



УКРАЇНА

(19) UA (11) 75392 (13) C2

(51) МПК

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 25/06 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

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

(54) N-ЗАМІЩЕНІ НЕАРИЛЬНІ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНІ АНТАГОНІСТИ NMDA/NR2B

1

2

(21) 2003098659

(22) 20.02.2002

(24) 17.04.2006

(86) PCT/US02/05226, 20.02.2002

(31) 60/271,100

(32) 23.02.2001

(33) US

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

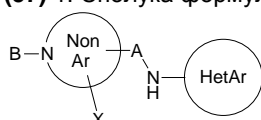
(72) Клейборн Крістофер Ф., US, Батчер Джон У., US, Клейрмон Девід А., US, Ліббі Брайан І., US, Лівертон Найджел Дж., US, Мансон Пітер М., US, Нгуйєн Кевін Т., US, Філліпс Брайан, US, Томпсон Уейн, US, Макколі Джон А., US

(73) МЕРК ЕНД КО., ІНК., US

(56) US 3184462

US 6124323

(57) 1. Сполука формули (I):



(I)

або її фармацевтично прийнятні солі, де NonAr є неароматичним 5-7-членним кільцем, що містить 1 або 2 атоми азоту в кільці, або азабіциклооктановим кільцем;

HetAr є 5-6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 атоми азоту в кільці, або ізоксазолілом, тiazолілом, тіадіазолілом, хінолінілом, хіназолінілом, пуринілом, птеридинілом, бензімідазолілом, піролопіримідинілом або імідазопіридинілом;

HetAr необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкоксигрупою, C₂₋₄алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксіC₁₋₄алкілом, фтором, хлором, бромом, йодом, ціаногрупою, метилсульфанілом, циклопропілетинілом, фенілетинілом, гетероарилетинілом, -N(C₀₋₄алкіл)(C₀₋₄алкіл)ом, нітрогрупою, (C₁₋₂алкіл)(C₁₋₂алкіл)NCH₂-групою, (C₁₋₂алкіл)HNCH₂-групою, Si(CH₃)₃-C-групою або NH₂C(O)-групою;A є -C₀₋₄алкілом;B є арил(CH₂)₀₋₃-O-C(O)-групою, гетероарил(CH₂)₁₋₃-O-C(O)-групою, інданіл(CH₂)₀₋₃-O-C(O)-групою, арил(CH₂)₁₋₃-C(O)-групою, арилциклопропіл-C(O)-групою, гетероарилциклопропіл-C(O)-групою, гетероарил(CH₂)₁₋₃-C(O)-групою, арил-(CH₂)₁₋₃-групою, гетероарил(CH₂)₁₋₃-групою, арил(CH₂)₁₋₃-NH-C(O)-групою, арил(CH₂)₁₋₃-NH-C(NCN)-групою, арил(CH₂)₁₋₃-SO₂-групою, гетероарил(CH₂)₁₋₃-SO₂-групою, де будь-який арил або гетероарил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C₁₋₄алкілом, C₃₋₆циклоалкілом, C₁₋₄алкоксигрупою, трифторметилом, бромом, фтором або хлором; iX є H, OH, F, C₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкоксигрупою, NH₂, або X разом з прилеглим зв'язком є =O.

2. Сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятні солі, де

NonAr є неароматичним 6-членним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

i

B є арил(CH₂)₀₋₃-O-C(O)-групою, де арил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C₁₋₄алкілом, C₃₋₆циклоалкілом, C₁₋₄алкоксигрупою, трифторметилом, бромом, фтором або хлором.

3. Сполука за п.2 або її фармацевтично прийнятні солі, де HetAr є 6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

HetAr необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкоксигрупою, C₂₋₄алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксіC₁₋₄алкілом, фтором, хлором, бромом, йодом, ціаногрупою, метилсульфанілом, циклопропілетинілом, фенілетинілом, гетероарилетинілом, -N(C₀₋₄алкіл)(C₀₋₄алкіл)ом, нітрогрупою, (C₁₋₂алкіл)(C₁₋₂алкіл)NCH₂-групою, (C₁₋₂алкіл)HNCH₂-групою, Si(CH₃)₃-C-групою або NH₂C(O)-групою.

4. Сполука за п.2 або її фармацевтично прийнятні солі, де

HetAr є ізоксазолілом, необов'язково заміщеним 1

(13) C2

(11) 75392

(19) UA

кільцем, що містить 2 атоми азоту в кільці, NetAr необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксі C_{1-4} алкілом,

15. Сполука за п.1 або її фармацевтично прийнятні

20. Сполука за п.15 або її фармацевтично прийнятні солі, де HetAr є 6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці; HetAr необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкоксигрупою, C₂₋₄алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксіC₁₋₄алкілом, фтором, хлором, бромом, йодом, ціаногрупою, метилсульфанілом, циклопропілетинілом, фенілетинілом, гетероарилетинілом, -N(C₀₋₄алкіл)(C₀₋

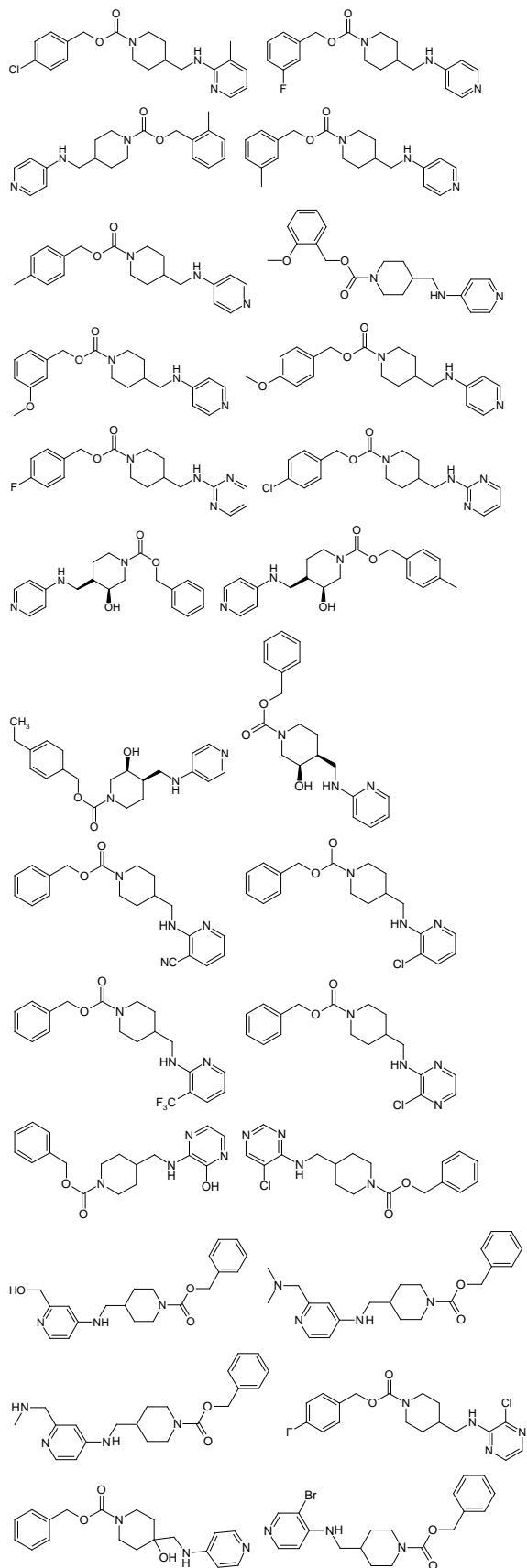
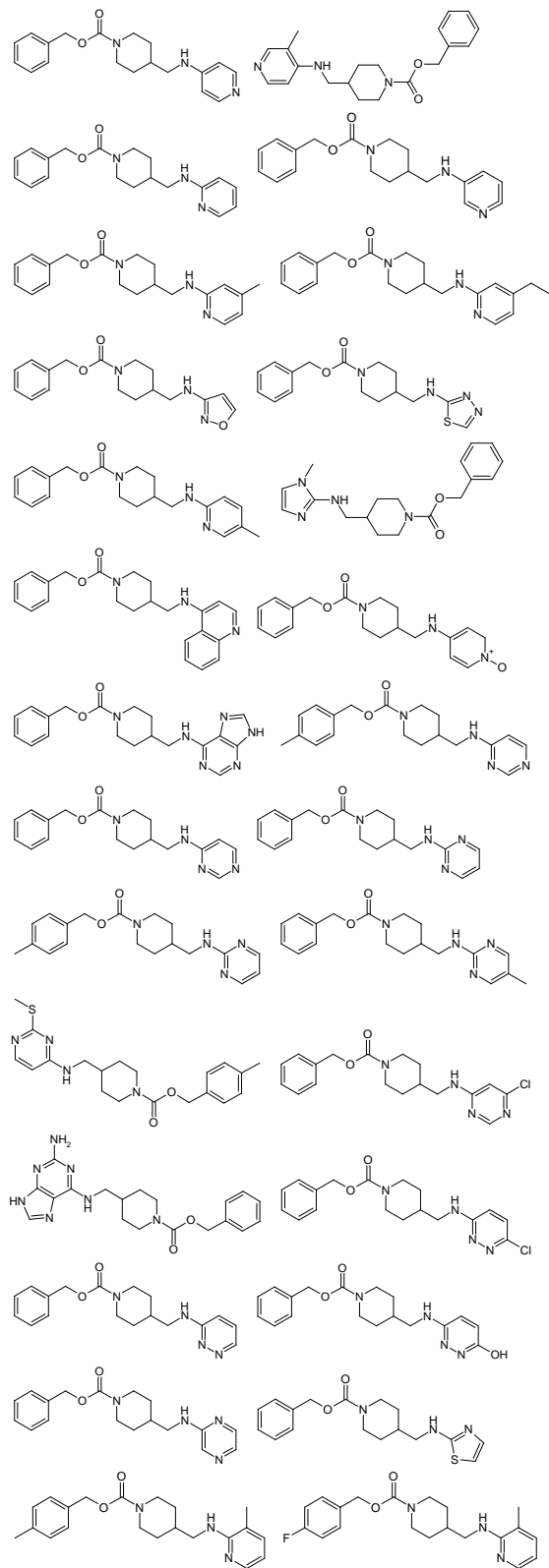
NonAr є азабіциклооктановим кільцем;
В є арил(CH₂)₀₋₃-O-C(O)-групою, де арил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожен замісник незалежно є C₁₋₄алкілом, C₃-

В є арилциклопропіл-С(О)-групою, де арил необо-

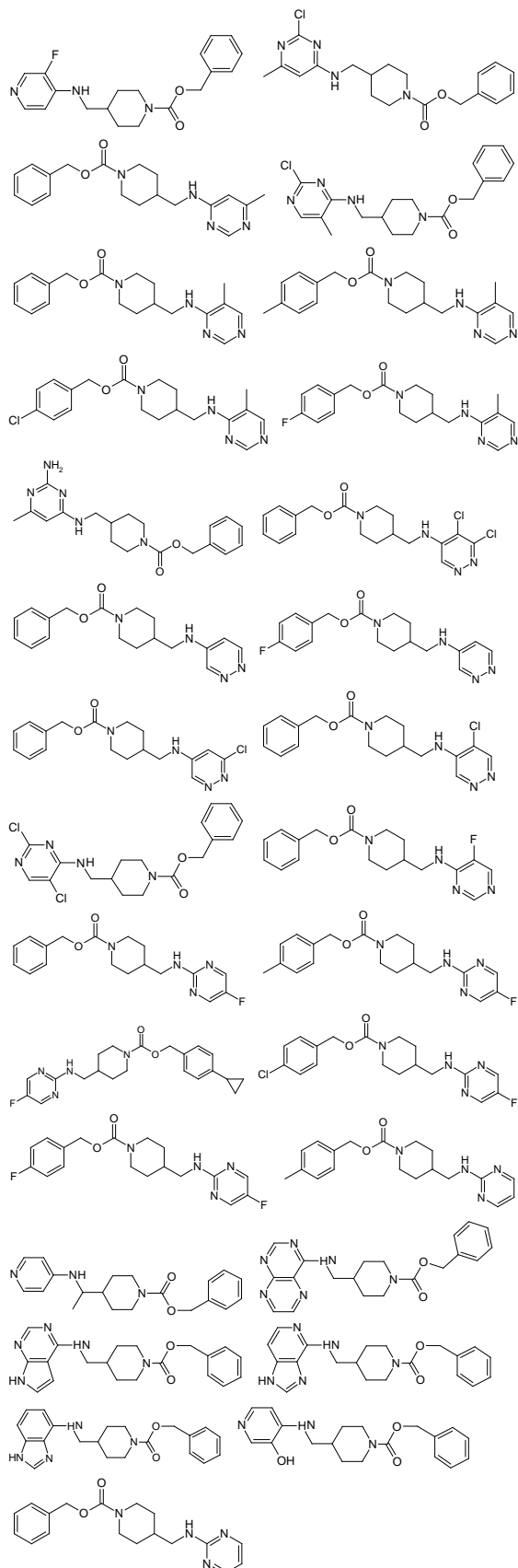
В є арил(CH₂)₁₋₃-NH-C(NCN)-групою, де арил не-

обов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{3-6} циклоалкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, трифторметилом, бромом, фтором або хлором.

