5-іл)аміно)метил]циклопропіл)-метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 103, замінюючи 3-піридинборонову кислоту на 4-піридинборонову кислоту.

Стадія 2: 2-Хлор-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-3,4'-біпіридин-5-амін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 103, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 100-110°C.

Мас-спектрометрія (ESI) (H₂O/CH₃CN) m/z=289,1219 Th ([M+H]⁺).

Приклад 107:

6-Хлор-5-(4-феніл)-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]піридин-3-амін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-((6-Хлор-5-(4-хлорфеніл)піридин-3-іл)аміно)метил]-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 103, замінюючи 3-піридинборонову кислоту з (4-хлорфеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: 6-Хлор-5-(4-хлорфеніл)-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-піридин-3-амін дигідрохлорид

18мл 4N хлористоводневої кислоти в діоксані додають до 2г продукту, який одержують на вищезазначеній Стадії 1, розчиненого в 80мл діоксану. Все перемішують протягом 16 годин при 20°C і розбавляють 80мл ефіру. Перемішування проводять протягом 1 години, і осад відфільтровують з відсмоктуванням і висушують при 50°C під 1мм рт.ст. Одержують 1,57г очікуваного продукту.

Точка плавлення (сар): 128-139°C.

Мас-спектрометрія (ESI) (H₂O/CH₃CN) m/z=332,0876 Th ([M+H]⁺).

Приклад 108:

5-(4-Амінофеніл)-6-хлор-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]піридин-3-амін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-((5-(4-амінофеніл)-6-хлорпіридин-3-іл)аміно)метил]-циклопропіл]метилкарбамат

Під атмосферою азоту, суміш, яка складається з 2,0г сполуки Приготування 10, 0,25г тетракіс(трифенілфосфін)паладію і 1,33г 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксобоалан-2-іл)аніліну в 60мл THF перемішують протягом 30 хвилин. Додають 3,2г карбонату калію, розчиненого в 20мл

води. Перемішування проводять протягом 20 годин при 60°C. Проводять концентрування досуха. Залишок додають у водний розчин карбонату натрію і екстрагують дихлорметаном. Фазу дихлорметану висушують над сульфатом натрію і концентрують досуха. Хроматографія на силікагелі (дихлорметан/бутанон: 93/7) дозволяє одержати 1,67г очікуваного продукту.

Стадія 2: 5-(4-Амінофеніл)-6-хлор-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-піридин-3-амін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 103, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 190-196°C.

Мас-спектрометрія (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z=303,1$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 109:

4-[2-Хлор-5-((1-(метиламіно)циклопропіл]метил)аміно)піридин-3-іл]бензонітрил гідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-((6-хлор-5-(4-ціанофеніл)піридин-3-іл)аміно)метил]-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 103, замінюючи 3-піридинборонову кислоту 3 (4-ціанофеніл)боронову кислоту.

Стадія 2: 4-[2-Хлор-5-((1-(метиламіно)циклопропіл]метил)аміно)піридин-3-іл]бензонітрил гідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 107, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Мас-спектрометрія (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z=313,1$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 110:

4-[2-Хлор-5-(метил[[1-(метиламіно)циклопропіл]іпетил]аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Стадія 1: 4-{5-[[1-((трет-Бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклопропіл]метил-(метил)аміно]-2-хлорпіридин-3-іл]бензойна кислота

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 99, використовуючи сполуку Приготування 11 замість сполуки Приготування 8 і замінюючи 3-карбоксифенілборонову кислоту на 4-карбоксифенілборонову кислоту.

Стадія 2: 4-[2-Хлор-5-(метил[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]аміно)-піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 99, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 138-145°C.

Мас-спектрометрія (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z=346,1$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 111:

2-Хлор-N-метил-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-3,4'-біпіридин-5-амін дигідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-((2-хлор-3,4'-біпіридин-5-іл)(метил)аміно)метил)-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 103, використовуючи сполуку Приготування 11 замість сполуки Приготування 10 і замінюючи 3-піридинборонову кислоту на 4-піридинборонову кислоту.

Стадія 2: 2-Хлор-N-метил-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-3,4'-біпіридин-5-амін дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 103, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 110-120°C.