40. Сполука за п.1, де вказана сполука являє собою



11

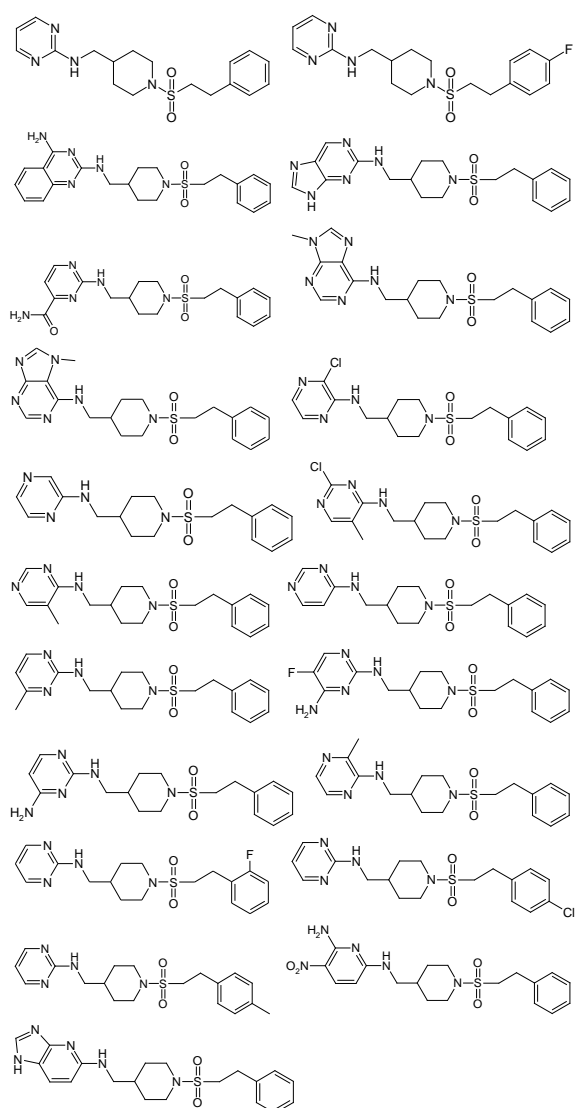


або її фармацевтично прийнятна сіль.

41. Сполука за п.1, де вказана сполука являє собою

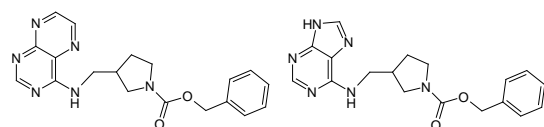
75392

12



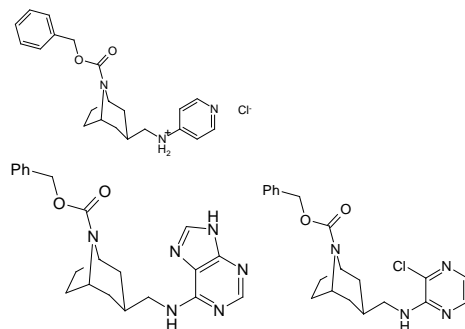
або її фармацевтично прийнятна сіль.

42. Сполука за п.1, де вказана сполука являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

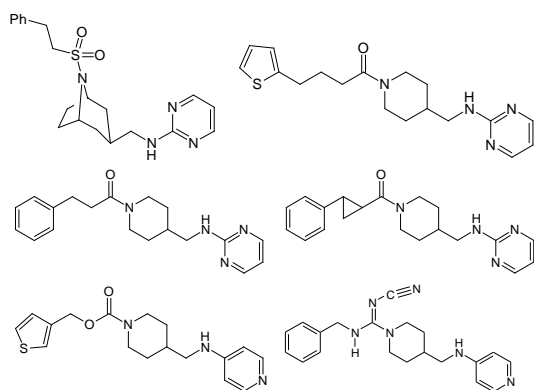
43. Сполука за п.1, де вказана сполука являє собою



13

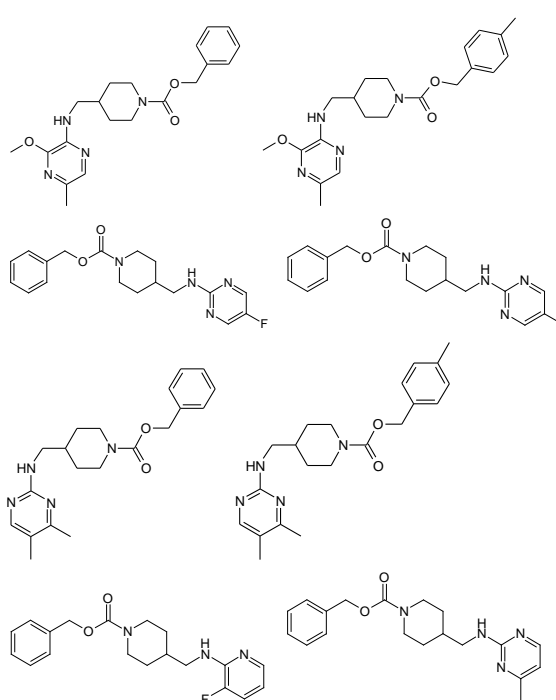
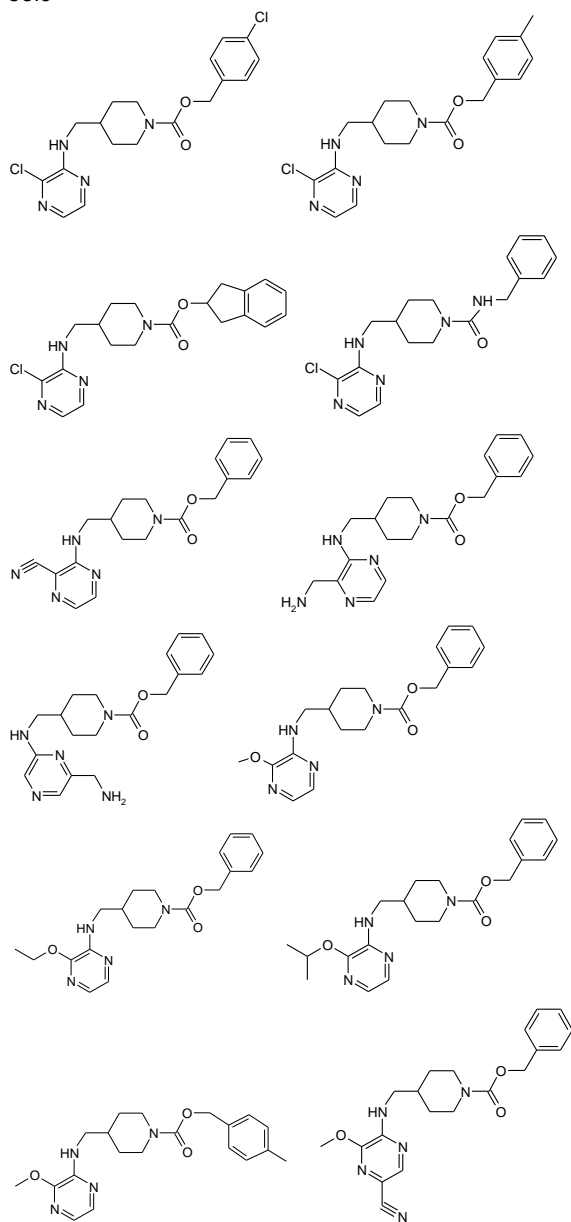
75392

14



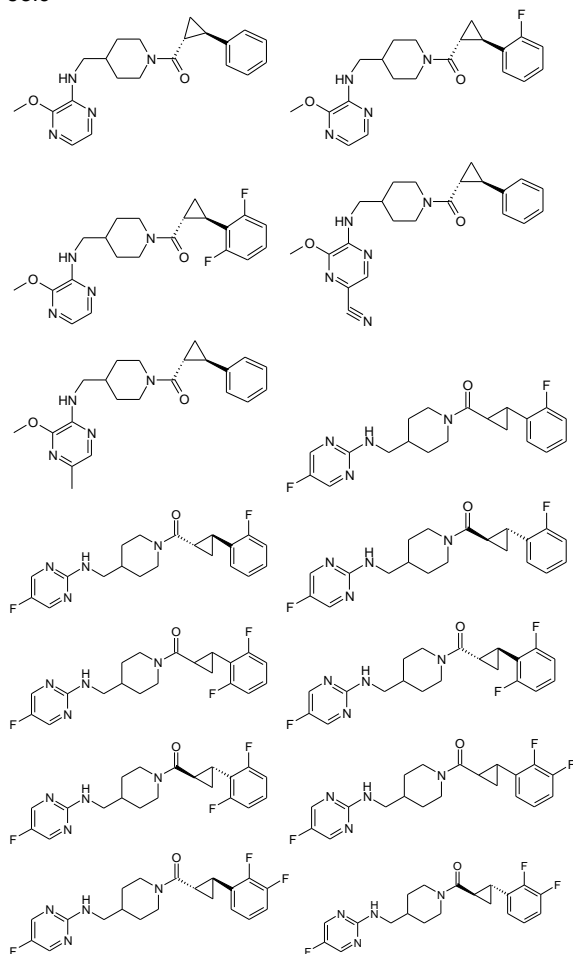
або її фармацевтично прийнятна сіль.

44. Сполука за п.1, де вказана сполука являє собою

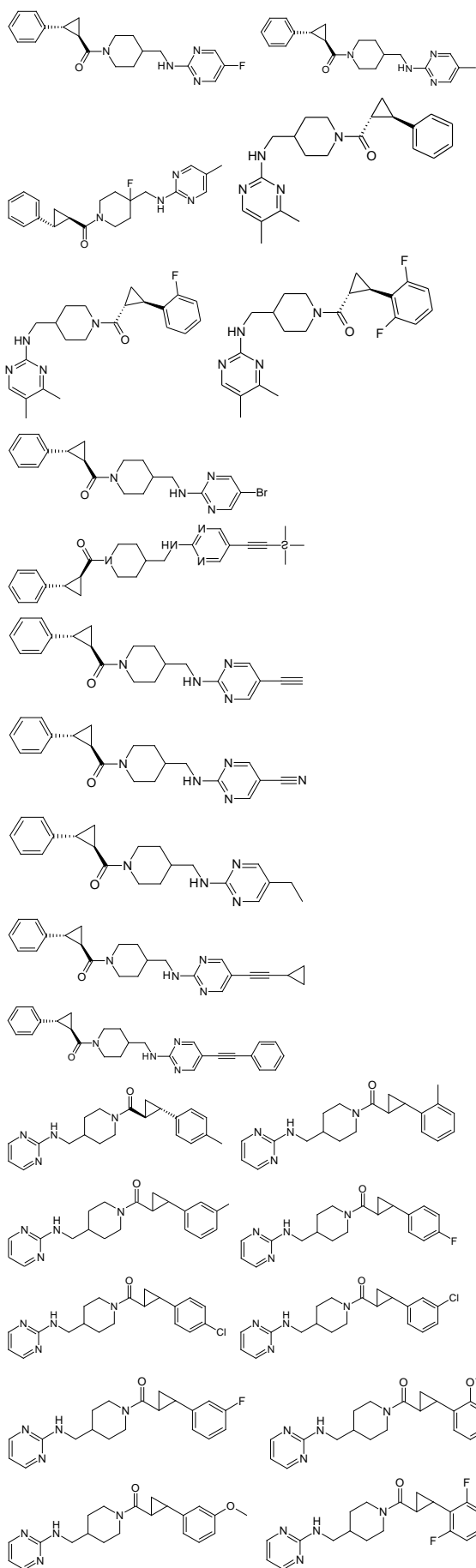


або її фармацевтично прийнятна сіль.

45. Сполука за п.1, де вказана сполука являє собою

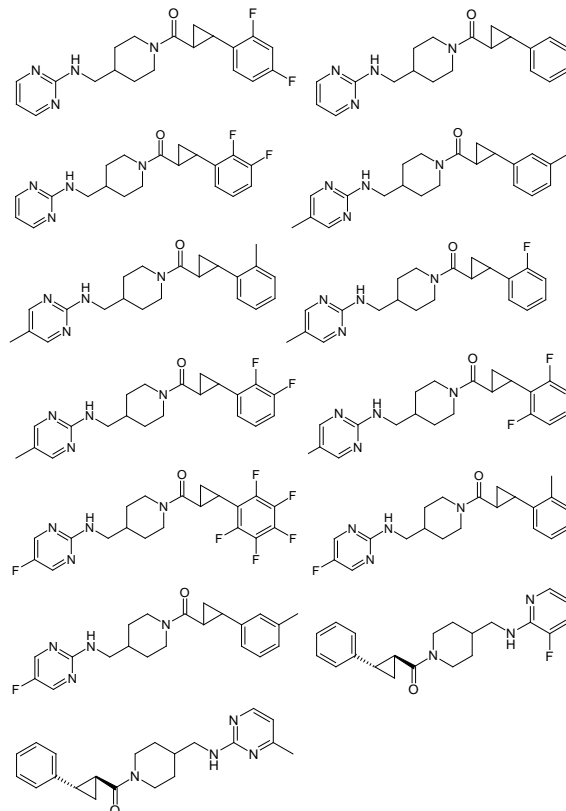


15



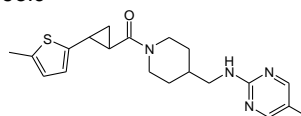
75392

16



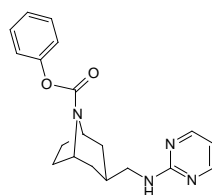
або її фармацевтично прийнятна сіль.