Мас-спектрометрія (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z=303,1$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 112:

4-[2-Метил-5-((1-(метиламіно)циклопропіл]метил)аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Стадія 1: 4-{5-[[1-((трет-Бутоксикарбоніл)(метил)аміно)циклопропіл]метил]-аміно]-2-метилпіридин-3-іл]бензойна кислота

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 99, використовуючи сполуку Приготування 12 замість сполуки Приготування 8 і замінюючи 3-карбоксифенілборонову кислоту на 4-карбоксифенілборонову кислоту.

Точка плавлення (ср): 146°C.

Стадія 2: 4-[2-Метил-5-((1-(метиламіно)циклопропіл]метил)аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 99, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 241-245°C.

Мас-спектрометрія (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z=312,2$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 113:

2-Метил-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-3,4'-біпіридин-5-амін тригідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил метил(1-((2-метил-3,4'-біпіридин-5-іл)аміно)метил)-циклопропіл]карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 103, використовуючи сполуку Приготування 12 замість сполуки Приготування 10 і замінюючи 3-піридинборонову кислоту на 4-піридинборонову кислоту.

Стадія 2: 2-Метил-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-3,4'-біпіридин-5-амін тригідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 103, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (ср): 240-248°C.

Мас-спектрометрія (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z=269,2$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 114:

5-(4-Амінофеніл)-6-метил-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]піридин-3-амін тригідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил [1-((5-(4-амінофеніл)-6-метилпіридин-3-іл)аміно)метил)-циклопропіл]метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 108, використовуючи сполуку Приготування 12 замість сполуки Приготування 10.

Стадія 2: 5-(4-Амінофеніл)-6-метил-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-піридин-3-амін тригідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 103, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 190-200°C.

Мас-спектрометрія (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z=283,2$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 115:

4-[2-Метил-5-(метил[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]аміно)піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Стадія 1: 4-[5-[[1-(трет-Бутоксикарбоніл)(метил)аміно]циклопропіл]метил-(метил)аміно]-2-метилпіридин-3-іл]бензойна кислота

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 99, використовуючи сполуку Приготування 13 замість сполуки Приготування 9 і замінюючи 3-карбоксіфенілборонову кислоту з 4-карбоксіфенілборонову кислоту.

Стадія 2: 4-[2-Метил-5-(метил[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]аміно)-піридин-3-іл]бензойної кислоти дигідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 99, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Мас-спектрометрія (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z=326,1870$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 116:

N,2-Диметил-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-3,4'-біпіридин-3-амін тригідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил метил(1-[[метил(2-метил-3,4'-біпіридин-5-іл)аміно]-метил]циклопропіл)карбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 103, використовуючи сполуку Приготування 13 замість сполуки Приготування 10 і замінюючи 3-піридинборонову кислоту на 4-піридинборонову кислоту.

Стадія 2: N,2-Диметил-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]-3,4'-біпіридин-5-амін тригідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 103, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 182-187°C.

Мас-спектрометрія (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z=283,2$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Приклад 117:

5-(4-Амінофеніл)-N,6-диметил-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]піридин-3-амін тригідрохлорид

Стадія 1: трет-Бутил (1-[[5-(4-амінофеніл)-6-метилпіридин-3-іл](метил)аміно]-метил]циклопропіл)метилкарбамат

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 1 Прикладу 108, використовуючи сполуку Приготування 13 замість сполуки Приготування 10.

Стадія 2: 5-(4-Амінофеніл)-N,6-диметил-N-[[1-(метиламіно)циклопропіл]метил]піридин-3-амін тригідрохлорид

Сполуку одержують відповідно до методики Стадії 2 Прикладу 103, використовуючи сполуку, одержану на вищезазначеній Стадії 1.

Точка плавлення (сар): 235-240°C.

Мас-спектрометрія (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z=297,2$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Фармакологічні дослідження сполук за даним винаходом

Приклад А: Зміщення зв'язування [^{125}I]- α -бунгаротоксину на нікотинових рецепторах електричного органу риби з торпедоподібною формою

Це дослідження, проведене відповідно до способу, який розкрито в [J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 271; 624-631], націлене на оцінку афінності сполук за даним винаходом для нікотинових рецепторів "м'язового" типу.

Мембрани (1-5мкг/мл) електричного органу риби з торпедоподібною формою інкубують (1 година, 22°C) у присутності серій концентрацій (0,01-10мкМ) кожної сполуки винаходу (розбавлено, починаючи з 10мМ основного розчину в DMSO) у присутності [^{125}I]- α -бунгаротоксину (S.A.: 7,4 TBq/ммоль: 0,2нМ) в Krebs буфері (Tris-HCl 50мМ, KCl 5мМ, MgCl_2 1мМ, CaCl_2 2мМ, NaCl 100мМ, pH 7,4) з 0,01% BSA; кінцевий об'єм: 500мкл. Неспецифічне зв'язування визначають за допомогою інкубування мембран у присутності α -бунгаротоксину (1мкМ).

Результати показують, що, до концентрації 10мкМ, всі сполуки даного винаходу не мають значної афінності для нікотинових рецепторів "м'язового" типу.

Приклад В: Зміщення зв'язування [^3H]-епібатидину на нікотинових рецепторах IMR32 клітин

Це дослідження, проведене відповідно до методики, яку розкрито в Molec. Pharmacol., 1995, 48; 280-287, націлене на визначення афінності сполук за даним винаходом для нікотинових рецепторів "гангліозного" типу [American Soc. Neuroscience, 2000, 26, 138].

Мембрани (250мкг/мл) IMR-32 клітин нейробластоми інкубують (2 години, 20°C) у присутності серій концентрацій (0,01-10мкМ) кожної сполуки винаходу (розбавлено, починаючи з 10мМ основного розчину в DMSO) і (\pm)-[^3H]-епібатидину (S.A.: 2464 GBq/ммоль: 1,5нМ) у фосфатному буфері (NaH_2PO_4 20мМ, pH 7,4); кінцевий об'єм: 250мкл. Неспецифічне зв'язування визначають за допомогою інкубування мембран у присутності 300мкМ (-)нікотину.

Результати показують, що, до концентрації 10мкМ, всі сполуки даного винаходу не мають значної афінності для нікотинових рецепторів "гангліозного" типу.

Приклад С: Зміщення зв'язування [^3H]-оксотреморину-М на мускаринових рецепторах щурячого мозку

Це дослідження, проведене відповідно до способу, який розкрито в [Naumyn-Schmiederberg's Arch. Pharmacol., 2001, 363, 429-438], націлене на визначення афінності сполук за даним винаходом для мускаринових рецепторів.

Мембрани (250мкг/мл) щурячого мозку інкубують (2 години, 20°C) у присутності серій концентрацій (0,01-10мкМ) кожної сполуки винаходу (розбавлено, починаючи з 10мМ основного розчину в DMSO) і [³H]-оксотреморин-М (S.A.: 3174 GBq/ммоль: 2нМ) у фосфатному буфері (NaH₂PO₄ 20мМ, рН 7,4); кінцевий об'єм: 250мкл. Специфічне зв'язування визначають за допомогою інкубування мембран у присутності атропіну (1мкМ). Афіність сполук даного винаходу для мускаринових рецепторів характеризують визначенням K_i.

Результати показують, що, до концентрації 10мкМ, всі сполуки даного винаходу не мають афіності для мускаринових рецепторів.

Приклад D: Зміщення зв'язування [¹²⁵I]- α -бунгаротоксину на нікотинних рецепторах "типу $\alpha 7$ " щурячого мозку

Це дослідження, проведене відповідно до способу, який розкрито в Moles. Pharmacol., 1986, 30; 427-436, націлене на визначення афіності сполук за даним винаходом для центральних нікотинних рецепторів типу $\alpha 7$.

Мембрани (1000мкг/мл) щурячого мозку інкубують (5 годин, 37°C) у присутності серій концентрацій (0,01-10мкМ) кожної сполуки даного винаходу (розбавлено, починаючи з 10мМ основного розчину в DMSO) і [¹²⁵I]- α -бунгаротоксину (S.A.: 7,4 TBq/ммоль: 1нМ) в Krebs буфері (Tris-HCl 50мМ, KCl 5мМ, MgCl₂ 1мМ, CaCl₂ 2мМ, NaCl 100мМ, рН 7,4) з 0,05% BSA; кінцевий об'єм: 500мкл. Неспецифічне зв'язування визначають за допомогою інкубування мембран у присутності α -бунгаротоксину (1мкМ). Афіність сполук даного винаходу для нікотинних рецепторів типу $\alpha 7$ характеризують визначенням K_i.