46. Сполука за п.1, де вказана сполука являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

47. Сполука за п.1, де вказана сполука являє собою



або її фармацевтично прийнятна сіль.

48. Фармацевтична композиція, що містить інертний носій і ефективну кількість, сполуки за п.1.

49. Фармацевтична композиція за п.48, яку застосовують для лікування болю.

50. Фармацевтична композиція за п.48, яку застосовують для лікування мігрені, депресії, тривоги, шизофренії, паркінсонізму або інсульту.

51. Спосіб лікування болю, при якому вводять потребуючому лікування пацієнту ефективну кількість сполуки за п.1.

52. Спосіб лікування мігрені, депресії, тривоги, шизофренії, паркінсонізму або інсульту, при якому вводять потребуючому лікування пацієнту ефективну кількість сполуки за п.1.

За даною заявкою запитується пріоритет відповідно [до заявки на видачу патенту США №60/271100, поданої 23 лютого 2001 року].

Даний винахід відноситься до N-заміщених неарильних гетероциклічних сполук. Зокрема, даний винахід відноситься до N-заміщених неарильних гетероциклічних сполук, ефективних як антагоністи NMDA NR2B і які застосовуються для вгамування болю.

Іони, такі як глутамат, грають ключову роль в процесах, пов'язаних з хронічним болем і пов'язаних з болем нейротоксичністю, впливаючи головним чином через N-метил-D-аспартатні («NMDA») рецептори. Тому інгібування подібного впливу шляхом застосування антагоністів іонних каналів, особливо антагоністів NMDA, може бути корисним при лікуванні і стримуванні болю.

Відомі антагоністи NMDA включають кетамін, декстроморфан і 3-(2-карбоксіпіперазин-4-іл)пропіл-1-фосфонову кислоту («CPP»). Незважаючи на те, що повідомлялось [J.D. Kristensen et al., Pain, 51: 249-253 (1992); P.K. Eide et al., Pain, 61: 221-228 (1995); D.J. Knox et al., Anaesth. Intensive Care, 23: 620-622 (1995); і M.B. Max et al., Clin. Neuropharmacol., 18: 360-368 (1995)] про здатність даних сполук симптоматично полегшувати біль при ряді невропатій, включаючи постгерпетичну невралгію, центральний біль при пошкодженні спинного мозку і фантомний біль, небажані побічні ефекти даних сполук перешкоджають їх широкому застосуванню. Вказані побічні ефекти в анальгезуючій дозі включають психодислептичні ефекти, такі як запаморочення, головний біль, галюцинації, дисфорію і порушення пізнавальної і рухової функції. У доповнення, більш сильні галюцинації, седативний ефект і атаксія викликаються дозами, що лише несуттєво перевищують анальгезуючі. Тому є бажаним створення нових антагоністів NMDA, які не володіли б небажаними ефектами або володіли б меншими і/або більш м'якими побічними ефектами.

NMDA-рецептори є гетеромерними мікроспільнотами субодиниць, з яких були клоновані два основних сімейства субодиниць, що позначаються як NR1 і NR2. Не основуючись на якій-небудь конкретній теорії, звичайно вважається, що в центральній нервовій системі (ЦНС) ссавців різні функціональні NMDA-рецептори утворюються тільки шляхом комбінацій NR1 і NR2 субодиниць, які відповідно експресують сайти розпізнавання гліцину і глутамату. У свою чергу сімейство субодиниць NR2 розділяють на чотири самостійних типи: NR2A, NR2B, NR2C і NR2D. [У роботах T. Ishii et al., J. Biol. Chem., 268: 2836-2843 (1993) і D.J. Laurie et al., Mol. Brain Res., 51: 23-32 (1997)] описано, як різні кінцеві комбінації утворюють безліч NMDA-рецепторів, що розрізняються як за фізіологічними і фармакологічними властивостями, такими як властивостіворотного механізму іонних каналів, чутливість до магнію, фармакологічний профіль, так і за анатомічним розподілом.

Наприклад, якщо субодиниці NR1 виявлені по

всьому мозку, то субодиниці NR2 розподілені диференційовано. Зокрема, вважається, що профіль розподілу NR2B знижує імовірність виникнення побічних ефектів, забезпечуючи полегшення болю. Наприклад, [в роботі S. Boyce et al., Neuropharmacology, 38: 611-623 (1999)] описаний знеболюючий ефект вибірних антагоністів NMDA NR2B із зменшеними побічними ефектами. Тому, є бажаним створення нових антагоністів NMDA, мішенню яких був би NR2B рецептор.

[У патенті США №6020347 і у міжнародній патентній публікації WO 99/25685] описані похідні 4-піперидинкарбоксаміду, заміщеного в 4-ому положенні, які є антагоністами VLA-4 ("Very Late Antigen-4"). [У міжнародній патентній публікації WO 01/00207] описані заміщені сполуки піримідину, які є інгібіторами тирозинкінази. [У міжнародній патентній публікації WO 00/61551] описані сполуки оксопіримідиналканоату, які є лігандами інтегринового рецептора. [У міжнародній патентній публікації EP 604800] описані сполуки карбоксилалкілфеніламінокарбонілфенілпіперидину, які є інгібіторами агрегації тромбоцитів крові. [У міжнародній патентній публікації EP 611660] описані бензімідазоли, ксантини і їх аналоги як інгібітори агрегації тканини. [У міжнародній патентній публікації EP 771799 і патенті США № 5861396] описані похідні пурин-6-ону для лікування захворювань серцево-судинної і сечостатевої системи. [У міжнародній патентній публікації WO 94/21615] описані сполуки бензімідазолпіперидину, що використовуються як антагоністи допаміну D4. [У патенті Німеччини DE 4241632] описані заміщені похідні феніл- або циклогексилкарбонової кислоти, які інгібують агрегацію клітин.

Описані як антагоністи NMDA фенольні сполуки описані [у патентах США №5306723 і 5436255, і у міжнародних патентних публікаціях WO 91/17156, WO 92/19502, WO 93/02052, WO 96/37226 і EP 441506]. Бензилпіперидин, заміщений фенолами або імідазолами, описаний [у роботах Z.-L. Zhou et al., J. Medicinal Chemistry, 42: 2993-3000 (1999) і T.F. Gregory et al., Poster #94, 218th National Meeting American Chemical Society, New Orleans, Louisiana, August 22-26, 1999]. Інші вибірні у відношенні NMDA NR2B сполуки описані [у європейській патентній публікації EP 787493 і у роботі J.N.C. Kew et al., British J. Pharmacol., 123: 463 (1998)]. Однак як і раніше існує необхідність у нових антагоністах NMDA, мішенню для яких є NR2B рецептор.

Даний винахід відноситься до N-заміщених неарильних гетероциклічних сполук, представлених формулою I:



або їх фармацевтично прийнятних солей. Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що включають дані сполуки. Крім того, даний винахід відноситься до нових способів ліку-

вання болю із застосуванням даних сполук.

Сполуки за даним винаходом представлені формулою I:



або їх фармацевтично прийнятними солями, де

NonAr є неароматичним 5-7-членним кільцем, що містить 1 або 2 атоми азоту в кільці, або азабіциклооктановим кільцем;

HetAr є 5-6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 атоми азоту в кільці, або ізоксазолілом, тіазолілом, тіадіазолілом, хінолінілом, хіназолінілом, пуринілом, птеридинілом, бензімідазолілом, піролопіримідинілом або імідазопіридинілом;

HetAr необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксі C_{1-4} алкілом, фтором, хлором, бромом, йодом, ціаногрупою, метилсульфанілом, циклопропілетинолом, фенілетинілом, гетероарилетинілом, $-N(C_{0-4}алкіл)(C_{0-4}алкіл)ом$, нітрогрупою, $(C_{1-2}алкіл)(C_{1-2}алкіл)NCH_2$ -групою, $(C_{1-2}алкіл)HNCH_2$ -групою, $Si(CH_3)_3$ - C -групою або $NH_2C(O)$ -групою;

A є $-C_{0-4}алкілом$;

B є арил $(CH_2)_{0-3}$ -O-C(O)-групою, гетероарил $(CH_2)_{1-3}$ -O-C(O)-групою, інданіл $(CH_2)_{0-3}$ -O-C(O)-групою, арил $(CH_2)_{1-3}$ -C(O)-групою, арилциклопропіл-C(O)-групою, гетероарилциклопропіл-C(O)-групою, гетероарил $(CH_2)_{1-3}$ -C(O)-групою, арил $(CH_2)_{1-3}$ -групою, гетероарил $(CH_2)_{1-3}$ -групою, арил $(CH_2)_{1-3}$ -NH-C(O)-групою, арил $(CH_2)_{1-3}$ -NH-C(NCN)-групою, арил $(CH_2)_{1-3}$ -SO₂-групою, гетероарил $(CH_2)_{1-3}$ -SO₂-групою, де будь-який арил або гетероарил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{3-6} циклоалкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, трифторметилом, бромом, фтором або хлором; і

X є H, OH, F, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, NH_2 , або X разом з прилеглим зв'язком =O.

В одному аспекті, сполуки за даним винаходом представлені формулою I або їх фармацевтично прийнятними солями, де

NonAr є неароматичним 6-членним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

HetAr є 5-6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 атоми азоту в кільці, або ізоксазолілом, тіазолілом, тіадіазолілом, хінолінілом, хіназолінілом, пуринілом, птеридинілом, бензімідазолілом, піролопіримідинілом, або імідазопіридинілом;

HetAr необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксі C_{1-4} алкілом, фтором, хлором, бромом, йодом, ціаногрупою, метилсульфанілом, циклопропілетинолом, фенілетинілом, гетероарилетинілом, $-N(C_{0-4}алкіл)(C_{0-4}алкіл)ом$, нітрогрупою, $(C_{1-2}алкіл)(C_{1-2}алкіл)NCH_2$ -групою, $(C_{1-2}алкіл)HNCH_2$ -групою, $Si(CH_3)_3$ - C -групою або $NH_2C(O)$ -групою;

A є $-C_{1-4}алкілом$;

B є арил $(CH_2)_{0-3}$ -O-C(O)-групою, де арил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{3-6} циклоалкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, трифторметилом, бромом, фтором або хлором; і

X є H, OH, F, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, NH_2 , або X разом з прилеглим зв'язком =O.

У втіленні даного першого аспекту, сполуки за даним винаходом представлені формулою I або їх фармацевтично прийнятними солями, де

NonAr є неароматичним 6-членним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

HetAr є 6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

HetAr необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксі C_{1-4} алкілом, фтором, хлором, бромом, йодом, ціаногрупою, метилсульфанілом, циклопропілетинолом, фенілетинілом, гетероарилетинілом, $-N(C_{0-4}алкіл)(C_{0-4}алкіл)ом$, нітрогрупою, $(C_{1-2}алкіл)(C_{1-2}алкіл)NCH_2$ -групою, $(C_{1-2}алкіл)HNCH_2$ -групою, $Si(CH_3)_3$ - C -групою або $NH_2C(O)$ -групою;

A є $-C_{0-4}алкілом$;

B є арил $(CH_2)_{0-3}$ -O-C(O)-групою, де арил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{3-6} циклоалкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, трифторметилом, бромом, фтором або хлором; і

X є H, OH, F, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, NH_2 , або X разом з прилеглим зв'язком =O.

У іншому втіленні даного першого аспекту, сполуки за даним винаходом представлені формулою I або їх фармацевтично прийнятними солями, де

NonAr є неароматичним 6-членним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

HetAr є ізоксазолілом, необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксі C_{1-4} алкілом, фтором, хлором, бромом, йодом, ціаногрупою, метилсульфанілом, циклопропілетинолом, фенілетинілом, гетероарилетинілом, $-N(C_{0-4}алкіл)(C_{0-4}алкіл)ом$, нітрогрупою, $(C_{1-2}алкіл)(C_{1-2}алкіл)NCH_2$ -групою, $(C_{1-2}алкіл)HNCH_2$ -групою, $Si(CH_3)_3$ - C -групою або $NH_2C(O)$ -групою;

A є $-C_{0-4}алкілом$;

B є арил $(CH_2)_{0-3}$ -O-C(O)-групою, де арил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{3-6} циклоалкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, трифторметилом, бромом, фтором або хлором; і

X є H, OH, F, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, NH_2 , або X разом з прилеглим зв'язком =O.

У ще одному втіленні даного першого аспекту, сполуки за даним винаходом представлені формулою I або їх фармацевтично прийнятними солями, де

NonAr є неароматичним 6-членним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

HetAr є тіадіазолілом, необов'язково заміщеним 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гід-

NetAr необов'язково заміщений 1 або 2 заміс-

В є арилциклопропіл-С(О)-групою, де арил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому

HetAr є 5-6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 атоми азоту в кільці, або ізоксазолілом, тіазолілом, тіадіазолілом, хінолінілом, хіназолінілом, пуринілом, птеридинілом, бензімідазолілом, піролопіримідинілом або імідазопіридинілом;

HetAr необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксі C_{1-4} алкілом, фтором, хлором, бромом, йодом, ціаногрупою, метилсульфанілом, циклопропілетинілом, фенілетинілом, гетероарилетинілом, $-N(C_{0-4}алкіл)(C_{0-4}алкіл)ом$, нітрогрупою, $(C_{1-2}алкіл)(C_{1-2}алкіл)NCH_2$ -групою, $(C_{1-2}алкіл)HNCH_2$ -групою, $Si(CH_3)_3$ -C-групою або $NH_2C(O)$ -групою;

A є $-C_{0-4}алкілом$;

B є гетероарил $(CH_2)_{1-3}$ -O-C(O)-групою, де гетероарил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{3-6} циклоалкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, трифторметилом, бромом, фтором або хлором; і

X є H, OH, F, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, NH_2 , або X разом з прилеглим зв'язком =O.

У втіленні дев'ятого аспекту, сполуки за даним винаходом представлені формулою I або їх фармацевтично прийнятними солями, де

NonAr є неароматичним 6-членним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

HetAr є 6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

HetAr необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксі C_{1-4} алкілом, фтором, хлором, бромом, йодом, ціаногрупою, метилсульфанілом, циклопропілетинілом, фенілетинілом, гетероарилетинілом, $-N(C_{0-4}алкіл)(C_{0-4}алкіл)ом$, нітрогрупою, $(C_{1-2}алкіл)(C_{1-2}алкіл)NCH_2$ -групою, $(C_{1-2}алкіл)NCH_2$ -групою, $Si(CH_3)_3$ -C-групою або $NH_2C(O)$ -групою;

A є $-C_{0-4}алкілом$;

B є гетероарил $(CH_2)_{1-3}$ -O-C(O)-групою, де гетероарил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{3-6} циклоалкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, трифторметилом, бромом, фтором або хлором; і

X є H, OH, F, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, NH_2 , або X разом з прилеглим зв'язком =O.

У десятому аспекті, сполуки за даним винаходом представлені формулою I або їх фармацевтично прийнятними солями, де

NonAr є неароматичним 6-членним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

HetAr є 5-6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1-3 атоми азоту в кільці, або ізоксазолілом, тіазолілом, тіадіазолілом, хінолінілом, хіназолінілом, пуринілом, птеридинілом, бензімідазолілом, піролопіримідинілом або імідазопіридинілом;

HetAr необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксі C_{1-4} алкілом, фтором, хлором, бромом, йодом, ціаногрупою, метилсульфанілом, циклопропілетинілом, феніле-

тинілом, гетероарилетинілом, $-N(C_{0-4}алкіл)(C_{0-4}алкіл)ом$, нітрогрупою, $(C_{1-2}алкіл)(C_{1-2}алкіл)NCH_2$ -групою, $(C_{1-2}алкіл)HNCH_2$ -групою, $Si(CH_3)_3$ -C-групою або $NH_2C(O)$ -групою;

A є $-C_{0-4}алкілом$;

B є арил $(CH_2)_{1-3}$ -NH-C(NCN)-групою, де арил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{3-6} циклоалкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, трифторметилом, бромом, фтором або хлором; і

X є H, OH, F, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, NH_2 , або X разом з прилеглим зв'язком =O.

У втіленні десятого аспекту, сполуки за даним винаходом представлені формулою I або їх фармацевтично прийнятними солями, де

NonAr є неароматичним 6-членним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

HetAr є 6-членним гетероароматичним кільцем, що містить 1 атом азоту в кільці;

HetAr необов'язково заміщений 1 або 2 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, C_{2-4} алкінілом, трифторметилом, гідроксигрупою, гідроксі C_{1-4} алкілом, фтором, хлором, бромом, йодом, ціаногрупою, метилсульфанілом, циклопропілетинілом, фенілетинілом, гетероарилетинілом, $-N(C_{0-4}алкіл)(C_{0-4}алкіл)ом$, нітрогрупою, $(C_{1-2}алкіл)(C_{1-2}алкіл)NCH_2$ -групою, $(C_{1-2}алкіл)HNCH_2$ -групою, $Si(CH_3)_3$ -C-групою або $NH_2C(O)$ -групою;

A є $-C_{0-4}алкілом$;

B є арил $(CH_2)_{1-3}$ -NH-C(NCN)-групою, де арил необов'язково заміщений 1-5 замісниками, причому кожний замісник незалежно є C_{1-4} алкілом, C_{3-6} циклоалкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, трифторметилом, бромом, фтором або хлором; і

X є H, OH, F, C_{1-4} алкілом, C_{1-4} алкоксигрупою, NH_2 , або X разом з прилеглим зв'язком =O.

Як термін «алкіл», що використовується тут, так та інші групи, що містять в назві префікс «алк», як, наприклад, алкокси, алканол, алкеніл, алкініл, і тому подібне, означає вуглецеві ланцюги, які можуть бути нерозгалуженими або розгалуженими, або їх комбінації. Приклади алкільних груп включають метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, вторт-бутіл, пентил, гексил, гептил, і тому подібне. Терміни «алкеніл», «алкініл» та інші схожі включають вуглецеві ланцюги, що містять один ненасичений C-C зв'язок.

Термін «циклоалкіл» означає такі, що не містять гетероатомів карбоцикли, і включає як моно-, бі- і трициклічні насичені карбоцикли, так і конденсовані кільцеві системи. Такі конденсовані кільцеві системи можуть містити одне кільце, яке є частково або повністю ненасиченим, таке як бензолъне кільце, з утворенням конденсованих кільцевих систем, таких як бензоконденсовані карбоцикли. Циклоалкіл включає такі конденсовані кільцеві системи, як спіроконденсовані кільцеві системи. Приклади циклоалкілу включають циклопропіл, циклобутіл, циклопентил, циклогексил, декагідронафталін, адамантан, інданіл, інденіл, флуореніл, 1,2,3,4-тетрагідронафталін, і тому подібне. Схожим чином, термін «циклоалкеніл» означає такі, що не містять гетероатомів карбоцикли, що містять, щонайменше, один неароматичний C-C подвійний зв'язок, і включає як моно-, бі- і трициклічні частко-

во насичені карбоцикли, так і бензоконденсовані циклоалкени. Приклади циклоалкенілу включають циклогексил, інденіл, і тому подібне.

Термін «циклоалкілокси», якщо не уточнено додатково, включає циклоалکیلну групу, сполучену зі зв'язувальним атомом кисню.

Термін «алкокси», якщо не уточнено додатково, включає алکیلну групу, сполучену зі зв'язувальним атомом кисню.

Термін «арил», якщо не уточнено додатково, включає як багатокільцеві системи, так і однокільцеві системи, такі як, наприклад, феніл або нафтил.

Термін «арилокси», якщо не уточнено додатково, включає як багатокільцеві системи, так і однокільцеві системи, такі як, наприклад, феніл або нафтил, сполучені з місцем зв'язування через зв'язувальний атом кисню.

Термін «C₀» означає, що вуглець не міститься. Так, термін «C₀-C₅» означає, що міститься від нуля до 5 атомів вуглецю, тобто міститься п'ять, чотири, три, два, один атом вуглецю або атомів вуглецю не міститься. Якщо атомів вуглецю не міститься у зв'язувальній алкільній групі, зв'язування здійснюється напрому. Якщо атомів вуглецю не міститься в кінцевій алкільній групі, кінцевим є атом водню.

Термін «гетеро», якщо не уточнено додатково, включає один або декілька атомів кисню, сірки або азоту. Наприклад, гетероциклоалкіл або гетероарил включають кільцеві системи, що містять один або декілька атомів кисню в кільці, сірки або азоту, включаючи комбінації цих атомів. Гетероатоми заміщають атоми вуглецю, що містяться в кільцях. Так, наприклад, гетероциклоC₅алкіл є п'ятичленним кільцем, що містить від п'яти до нуля атомів вуглецю.

Приклади гетероарилу включають, наприклад, піридиніл, хінолініл, ізохінолініл, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, хіноксалініл, фурил, бензофурил, дибензофурил, тієніл, бензтієніл, піроліл, індоліл, піразоліл, індазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, оксадіазоліл, тіадіазоліл, триазоліл, тетразоліл.

Термін «гетероарилокси», якщо не уточнено додатково, описує гетероарильну групу, сполучену з місцем зв'язування через зв'язувальний атом кисню.

Приклади гетероарил(C₁₋₆)алкілу включають, наприклад, фурилметил, фурилетил, тієнілметил, тієнілетил, піразолілметил, оксазолілметил, оксазолілетил, ізоксазолілметил, тіазолілметил, тіазолілетил, імідазолілметил, імідазолілетил, бензімідазолілметил, оксадіазолілметил, тіадіазолілметил, тіадіазолілетил, триазолілметил, триазолілетил, тетразолілметил, тетразолілетил, піридинілметил, піридинілетил, піридазинілметил, піримідинілметил, піразинілметил, хінолінілметил, ізохінолініл метил і хіноксалінілметил.

Приклади гетероцикло(C₃₋₇)алкілу включають, наприклад, азетидиніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тетрагідрофураніл, імідазолініл, піролідін-2-он, піперидин-2-он і тіоморфолініл.

Приклади арил(C₁₋₆)алкілу включають, наприклад, феніл(C₁₋₆)алкіл і нафтил(C₁₋₆)алкіл.

Приклади гетероцикло(C₃₋₇)алкілкарбоніл(C₁₋₆)алкілу включають, наприклад, азетидинілкарбоніл(C₁₋₆)алкіл, піролідинілкарбоніл(C₁₋₆)алкіл, піперидинілкарбоніл(C₁₋₆)алкіл, піперазинілкарбоніл(C₁₋₆)алкіл, морфолінілкарбоніл(C₁₋₆)алкіл і тіоморфолінілкарбоніл(C₁₋₆)алкіл.

Термін «амін», якщо не уточнено додатково, включає первинні, вторинні і третинні аміни.

Термін «карбамоїл», що застосовується, якщо не уточнено додатково, включає --NHC(O)OC₁₋₄алкіл і -OC(O)NHC₁₋₄алкіл.

Термін «галоген» включає атоми фтору, хлору, бром і йоду.

Термін «необов'язково заміщений» включає і заміщені і незаміщені групи. Так, наприклад, необов'язково заміщений арил може являти собою пентафторфенільне або фенільне кільце. Крім того, заміщення може бути зроблене в будь-якій групі. Наприклад, заміщений арил(C₁₋₆)алкіл включає як заміщення в арильній групі, так і заміщення в алкільній групі.

Описані тут сполуки містять один або декілька подвійних зв'язків і можуть утворювати як цис/транс ізомери, так та інші конформаційні ізомери. Даний винахід включає як всі можливі ізомери, так і суміші таких ізомерів.

Описані тут сполуки можуть мати один або декілька асиметричних центрів і, тому, можуть утворювати діастереомери і оптичні ізомери. Даний винахід включає як всі можливі діастереомери, так і їх рацемічні суміші, їх по суті чисті енантіомери, всі можливі геометричні ізомери і їх фармацевтично прийнятні солі. Вказана вище формула I представлена без точної стереохімії в певних положеннях. Даний винахід включає всі стереоізомери формули I і їх фармацевтично прийнятні солі. Додатково включені як суміші стереоізомерів, так і виділені специфічні стереоізомери. При виконанні методик синтезу, що застосовуються для одержання таких сполук, або методик рацемізації або епімерізації, відомих фахівцям в даній області техніки, одержані в даних процесах продукти можуть бути сумішшю стереоізомерів.

Термін «фармацевтично прийнятні солі» відноситься до солей, одержаних з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот. Якщо сполука за даним винаходом є кислотною, її відповідна сіль може бути відповідним чином одержана з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ, включаючи неорганічні основи і органічні основи. Солі, одержані з неорганічних основ, включають солі алюмінію, амонію, кальцію, міді (одновалентної і двовалентної), заліза (III), заліза (II), літію, магнію, марганцю (двовалентного і тривалентного), калію, натрію, цинку, і тому подібне. Особливо переважними є солі амонію, кальцію, магнію, калію і натрію. Солі, одержані з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають як солі первинних, вторинних і третинних амінів, так і циклічних амінів і заміщених амінів, таких як ті, що зустрічаються в природі, і синтетичних заміщених амінів. Інші фармацевтично прийнятні органічні нетоксичні основи, з яких можуть бути одержані солі, включають іонообмінні смоли, такі як, наприклад, аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-дибензилетилендіамін, діетиламін, 2-діетил-аміноетанол, 2-

диметил-аміноетанол, етаноламін, етилендіамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліамінові смоли, прокаїн, пурины, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, трометамін, і тому подібне.