Результати показують, що, до концентрації 10мкМ, більшість сполук даного винаходу не мають афіності для центральних нікотинних рецепторів типу $\alpha 7$. Деякі сполуки даного винаходу мають K_i порядку 10мкМ.

Приклад E: Зміщення зв'язування [³H]-цитизину на нікотинних рецепторах "типу $\alpha 4\beta 2$ " щурячого мозку

Це дослідження, проведене відповідно до методики, яку розкрито в Moles. Pharmacol., 1990, 39; 9-12, націлене на визначення афіності сполук за даним винаходом для центральних нікотинних рецепторів типу $\alpha 4\beta 2$.

Мембрани (250мкг/мл) щурячого мозку інкубують (2 години, 20°C) у присутності серій концентрацій (0,01-10мкМ) кожної сполуки даного винаходу (розбавлено, починаючи з 10мМ основного розчину в DMSO) і [³H]-цитизину (S.A.: 1184 GBq/ммоль: 2нМ) у фосфатному буфері (NaH₂PO₄ 20нМ, рН 7,4); кінцевий об'єм: 250мкл. Неспецифічне зв'язування визначають за допомогою інкубування мембран у присутності 10мкМ (-)нікотину. Афіність сполук даного винаходу для центральних нікотинних рецепторів типу $\alpha 4\beta 2$ характеризують визначенням K_i.

Одержані результати показують, що сполуки даного винаходу мають сильну афіність для центральних нікотинних рецепторів типу $\alpha 4\beta 2$, маючи значення K_i порядку 1нМ.

Ці результати, а також ті, які одержані у Прикладах A-D, вказують, що сполуки даного винаходу являють собою потужні центральні нікотинні ліганди, які є специфічними для рецепторів типу $\alpha 4\beta 2$.

Таблиця

Афіність (K_i, нМ) сполук даного винаходу для рецепторів типу $\alpha 4\beta 2$

Приклади	K _i (нМ)
1	7,9
2	8,5
6	2,3
10	0,7
11	0,8
26	0,3
32	0,4
52	1,4

Приклад F: In vivo вимірювання вивільнення ацетилхоліну за допомогою внутрішньокоркового мікродіалізу у свідомому щурі Wistar

Систематичне введення нікотину і нікотинних агоністів викликає зростання, in vivo, ацетилхоліну в різних ділянках мозку [Neurochem. Res., 1996, 21, 1181-1186; Eur. J. Pharmacol., 1998, 351, 181-188; Br. J. Pharmacol., 1999, 127, 1486-1494]. Зонд для мікродіалізу імплантують в центральну префронтальну кору головного мозку самців щурів Wistar. Через шість або сім днів після імплантації зонди перфузують розчином Рінгера (NaCl 147мМ, KCl 2,7мМ, CaCl₂ 1,2мМ, MgCl₂ 1мМ, неостигмін 20нМ) при швидкості потоку 1мкл/хв., тварини можуть вільно пересуватись. Через 2 години знаходження у віваріях, тестований продукт вводять внутрішньочеревинним шляхом. Група контрольних тварин отримує розчинник, використаний для продукту. Діалізати (30мкл) потім збирають кожні 30 хвилин протягом 4 годин для того, щоб виміряти кортикальні екстрадинаптичні концентрації ацетилхоліну за допомогою ВЕРХ з амперометричним виявленням. Результати виражають в пг ацетилхоліну/діалізату, а міжгрупові порівняння проводять за допомогою дисперсійного аналізу, використовуючи 2 фактори (лікування×час), з вимірюваннями, які з часом повторюються.