Якщо сполука за даним винаходом є основою, її відповідна сіль може бути відповідним чином одержана з фармацевтично прийнятних нетоксичних кислот, включаючи неорганічні і органічні кислоти. Такі кислоти включають, наприклад, оцтову, бензолсульфонову, бензойну, камфорсульфонову, лимонну, етансульфонову, фумарову, глюконову, глутамінову, бромистоводневу, соляну, ізетіонову, молочну, малеїнову, яблучну, мигдалеву, метансульфонову, слизову, азотну, памову, пантотенову, фосфорну, янтарну, сірчану, винну, пара-толуолсульфонову кислоту, і тому подібне. Особливо переважними є лимонна, бромистоводнева, соляна, малеїнова, фосфорна, сірчана і винна кислоти.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом включають як активний інгредієнт сполуку, представлену формулою I (або її фармацевтично прийнятні солі), фармацевтично прийнятний носій і, необов'язково, інші терапевтичні інгредієнти або допоміжні засоби. Композиції включають композиції, придатні для перорального, ректального, місцевого і парентерального (включаючи підшкірне, внутрішньом'язове і внутрішньовенне) введення, хоча найбільш відповідний спосіб введення в кожному конкретному випадку повинен залежати від конкретного пацієнта і природи і тяжкості станів, при яких вводиться активний інгредієнт. Фармацевтичні композиції можуть бути відповідним чином представлені у вигляді дозованої форми і одержані за допомогою добре відомих у фармацевтиці способів.

На практиці, за допомогою традиційних методик одержання фармацевтичних препаратів, сполуки, представлені формулою I, або їх фармацевтично прийнятні солі за даним винаходом можуть бути об'єднані як активний інгредієнт з фармацевтичним носієм в однорідній суміші. Носій може приймати широку різноманітність форм в залежності від бажаної для введення форми препарату, наприклад, пероральної або парентеральної (включаючи внутрішньовенну). Тому, фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути представлені у вигляді роздільних форм, придатних для перорального застосування, таких як капсули, крохмальних капсул або таблеток, кожна з яких містить заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта. Додатково, композиції можуть бути представлені у вигляді порошку, у вигляді гранул, у вигляді розчину, у вигляді суспензії у водній рідині, у вигляді неводної рідини, у вигляді емульсії масла у воді або у вигляді рідкої водомасляної емульсії. У доповнення до описаних вище загальних дозованих форм, сполука, представлена формулою I, або її фармацевтично прийнятні солі, можуть також вводиться за допомогою вивільнення, що контролюється, і/або пристроїв для доставки. Композиції можуть бути приготовані будь-яким фармацевтичним способом. Загалом,

такі способи включають стадію з'єднання активного інгредієнта з носієм, який складається з одного або декількох необхідних інгредієнтів. Загалом, композиції приготують шляхом одноманітного і однорідного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або з дрібнодисперсними твердими носіями, або і з тими і з іншими. Потім продукт може бути формований в бажану форму.

Таким чином, фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть включати фармацевтично прийнятний носій і сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль формули I. Сполука формули I, або її фармацевтично прийнятні солі, можуть також бути включені у фармацевтичні композиції в комбінації з однією або декількома іншими терапевтично активними сполуками.

Фармацевтичний носій, що застосовується, може бути, наприклад, твердим рідким або газоподібним. Приклади твердих носіїв включають лактозу, гіпс, сахарозу, тальк, желатин, агар, пектин, аравійська камедь, стеарат магнію і стеаринову кислоту. Прикладами рідких носіїв є цукровий сироп, арахісова олія, оливкова олія і вода. Приклади газоподібних носіїв включають вуглекислий газ і азот.

При приготуванні композицій для дозованого перорального застосування можуть застосовуватись будь-які відповідні фармацевтичні середовища. Наприклад, для одержання рідких препаратів для перорального застосування, таких як суспензії, еліксири і розчини, можуть застосовуватись вода, гліколі, масла, спирти, ароматизатори, консерванти, барвники, і тому подібне, в той час як для одержання твердих препаратів для перорального застосування, таких як порошки, капсули і таблетки можуть застосовуватись такі носії як крохмаль, цукор, мікрокристалічна целюлоза, розріджувачі, гранулюючі агенти, змазки, зв'язувальні речовини, розпушувачі, і тому подібне. Внаслідок простоти їх введення таблетки і капсули є переважними формами для дозованого перорального застосування, за допомогою чого застосовуються тверді фармацевтичні носії. Таблетки можуть бути необов'язково покриті оболонкою за допомогою стандартних водних або неводних методик.

Таблетка, що містить сполуку за даним винаходом, може бути одержана шляхом необов'язкового пресування або формування з одним або декількома додатковими інгредієнтами або допоміжними засобами. Спресовані таблетки можуть бути одержані шляхом пресування активного інгредієнта в сипкій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішаного зі зв'язувальною речовиною, змазкою, інертним розріджувачем, поверхнево-активним або диспергуючим агентом, у відповідному агрегаті. Формовані таблетки можуть бути одержані шляхом формування суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої рідким інертним розріджувачем, у відповідному агрегаті. Кожна таблетка переважно містить приблизно від 1мг до 500мг активного інгредієнта, і кожна крохмальна капсула або капсула переважно містить приблизно від 1мг до 500мг активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, придатні для парентерального введення, можуть бути приготовані у вигляді розчинів або

суспензій активних сполук у воді. Можуть бути включені поверхнево-активні речовини, такі як, наприклад, гідроксипропілцелюлоза. Також можуть бути приготовані дисперсії в гліцеролі, рідких поліетиленгліколях і їх сумішах в маслах. Додатково, для запобігання небажаному зростанню мікроорганізмів можуть бути включені консерванти.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом, придатні для застосування у вигляді ін'єкцій, також включають стерильні водні розчини або дисперсії. Крім того, композиції можуть бути у вигляді стерильних порошків, для незапланованого приготування подібних стерильних розчинів або дисперсій для застосування у вигляді ін'єкцій. У всіх випадках, остаточна форма для ін'єкцій повинна бути стерильна і повинна бути дійсно рідкою для легкого забору в шприц. Фармацевтичні композиції повинні бути стабільні в умовах одержання і зберігання, а тому повинні бути переважно захищені від зараження мікроорганізмами, такими як бактерії і гриби. Носій повинен бути розчинником або дисперсійним середовищем, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерол, пропіленгліколь і рідкий поліетиленгліколь), олії і їх відповідні суміші.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути у формі, придатній для місцевого застосування, такої як, наприклад, аерозоль, крем, мазь, лосьйон, присипка, і тому подібне. Додатково, композиції можуть бути у формі, придатній для застосування у пристроях для черезшкірного нанесення. Вказані формули можуть бути складені з використанням сполуки формули I за даним винаходом або її фармацевтично прийнятних солей із застосуванням традиційних способів одержання. Як приклад, для одержання крему або мазі, що володіє бажаною консистенцією, їх приготують шляхом змішування гідрофільного матеріалу і води приблизно з 5-10мас.% сполуки.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть бути у формі, придатній для ректального введення, в якій носій є твердим. Переважно, коли суміш утворює свічки для дозованого застосування. Придатні носії включають кокосову олію та інші матеріали, що звичайно застосовуються в даній області техніки. Свічки можуть бути відповідним чином одержані шляхом змішування композиції з розм'якшеним або розплавленим носієм (носіями) з подальшим охолодженням і взяттям у форму.

У доповнення до згаданих вище інгредієнтів носія, описані вище фармацевтичні композиції можуть відповідним чином включати один або декілька додаткових інгредієнтів носія, таких як розріджувачі, буферні розчини, ароматизатори, зв'язувальні речовини, поверхнево-активні речовини, загусники, змазки, консерванти (включаючи антиоксиданти), і тому подібне. Крім того, для придання формулі ізотонічності з кров'ю реципієнта можуть застосовуватись інші допоміжні речовини. Композиції, що містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятні солі, можуть також бути приготовані у формі порошку або рідкого концентрату.

Протоколи експериментів

Визначення здатності вибраних сполук інгібувати активацію NR1A/2B NMDA-рецептора (Метод

FLIPR)

Здатність вибраних сполук інгібувати активацію NR1A/2B NMDA-рецептора визначали за NR1A/2B рецептор-опосередкованим викидом Ca^{2+} відповідно до наступної методики:

Транфіковані NR1A/2B рецептором L(tk)-клітини вміщували в 96-ямкові планшети в кількості 3×10^6 клітин на планшет та інкубували протягом 1-2 діб в середовищі нормального зростання (модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла з піруватом Na, 4500мг глюкози, пеніцилін/стрептоміцин, глутаміном, 10% FCS і 0,5мг/мл генетицину). Експресію NR1A/2B у вказаних клітинах індукували додаванням 4нМ дексаметазону в присутності 500мкМ кетаміну протягом 16-24 годин. Після індукції рецептора клітини двічі промивали аналітичним буфером (збалансованим солевим розчином Хенкса, який не містить Mg^{2+} , (HBSS- Mg_2^+ free), що містить 20мМ HEPES, 0,1% BSA, 2мМ CaCl_2 і 250мкМ пробенециду) із застосуванням Labsystem Cellwasher. До клітин в 96-ямковій плашці додавали чутливий до Ca^{2+} барвник Fluo-3 (Molecular Probes, Inc.) в концентрації 4мкМ в аналітичному буфері, що містить 0,5% FBS і 0,04% pluronic F-127 (Molecular Probes, Inc.), та інкубували протягом 1год. при 37°C в темряві. Потім клітини чотири рази по чотири промивали аналітичним буфером за допомогою Cellwasher і залишали їх в 100мкл буфера. Розчини сполук, що тестуються, розкопували за допомогою FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader) в кожну ямку, що тестується, для попередньої обробки протягом 2 хвилин. Протягом цього часу реєстрували інтенсивність флуоресценції (збудження при 488нМ і випускнення при 530нМ). Потім в кожну ямку, що вже містить 150мкл буфера (що містить сполуку, що тестується, або розчинник) за допомогою FLIPR додавали 50мкл розчину агоніста глутамат/гліцину (кінцева концентрація 1мкМ/1мкМ) і безперервно реєстрували флуоресценцію протягом 10 хвилин. Кінцеві значення флуоресценції використовували для визначення значення IC_{50} , порівнюючи агоніст-стимульований сигнал зразка, що містить тільки розчинник, із зразком, що містить клітини, інкубовані з кожною концентрацією сполуки, що тестується.

Визначення уявної константи дисоціації (K_i) сполук з NR1A/NR2B рецепторами людини (аналіз зв'язування):

Аналіз зв'язування міченого радіоактивного ліганду проводили при кімнатній температурі в 96-ямковому титраційному мікропланшеті в кінцевому об'ємі 1мл в 20мМ HEPES-буфера (pH7,4), що містить 150мМ NaCl. Приготували розчини сполук, що тестуються, в ДМСО і послідовно розбавляли ДМСО з одержанням 20мкл кожного з 10 розчинів, що розрізняються за концентрацією в 3 рази. Вимірювали неспецифічне зв'язування (NSB), використовуючи нагрітий AMD-1 (кінцева концентрація 10мкМ), і загальне зв'язування (TB), використовуючи ДМСО (кінцева концентрація 2%). До сполук, що тестуються, додавали розчин NR1A/NR2B рецепторів (кінцева концентрація 40пМ) і мічений тритієм AMD-2 (кінцева концентрація 1нМ). Після інкубації протягом 3 годин при кімнатній температурі зразки фільтрували через

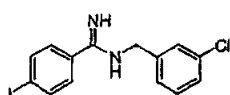
фільтри Paskard GF/B (заздалегідь замочені в 0,05% PEI поліетиленініні Sigma P-3143) і промивали холодним 20мМ буферним розчином Нерес (10 разів по 1мл). Після сушіння фільтрів у вакуумі додавали 40мкл Paskard Microscint-20 і визначали пов'язану радіоактивність на лічильнику Paskard TopCount. Методом нелінійних найменших квадратів визначали уявну константу дисоціації (K_i), максимальний процент інгібування ($\%I_{max}$) і мінімальний процент інгібування ($\%I_{min}$) і hill slope (nH), підставляючи дані зв'язаного CPM у наведене нижче рівняння #1.

$$\text{Зв'язаний ліганд} = \frac{(\text{SB}) (\%I_{max} - \%I_{min})}{(1 + (\frac{\text{[ліганд]}}{K_i [\text{AMD-2}]/K_D})^{nH})} + \text{NSB} + (\text{SB}) (1 - \%I_{max})$$

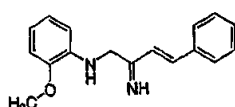
Рівняння #1

де K_D є визначеною для рецептора методом гарячого насичення уявною константою дисоціації міченого радіоактивного ліганду і SB є специфічно зв'язаним лігандом (імпульсів/хв.), визначеним як різниця між TB і NSB.

AMD-1

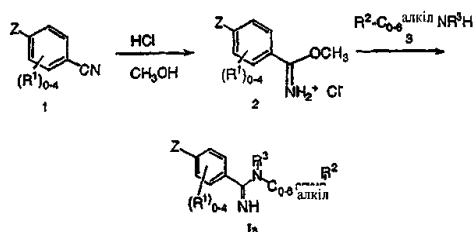


AMD-2



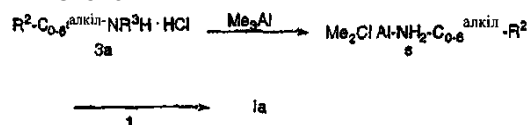
Сполуки AMD-1 і AMD-2 можуть бути синтезовані згідно з наступними загальними схемами реакції.

Схема 1



Згідно зі схемою 1 розчин відповідно заміщеного бензонітрилу 1в метанолі при кімнатній температурі барботували хлороводнем. Леткі компоненти видаляли при зниженому тиску, розтирали одержаний залишок з ефіром і фільтрували з одержанням бажаного імідату 2. Імідат 2 розчиняли в метанолі при температурі навколишнього середовища, обробляли аміном 3 при температурі навколишнього середовища і перемішували в атмосфері аргону. Леткі компоненти видаляли при зниженому тиску і очищали залишок методом препаративної ВЕРХ або розтирання з ефіром з одержанням амідину 1а.

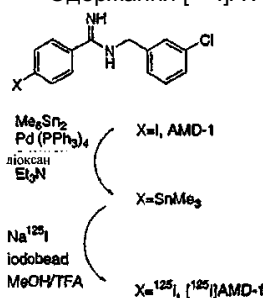
Схема 2



Згідно зі схемою 2 при кімнатній температурі в атмосфері аргону амін 3а розчиняли в ефірі і обробляли єдиною порцією 1М розчину хлороводню

в ефірі (1екв.). Одержаний осад енергійно перемішували протягом 10 хвилин. Леткі компоненти видаляли при зниженому тиску. Залишок суспендували в толуолі, охолоджували до 0°C в атмосфері аргону, краплями обробляли 2М триметилалюмінієм (1,05екв.) і перемішували протягом 45 хвилин при кімнатній температурі з одержанням проміжного продукту 6 (без виділення). Сполуку 6 додавали до розчину нітрилу 1 в толуолі. Реакційну суміш нагрівали в герметичній трубці до 80°C протягом 18год. без перемішування, охолоджували до температури навколишнього середовища, наносили на колонку силікагелю і елюювали метанолом/дихлорметаном з одержанням амідину 4.

Одержання [125 I]AVD-1



Мічений тритієм AMD-1 одержували згідно з наступною процедурою. Суміш гідрохлоридної солі AMD-1 (5мг, 0,012мМоль) в діоксані (0,2мл), що містить триетиламін (4мкл), обробляли гексаметилдитином (5мкл), каталітичною кількістю паладієвого каталізатора і нагрівали до 100°C протягом 45 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували через скловатну пробку, промивали в метанолі і концентрували у вакуумі з одержанням 10,7мг коричневого масла. Масло розчиняли в метиленхлориді і пропускали через невелику колонку силікагелю, елюючи метиленхлоридом, а потім 5% метанолом/метиленхлоридом. Фракції, що містять триметилстанан (R_f 0,26 в 10% метанолі/метиленхлориді) об'єднували і концентрували у вакуумі з одержанням 4,5мг триметилстанану у вигляді чистого безбарвного масла. Потім дану речовину очищали методом ВЕРХ (CIS Esoposil, 10x250мМ, 20-ти хвилинний лінійний градієнт від 30% MeCN:70% H₂O (0,1% ТФО) до 90% MeCN, 3мл/хв., 254нМ, час утримування 15 хвилин) з одержанням 3мг триметилстанану.

У пляшечку з Na 125 I (10мКи, Amersham) вміщували мішалку, йодну затравку (an iodobead), 50мкл метанолу і перемішували протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Додавали розчин триметилстанану (0,1мг) в 50мкл метанолу, що містить 5мкл трифтороцтової кислоти, і перемішували реакційну суміш протягом 5 хвилин. Реакцію загашували додаванням 50мкл гідроксиду амонію і очищали методом ВЕРХ (CIS Vydac protein and peptide column, 4,6x250мм, лінійним градієнтом від 30% MeCN:70% H₂O (0,1% ТФО) до 90% MeCN, 1мл/хв. протягом 20 хвилин, час утримування 11 хвилин). Фракції, що містять радіоактивний продукт, об'єднували і концентрували у вакуумі з одержанням 989мКи [125 I]AMD-1 зі специфічною активністю, що дорівнює 898Ки/ммоль, виміряною за УФ-поглинанням при 272нМ.

Синтез міченого тритієм AMD-2

Мічений тритієм AMD-2 одержували згідно з наступною процедурою. Фенол AMD-2 (2мг, 0,008моль) розчиняли в диметилформаміді (0,6мл) і карбонаті калію (1,2мг) протягом 1год. При кімнатній температурі додавали специфічний високоактивний мічений тритієм метилйодид (50мКи, 0,0006моль, в 1мл толуолу, American Radiolabeled Chemicals) і перемішували протягом 2 годин. Для видалення нерозчиненого карбонату калію реакційну суміш фільтрували із застосуванням безшприцевого фільтруючого пристрою PTFE (0,45мкМ), промивали абсолютним етанолом (2мл, Pharmco) і упарювали об'єднані фільтрати досуха на роторному випарнику при кімнатній температурі, що також приводило до видалення міченого тритієм метилйодиду, який не прореагував. Залишок очищали методом ВЕРХ на напівпрепаративній колонці Phenomenex Luna C8 (Luna 5 мікро C8(2), 250×10,0мМ), елюючи протягом 20хв. градієнтною системою від 20/80 ацетонітрил/вода з 0,1% трифтороцтової кислоти до 100% ацетонітрилу з 0,1% трифтороцтової кислоти. Загальна радіоактивність продукту становила 8мКи. Подальше очищення проводили шляхом нанесення на колонку Waters C-18 Sep-pak (Waters Sep-Pak PLUS CIS), елюючи водою, а потім абсолютним етанолом. Перед проведенням остаточного аналізу продукт розбавляли абсолютним етанолом (10мл).

Для сполук за даним винаходом методами FLEPR-аналізу і аналізу зв'язування визначені значення IC₅₀, які не перевищують 50мкМ. Сприятливими є одержані методами FLEPR-аналізу і аналізу зв'язування значення IC₅₀, які не перевищують 5мкМ. Більш сприятливими є одержані методами FLEPR-аналізу і аналізу зв'язування значення IC₅₀, які не перевищують 1мкМ. Ще більш сприятливими є одержані методами FLEPR-аналізу і аналізу зв'язування значення IC₅₀, які не перевищують 0,1мкМ. Тому показано, що сполуки і фармацевтичні композиції за даним винаходом володіють біологічною активністю як антагоністи NMDA NR2B. Відповідно, іншим аспектом даного винаходу є лікування болю, мігрені, депресії, тривоги, шизофренії, паркінсонізму або випадків - захворювань, що піддаються лікуванню за допомогою інгібування NMDA NR2B рецепторів - шляхом введення ефективної кількості сполук за даним винаходом.

Так, біль можна лікувати шляхом введення один або два рази на добу сполуки за даним винаходом в кількості 0,1мг, 1мг, 5мг, 10мг або 25мг на 1кг масу тіла.

Мігрень можна лікувати шляхом введення один або два рази на добу сполуки за даним винаходом в кількості 0,1мг, 1мг, 5мг, 10мг або 25мг на 1кг масу тіла.

Депресію можна лікувати шляхом введення один або два рази на добу сполуки за даним винаходом в кількості 0,1мг, 1мг, 5мг, 10мг або 25мг на 1кг масу тіла.

Тривогу можна лікувати шляхом введення один або два рази на добу сполуки за даним винаходом в кількості 0,1мг, 1мг, 5мг, 10мг або 25мг на 1кг масу тіла.

Шизофренію можна лікувати шляхом введення один або два рази на добу сполуки за даним винаходом в кількості 0,1мг, 1мг, 5мг, 10мг або 25мг на 1кг масу тіла.

Паркінсонізм можна лікувати шляхом введення один або два рази на добу сполуки за даним винаходом в кількості 0,1мг, 1мг, 5мг, 10мг або 25мг на 1кг масу тіла.

Інсульт можна лікувати шляхом введення один або два рази на добу сполуки за даним винаходом в кількості 0,1мг, 1мг, 5мг, 10мг або 25мг на 1кг масу тіла.

Скорочення, що використовуються, тут є такими, якщо не уточнено додатково:

BH₃-ТГФ - комплекс борану-тетрагідрофурану; BINAP - 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил; BOC - трет-бутоксикарбоніл; BOC₂O - трет-бутоксикарбонільний ангідрид; CBZ - карбобензилокси; CBZ-Cl карбобензилхлорид; ДХМ - дихлорметан; DIPEA - діізопропілетиламін; DMAP - 4-диметиламінопіридин; ДМФ - N,N-диметилформамід; ДМФ-DMA диметилформамід-диметилацеталь; ДМСО - диметилсульфоксид; EDC - 3-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідгідрохлорид; h - годин (год.); HOAt - 1-гідрокси-7-азабензотриазол; HOBt - гідроксибензоксазол; IPA - ізопропанол; mCPBA - мета-хлорпербензойна кислота; min - хвилин (хв.); MeCN - ацетонітрил; ЯМР - ядерний магнітний резонанс (ЯМР); r.t., RT або rt - кімнатна температура; нас. - насичений (нас.); TEA - триетиламін; ТФО - трифтороцтова кислота; ТГФ - тетрагідрофуран.

Наступні приклади наведені з метою більш повної ілюстрації даного винаходу і ніяк не повинні тлумачитись як обмеження об'єму даного винаходу.

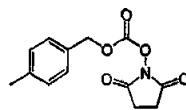
ПРИКЛАДИ

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані за допомогою наведених нижче методик.

Проміжні продукти:

Проміжний продукт 1а:

4-Метилбензиловий ефір 2,5-діоксопіролідін-1-ілового ефіру вугільної кислоти



Дисукцинімідилкарбонат (5,03г, 19,65ммоль) в 30мл MeCN і 30мл ДХМ обробляли 4-метилбензиловим спиртом (2,4г, 19,6ммоль), потім DMAP (1,20г, 9,82ммоль). Одержану каламутну реакційну суміш освітлювали протягом 2хв., перемішували протягом ночі при кімнатній температурі, потім вливали в 100мл води і розподіляли. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник. Одержану таким чином тверду речовину перемішували з приблизно 25мл ефіру, фільтрували, промивали невеликим об'ємом ефіру і сушили з одержанням 4-метилбензилового ефіру 2,5-діоксопіролідін-1-ілового ефіру вугільної кислоти у вигляді білої твердої речовини. Посилання: [Chem. Pharm. Bull., 38(1): 110-115(1990)].

Наступні сполуки були одержані способом, схожим з описаним вище для проміжного продукту

1a:

Проміжний продукт 1b:

4-Хлорбензиловий ефір 2,5-діоксопіролідин-1-ілового ефіру вугільної кислоти

Проміжний продукт 1c:

4-Фторбензиловий ефір 2,5-діоксопіролідин-1-ілового ефіру вугільної кислоти

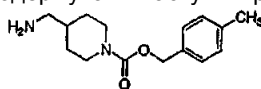
Проміжний продукт 1d:

4-Етилбензиловий ефір 2,5-діоксопіролідин-1-ілового ефіру вугільної кислоти

Проміжний продукт 1e:

4-ізопропілбензиловий ефір 2,5-діоксопіролідин-1-ілового ефіру вугільної кислоти

Використовуючи похідні вугільної кислоти, описані вище для проміжних продуктів 1a-1e, і згідно з методикою, описаною на стадії 1 прикладу 13, одержували наступні проміжні продукти 2a-2e.



Проміжний продукт 2a:

4-Метилбензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат Проміжний продукт 2b:

4-Хлорбензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат Проміжний продукт 2c:

4-Фторбензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат Проміжний продукт 2d:

4-Етилбензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат Проміжний продукт 2e:

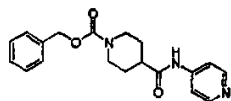
4-Ізопропілбензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат

Приклад 1:

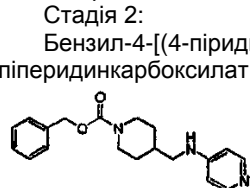
Бензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат

Стадія 1:

Бензил-4-[(4-піридиніламіно)карбоніл]-1-піперидинкарбоксилат

У ДМФ (5мл) об'єднували 1-[(бензилокси)карбоніл]-4-піперидинкарбонову кислоту (P.E. Maligres et al., Tetrahedron, 53: 10983 (1997)) (1,00г, 3,80ммоль), 4-амінопіридин (572мг, 6,08ммоль), EDC (801мг, 4,18ммоль) і HO At (569мг, 4,18ммоль) і витримували в атмосфері азоту протягом 4год. Реакційну суміш розподіляли між насиченим розчином NaHCO₃ і етилацетатом. Шари розділяли і двічі екстрагували водний шар етилацетатом. Об'єднані органічні компоненти промивали водою і насиченим сольовим розчином, потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску, з одержанням 1,16г бензил-4-[(4-піридиніламіно)карбоніл]-1-піперидинкарбоксилату у вигляді жовтого масла, яке використали без подальшого очищення.

Стадія 2:
Бензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



Амід (17,82г, 52,50ммоль), одержаний як описано вище на стадії 1, розчиняли в ТГФ (50мл),

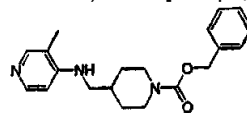
обробляли ВН₃-ТГФ (200ммоль, 200мл, 1М в ТГФ) протягом 10хв. і витримували при кімнатній температурі протягом 3год. Реакційну суміш гасили повільним додаванням 2н HCl та інтенсивно перемішували протягом 15год. Реакційну суміш підлговували додаванням 1М NaOH і тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні компоненти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням білої піни, яку очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH від 99/1/0,1 до 90/10/1) з одержанням 11,53г бензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилату у вигляді в'язкого блідо-жовтого масла.