Одержані результати показують, що, in vivo, сполуки даного винаходу збільшують кортикальне вивільнення ацетилхоліну залежним від дози чином для доз, які знаходяться в діапазоні від 1 до 10мг/кг внутрішньочеревинно, вказуючи на $\alpha 4\beta 2$ -агоністичний характер сполук даного винаходу. Так, сполуки Прикладів 1 та 18 збільшують вивільнення ацетилхоліну при дозі 10мг/кг внутрішньочеревинно, на +72% і +104% відповідно.

Приклад G: Абдомінальне скорочення, індуковане феноіл-р-бензохіноном (PBQ) у миші NMRI

Внутрішньочеревинне введення спиртового розчину PBQ викликає абдомінальні судороги у миші [Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, 95, 729-731]. Судороги характеризуються повторюваними скороченнями абдомінальної мускулатури, що супроводжуються витягненням задніх кінцівок. Більшість знеболюва-

льних засобів протидіють цим абдомінальним судомам [Brit. J. Pharmacol. Chem., 1968, 32, 295-310]. При $t=0$ хв. тварин зважують і досліджувану сполуку вводять внутрішньочеревинним шляхом. Групі контрольних тварин дають розчинник, використовуваний для сполуки. При $t=30$ хв. спиртовий розчин PBQ (0,2%) вводять внутрішньочеревинним шляхом в об'ємі 0,25мл/мишу. Одразу після введення PBQ тварин вміщують у циліндри з органічного скла ($L=19,5$ см; $I.D.=5$ см). Від $t=35$ хв. до $t=45$ хв. спостерігають реакцію тварин і дослідник занотовує загальну кількість абдомінальних судом на тварину. Результати виражають як процент інгібування кількості абдомінальних судом, виміряних у контрольних тварин, при активній дозі досліджуваної сполуки.

Одержані результати показують інгібування, що знаходиться в діапазоні від -80% для активних доз від 10мг/кг внутрішньочеревинно. Це демонструє, що сполуки винаходу володіють знеболювальними властивостями. Так, сполуки Прикладів 81 і 106, введені в дозі 10мг/кг внутрішньочеревинно, зменшує на -90% і -87% відповідно кількість абдомінальних судом.

Приклад Н: Суспільне розпізнавання у щурів Wistar

Початково описане у 1982 [J. Comp. Physiol, 1982, 96, 1000-1006], дослідження на суспільне розпізнавання згодом було запропоноване різними авторами [Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368; Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268] для дослідження впливу нових сполук на пам'ять і розпізнавання. Дослідження ґрунтується на природному вираженні нюхової пам'яті щура і його природній тенденції забувати, і це дослідження дозволяє оцінити запам'ятовування, шляхом розпізнавання

молодої спорідненої тварини дорослим щуром. Молодого щура (21 дні), взятого випадково, вміщують на 5 хвилин в клітку, в якій знаходиться дорослий щур. За допомогою відеоприладу дослідник спостерігає поведінку суспільного розпізнавання дорослого щура і вимірює її загальну тривалість. Молодого щура потім вилучають з клітки дорослого щура і вміщують у власну клітку, до другого введення. Дорослому щуру дають тестовану сполуку внутрішньочеревинним шляхом і, через 2 години, знову залишають у присутності (5 хвилин) молодого щура. Потім знову спостерігають поведінку суспільного розпізнавання і вимірюють її тривалість. Критерієм оцінки є різниця (T_2-T_1), виражена в секундах, між часом "розпізнавання" 2 зустрічей.

Результати, які одержують, показують різницю (T_2-T_1), яка знаходиться в діапазоні від -16сек. до -26сек. для доз, які знаходяться в діапазоні від 3 до 10мг/кг внутрішньочеревинно. Це показує, що сполуки винаходу дуже сильно покращують функцію запам'ятовування, навіть при низькій дозі. Результати, які одержують, показують різницю (T_2-T_1), яка знаходиться в діапазоні від -16сек. до -26сек. для доз, які знаходяться в діапазоні від 3 до 10мг/кг внутрішньочеревинно для прикладу 1.

Приклад І: Фармацевтичні композиції для 1000 таблеток, кожна з яких містить 100мг активного інгредієнта

Сполука Прикладу 1	10г
Гідроксипропілметилцелюлоза	10г
Пшеничний крохмаль	15г
Лактоза	90г
Стеарат магнію	2г