¹H ЯМР (HCl сіль 400МГц, CD₃OD): δ 8,09 (ушир.с, 1H, Pyr-H), 7,97 (ушир.с, 1H, Pyr-H), 7,35-7,28 (м, 5H, Ar-H), 6,88 (ушир.с, 2H, Pyr-H), 5,11 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,18 (ушир.д, J=11,70Гц, 2H, CHN), 3,25 (д, J=6,77Гц, 2H, CH₂-N), 2,86 (ушир.с, 2H, CHN), 1,90-1,77 (м, 3H, CHN, CH), 1,29-1,16 (dq, J=12,36Гц, 4,16Гц, 2H, CHN).

МС (M+1): 326,47.

Приклад 2:

Бензиловий ефір 4-[(3-метилпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



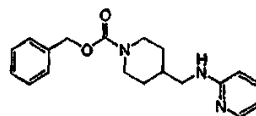
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, але замінюючи 4-амінопіридин 4-аміно-3-метилпіридином [Malinowski et al., J. Prakt. Chem, 330: 154-158(1988)].

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 7,74 (д, J=5,85Гц, 1H, Pyr-H), 7,66 (ушир.с, 1H, Pyr-H), 7,36-7,29 (м, 5H, Ar-H), 6,77 (ушир.с, 1H, Pyr-H), 5,11 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,19 (ушир.д, J=13,81Гц, 3H), 3,31-3,20 (м, 2H, CH₂-N+CH₃OH), 2,84 (ушир.с, 2H, CHN), 2,22 (ушир.с, 2H, CHN), 1,98-1,85 (м, 1H, CH), 1,82 (ушир.д, J=12,89Гц, 2H, CHN), 1,22-1,14 (м, 2H, CHN).

МС (M+1): 340,27.

Приклад 3:

Бензил-4-[(2-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат



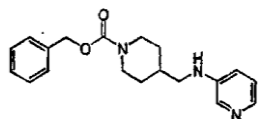
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, але замінюючи 4-амінопіридин 2-амінопіридином.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 10,00 (ушир.с, 1H, NH), 7,82-7,75 (м, 2H, Pyr-H, Pyr), 7,38-7,30 (м, 5H, Ar-H), 6,76-6,70 (м, 2H, Pyr-H, Pyr-H), 5,12 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,24 (ушир.с, 2H, CHN), 3,16 (ушир.с, 2H, CH₂-K), 2,84 (ушир.с, 2H, CHN), 2,01-1,80 (м, 3H, CH, CHN+H₂O), 1,26-1,18 (м, 2H, CHN).

МС (M+1): 326,28.

Приклад 4:

Бензил-4-[(3-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат



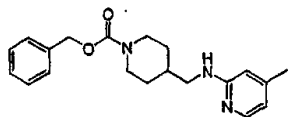
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, але замінюючи 4-амінопіридин 3-амінопіридином.

¹H ЯМР (500МГц, CD₃OD): δ 8,01 (д, J=2,93Гц, 1H, Pyr-H), 7,95 (дд, J=4,63Гц, 1,46Гц, 1H, Pyr-H), 7,37-7,30 (м, 5H, Ar-H), 7,08 (дд, J=8,30Гц, 4,59Гц, 1H, Pyr-H), 6,86-6,84 (м, 1H, Pyr-H), 5,13 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,25 (ушир.с, 2H, CHN), 3,80 (ушир.т, J=5,86Гц, 1H, NH), 3,04 (т, J=6,33Гц, 2H, CH₂-N), 2,78 (ушир.с, 2H, CHC), 1,78 (ушир.с, 3H, CH, CHN+H₂O), 1,27-1,13 (м, 2H, CHN).

МС(M+1): 326,31.

Приклад 5:

Бензил-4-[[[(4-метил-2-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат

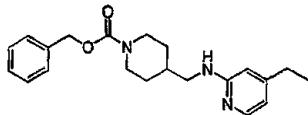


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, але замінюючи 4-амінопіридин 2-аміно-4-метилпіридином (Fluka Co.).

МС (M+1): 340,40.

Приклад 6:

Бензил-4-[[[(4-етил-2-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат

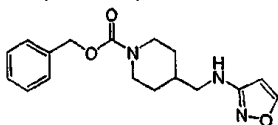


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, але замінюючи 4-амінопіридин 2-аміно-4-етилпіридином (Maybridge Chemicals).

МС (M+1): 354,41.

Приклад 7:

Бензил-4-[(3-ізоксазоліламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат

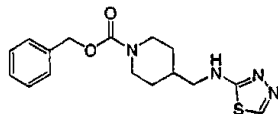


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, але замінюючи 4-амінопіридин 3-аміноізоксазолом (Sigma-Aldrich Co.).

МС(M+1): 316,29.

Приклад 8:

Бензил-4-[(1,3,4-тіадіазол-2-іламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат

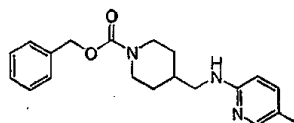


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, але замінюючи 4-амінопіридин 2-аміно-1,3,4-тіадіазолом.

МС (M+1): 333,35.

Приклад 9:

Бензил-4-[[[(5-метил-2-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат

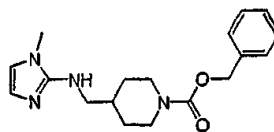


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, але замінюючи 4-амінопіридин 2-аміно-5-метилпіридином.

МС (M+1): 340,40.

Приклад 10:

Бензил-4-[[[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат



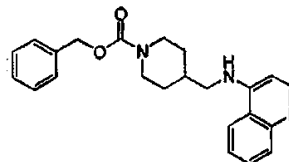
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано на стадії 1 прикладу 1, але замінюючи 4-амінопіридин 2-аміноімідазолгемісульфатом і одержуючи продукт, що зв'язується з EDC. Даний продукт нагрівали із зворотним холодильником в ДМФ-DMA протягом 90хв., розбавляли етилацетатом, промивали насиченим розчином NaHCO₃, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і потім концентрували при зниженому тиску. Одержане червоне масло очищали методом хроматографії на силікагелі. Проводили взаємодію 50мг (ммоль) очищеного продукту з бораном, як описано на стадії 2 прикладу 1, з одержанням 26мг бензил-4-[[[(1-метил-1H-імідазол-2-іл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилату.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,36-7,27 (м, 5H, Ar-H), 6,65 (д, J=1,55Гц, 1H, імідазол-H), 6,49 (д, J=1,56Гц, 1H, імідазол-H), 5,12 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,19 (ушир.с, 2H, CHN), 3,58 (ушир.с, 1H, NH), 3,34 (с, 3H, CH₃), 3,23 (м, 2H, CH₂-N), 2,79 (ушир.с, 2H, CHN), 1,85-1,70 (м, 3H, CHN, CH), 1,23-1,13 (м, 2H, CHN).

МС (M+1): 329,27.

Приклад 11:

Бензиловий ефір 4-(хінолін-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 1, замінюючи 4-амінопіридин 4-амінохіноліном.

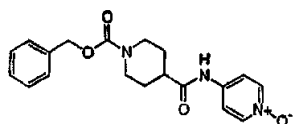
МС (M+1): 376,39.

Приклад 12:

Бензил-4-[[[(1-оксидо-4-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат

Стадія 1:

Бензил-4-[[[(1-оксидо-4-піридиніл)аміно]карбоніл]-1-піперидинкарбоксилат



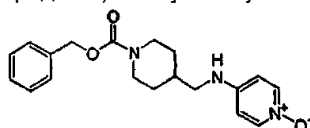
Бензил-4-[(4-піридиніламіно)карбоніл]-1-піперидинкарбоксилат (приклад 1, стадія 1) (615мг, 1,81ммоль) розчиняли в CH_2Cl_2 , обробляли mCPBA (3,12г, 18,10ммоль) і витримували протягом 18год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали насиченим розчином NaHCO_3 . Органічні компоненти розділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержане масло очищали методом хроматографії на силікагелі з одержанням бензил-4-[(1-оксидо-4-піридиніл)аміно]карбоніл]-1-піперидинкарбоксилату у вигляді прозорого масла.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 10,72 (с, 1H, NH), 8,03 (д, $J=7,50\text{Гц}$, 2H, Pur-H), 7,80 (д, $J=7,50\text{Гц}$, 2H, Pur-H), 7,38-7,28 (м, 5H, Ar-H), 5,12 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4,18 (ушир.д, $J=13,25\text{Гц}$, 2H, CHN), 2,81 (ушир.с, 2H, CHN), 2,57-2,45 (м, 1H, CH), 1,86-1,68(м, 4H, CHN, CHN).

МС (M+1): 356,28.

Стадія 2:

Б Бензил-4-[(1-оксидо-4-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат



Бензил-4-[(1-оксидо-4-піридиніл)аміно]карбоніл]-1-піперидинкарбоксилат (62мг, 0,17ммоль) відновлювали бораном, як описано на стадії 2 прикладу 1, з одержанням бензил-4-[(1-оксидо-4-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилату у вигляді прозорого масла.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,99 (д, $J=7,31\text{Гц}$, 2H, Pur-H), 7,88 (ушир.с, 1H, NH), 7,38-7,30 (м, 5H, Ar-H), 6,66 (ушир.с, 2H, Pur-H), 5,12 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4,22 (ушир.с, 2H, CHN), 3,09 (ушир.с, 2H, $\text{CH}_2\text{-M}$), 2,77 (ушир.с, 2H, CHN), 1,87-1,71 (м, 3H, CHN, CH), 1,26-1,11 (м, 2H, CHN).

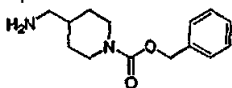
МС (M+1): 342,33.

Приклад 13:

Бензил-4-[(9H-пурин-6-іламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат

Стадія 1:

Бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат



4-Амінометилпіперидин (40г, 350ммоль) і бензальдегід (37,3мл, 368ммоль) в толуолі (600мл) нагрівали із зворотним холодильником в умовах Діна-Старка протягом 2год. Одержану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 500мл дихлорметану. Одержаний розчин охолоджували до 5°C і обробляли N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімідом (91,7г, 368ммоль).

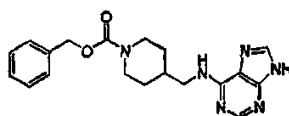
Через 10хв. видаляли охолоджуючу баню і перемішували одержану реакційну суміш протягом 1год. Розчинники випаровували і перемішували

залишок з 400мл ТГФ і 400мл 2М HCl протягом 1год. Для видалення органічних компонентів суміш концентрували і екстрагували ефіром (3×300мл). Водну фазу доводили до pH=14 додаванням 50% NaOH і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату у вигляді масла.

^1H ЯМР (500МГц, CDCl_3): δ 7,4-7,2 (м, 5H); 5,12 (с, 2H); 4,20 (ушир.с, 2H); 2,77 (ушир.с, 2H); 2,58 (д, $J=6,6\text{Гц}$, 2H) 1,9-1,7 (м, 2H); 1,0-1,5 (м, 5H).

Стадія 2:

Бензил-4-[(9H-пурин-6-іламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



Бензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилат (1,20г, 4,83ммоль) і 6-хлорпурин (448мг, 2,49ммоль) об'єднували в ДМФ (5мл), обробляли єдиною порцією TEA і витримували в атмосфері азоту при 100°C протягом 18год. Одержану реакційну суміш розбавляли насиченим розчином NaHCO_3 і тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні компоненти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням коричневого масла, яке очищали методом хроматографії на силікагелі (20г, силікагель 32-60мкМ, елюючи $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 99/1/0,1 до 90/10/1) з одержанням бензил-4-[(9H-пурин-6-іламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилату у вигляді коричневого масла.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,42 (с, 1H, пурин-H), 7,97 (с, 1H, пурин-H), 7,36-7,29 (м, 5H, Ar-H), 6,21 (ушир.с, 1H), 5,13 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4,22 (ушир.с, 2H, CHN), 3,43 (ушир.с, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,80 (ушир.с, 2H, CHN), 1,95-1,79 (м, 3H, CHN, CH), 1,34-1,21 (м, 2H, CHN).

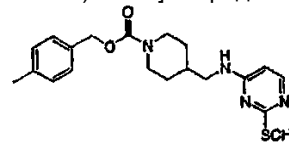
МС(M+1): 367,31.

Приклад 14:

4-Метилбензил-4-[(4-піримідиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат

Стадія 1:

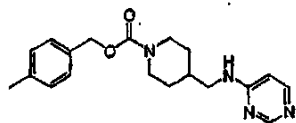
4-Метил бензиловий ефір 4-[(2-метилсульфанілпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



4-Метилбензиловий ефір 4-[(2-метилсульфанілпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти одержували, як описано на стадії 2 прикладу 13, але замінюючи 6-хлорпурин 4-хлор-2-метилтіопіримідином і замінюючи бензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилат 4-метилбензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилатом.

МС (M+1): 387.

Стадія 2:
4-Метилбензил-4-[(4-піримідиніламіно)метил]-
1-піперидинкарбоксилат



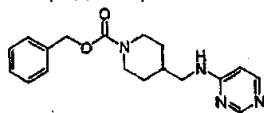
4-Метилбензиловий ефір 4-[(2-метилсульфанілпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (550мг, 1,42ммоль) розчиняли в EtOH (15мл) і обробляли нікелем Ренея (834мг, 14,20ммоль) при кімнатній температурі протягом 3год., фільтрували, концентрували і очищали методом хроматографії на силікагелі з одержанням сполуки прикладу 14 у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,53 (с, 1H, Pyr-H), 8,13 (ушир.д, J=4,48Гц, 1H, Pyr-H), 7,24 (д, J=7,86Гц, 2H, Ar-H), 7,16 (д, J=7,68Гц, 2H, Ar-H), 6,31 (дд, J=6,00Гц, 1,20Гц, 1H, Pyr-H), 5,57 (с, 1H, NH), 5,08 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,20 (ушир.с, 2H, CHN), 3,23 (ушир.с, 2H, CH₂-N), 2,75 (ушир.с, 2H, CHN), 2,34 (с, 3H, CH₃), 1,82-1,65 (м, 3H, CHN, CH), 1,23-1,09 (м, 2H, CHN).

МС (M+1): 341,35.

Приклад 15:

Бензил-4-[(4-піримідиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



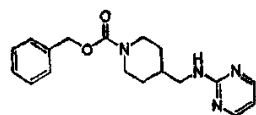
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 14, але замінюючи 4-метилбензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилат ат бензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилатом.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,53 (с, 1H, Pyr-H), 8,13 (ушир.д, J=4,85Гц, 1H, Pyr-H), 7,38-7,28 (м, 5H, Ar-H), 6,32 (д, J=6,03Гц, 1H, Pyr-H), 5,51 (ушир.с, 1H, NH), 5,12 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,21 (ушир.с, 2H, CHN), 3,24 (ушир.с, 2H, CH₂-N), 2,77 (ушир.с, 2H, CHN), 1,85-1,70 (м, 3H, CHN, CH), 1,27-1,10 (м, 2H, CHN).

МС (M+1): 327,29.

Приклад 16:

Бензил-4-[(2-піримідиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



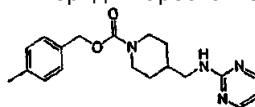
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 13, за винятком того, що як вихідні матеріали використали бензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилат (6,50г, 26,19ммоль) і 2-хлорпіримідин (990мг, 8,64ммоль) без розчинника, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,26 (д, J=4,85Гц, 1H, Pyr-H), 7,36-7,29 (м, 5H, Ar-H), 6,52 (т, J=4,85Гц, 1H, Pyr-H), 5,12 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,21 (ушир.с, 2H, CHN), 3,30 (т, J=6,26Гц, 2H, CH₂-N), 2,78 (ушир.с, 2H, CHN), 1,76-1,62 (м, 3H, CHN, CH), 1,28-1,12 (м, 2H, CHN).

МС (M+1): 327,33.

Приклад 17:

4-Метилбензил-4-[(2-піримідиніламіно)метил]-
1-піперидинкарбоксилат



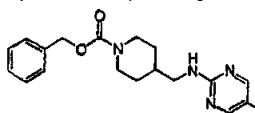
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 13, за винятком того, що як вихідні матеріали використали 4-метилбензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилат (300мг, 1,14ммоль) і 2-хлорпіримідин (131мг, 1,14ммоль), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,26 (д, J=4,76, 2H, Pyr-H), 7,26 (д, J=8,96Гц, 2H, Ar-H), 7,17 (д, J=8,96Гц, 2H, Ar-H), 6,31 (дд, J=4,85Гц, 1H, Pyr-H), 5,28 (с, 1H, NH), 5,08 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,19 (ушир.с, 2H, CHN), 3,32 (д, J=6,36Гц, 2H, CH₂-N), 2,76 (ушир.с, 2H, CHN), 2,35 (с, 3H, CH₃), 1,82-1,60 (м, 3H, CHN, CH), 1,25-1,13 (м, 2H, CHN).

МС (M+1): 341,37.

Приклад 18:

Бензил-4-[(5-метил-2-піримідиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



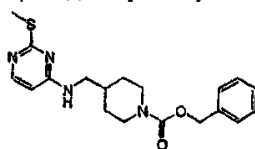
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 13, за винятком того, що як вихідні матеріали використали бензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилат (298мг, 1,20ммоль) і 2-хлор-5-метилпіримідин (приклад 144, стадія 1) (51мг, 0,40ммоль) без розчинника, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,10 (с, 2H, Pyr-H), 7,36-7,28 (м, 5H, Ar-H), 5,47 (ушир.т, J=4,98Гц, 1H, NH), 5,12 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,19 (ушир.с, 2H, CHN), 3,32 (д, J=6,22Гц, 2H, CH₂-N), 2,76 (ушир.с, 2H, CHN), 2,10 (с, 3H, CH₃), 1,82-1,63 (м, 3H, CHN, CH), 1,25-1,12 (м, 2H, CHN).

МС (M+1): 341,40.

Приклад 19:

4-Метилбензил-4-[(2-(метилсульфаніл)-4-піримідиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 13, за винятком того, що як вихідні матеріали використали 4-метилбензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилат (600мг, 2,29ммоль) і 4-хлор-2-метилтіопіримідин (386мг, 2,40ммоль), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

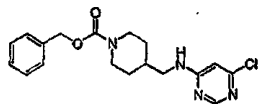
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,99 (bs, 1H, Pyr-H), 7,25 (д, J=8,69Гц, 2H, Ar-H), 7,17 (д, J=8,95Гц, 2H, Ar-H), 6,00 (д, J=5,94Гц, 1H, Pyr-H), 5,08 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,97 (bs, 1H, NH), 4,21 (ушир.с, 2H, CHN), 3,24 (ушир.с, 2H, CH₂-N), 2,75 (ушир.с, 2H, CHN),

2,48 (с, 3H, CH₃), 2,35 (с, 3H, CH₃), 1,82-1,65 (м, 3H, CHN, CH), 1,27-1,12 (м, 2H, CHN).

МС(М+1): 387,34.

Приклад 20:

Бензил-4-[[[(6-хлор-4-піримідиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат



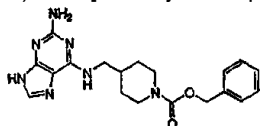
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 13, за винятком того, що як вихідні матеріали використали 4,6-дихлорпіримідин (1,26г, 8,45ммоль) замість 6-хлорпурину і додавали TEA (2,80мл, 20,13ммоль) в 10мл ДМФ. В результаті одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,32 (с, 1H, Pyg-H), 7,37-7,28 (м, 5H, Ar-H), 6,35 (с, 1H, Pyg-H), 5,72 (с, 1H, NH), 5,13 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,22 (ушир.с, 2H, CHN), 3,23 (ушир.с, 2H, CH₂-N), 2,78 (ушир.с, 2H, CHN), 1,85-1,66 (м, 3H, CHN, CH), 1,27-1,10 (м, 2H, CHN).

МС (М+1): 361,32.

Приклад 21:

Бензил-4-[[[(2-аміно-9H-пурин-6-іл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат



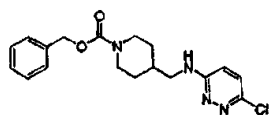
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 13, за винятком того, що як вихідні матеріали використали бензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилат (300мг, 1,21ммоль) і 4-аміно-6-хлорпурин (68мг, 0,40ммоль). В результаті одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,60 (с, 1H, пурин-Н), 7,38-7,28 (м, 5H, Ar-H), 6,01 (vbs, 1H, NH), 5,12 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,86 (vbs, 2H, NH₂), 4,19 (ушир.с, 2H, CHN), 3,48 (ушир.с, 2H, CH₂-N), 2,77 (ушир.с, 2H, CHN), 1,88-1,70 (м, 3H, CHN, CH), 1,30-1,13 (м, 2H, CHN).

МС(М+1): 382,31.

Приклад 22:

Бензил-4-[[[(6-хлор-3-піридазиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат



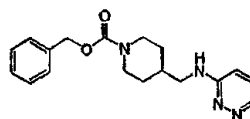
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 13, за винятком того, що як вихідні матеріали використали бензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилат (1,08г, 4,34ммоль) і 3,6-дихлорпіридазин (636мг, 4,34ммоль), з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,38-7,28 (м, 6H, Pyg-H, Ar-H), 7,15 (д, J=9,24Гц, 1H, Pyg-H), 5,12 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,89 (ушир.с, 1H, NH), 4,22 (ушир.с, 2H, CHN), 3,32 (ушир.с, 2H, CH₂-N), 2,78 (ушир.с, 2H, CHN), 1,96-1,82 (м, 1H, CH), 1,77 (ушир.д,

J=12,34Гц, 2H, CHN), 1,27-1,12 (м, 2H, CHN).

МС(М+1): 361,27.

Приклад 23:



Бензил-4-[(3-піридазиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат

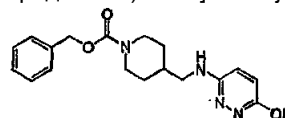
Бензил-4-[[[(6-хлор-3-піридазиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат (приклад 22) (400мг, 1,11ммоль) розчиняли в абсолютному етанолі. Потім додавали нікель Ренея (65мг, 1,11ммоль) і перемішували одержану реакційну суміш в атмосфері водню (1атм.) протягом 18год. Каталізатор фільтрували і концентрували фільтрат при зниженому тиску. Одержане прозоре масло очищали методом хроматографії на силікагелі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді прозорого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,54 (дд, J=4,48Гц, 1,28Гц, 1H, Pyg-H), 7,38-7,29 (м, 5H, Ar-H), 7,14 (дд, J=9,05Гц, 4,48Гц, 1H, Pyg-H), 6,61 (дд, J=8,96Гц, 1,28Гц, 1H, Pyg-H), 5,12 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,83 (ушир.с, 1H, NH), 4,22 (ушир.с, 2H, CHN), 3,33 (ушир.с, 2H, CH₂-N), 2,78 (ушир.с, 2H, CHN), 1,96-1,71 (м, 3H, CHN, CH), 1,27-1,12 (м, 2H, CHN).

МС (М+1): 327,25.

Приклад 24:

Бензил-4-[[[(6-гідрокси-3-піридазиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат



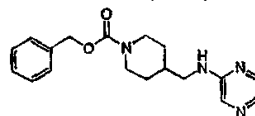
Бензил-4-[[[(6-хлор-3-піридазиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат (приклад 22) (37мг, 0,10ммоль) розчиняли в оцтовій кислоті (5мл) з ацетатом натрію (82мг, 1,00ммоль) і нагрівали до 100°C протягом 18год. Леткі компоненти видаляли при зниженому тиску і розподіляли залишок між насиченим розчином NaHCO₃ і етилацетатом. Органічні компоненти сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували при зниженому тиску з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді прозорого масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 10,78 (ушир.с, 1H, OH), 7,38-7,29 (м, 5H, Ar-H), 6,83 (д, J=10,01Гц, 1H, Pyg-H), 6,78 (д, J=9,77Гц, 1H, Pyg-H), 5,12 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,20 (ушир.с, 3H, CHN, NH), 3,11 (ушир.с, 2H, CH₂-N), 2,78 (ушир.с, 2H, CHN), 1,87-1,65 (м, 3H, CHN, CH), 1,23-1,13 (м, 2H, CHN).

МС (М+1): 343,34.

Приклад 25:

Бензиловий ефір 4-(піразин-2-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти



Бензил-4-форміл-1-піперидинкарбоксилат [P.E. Maligres, Tetrahedron, 53(32): 10983-10992 (1997)] (100мг, 0,40ммоль) і амінопіразин (46мг, 0,48ммоль) розчиняли в толуолі в атмосфері азоту

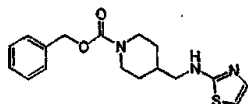
і нагрівали із зворотним холодильником в умовах Діна-Старка протягом 18 год. Леткі компоненти видаляли у вакуумі, залишок розчиняли в етанолі і обробляли невеликими порціями твердого NaBH_4 (76 мг, 2,00 ммоль). Реакційну суміш витримували при 20°C протягом 1 год., а потім гасили додаванням 2 н HCl . Реакційну суміш підлюговували додаванням 1 М NaOH і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні компоненти сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали методом ВЕРХ із оберненою фазою з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,08 (д, $J=1,01$ Гц, 1H, Pyg-H), 7,95 (дд, $J=3,29$ Гц, 1,37 Гц, 1H, Pyg-H), 7,71 (д, $J=3,29$ Гц, 1H, Pyg-H), 7,35-7,28 (м, 5H, Ar-H), 5,10 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4,18-4,14 (м, 2H, CHN), 3,27 (д, $J=2,14$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,83 (ушир.с, 2H, CHN), 1,88-1,65 (м, 3H, CHN, CH), 1,23-1,09 (м, 2H, CHN).

МС ($M+1$): 327,26.

Приклад 26:

Бензил-4-[(1,3-тіазол-2-іламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



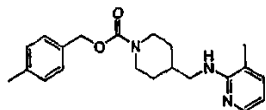
Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 25, за винятком того, що як вихідні матеріали використали бензил-4-форміл-1-піперидинкарбоксилат (300 мг, 1,21 ммоль) і 2-аміно-1,3-тіазол (133 мг, 1,33 ммоль) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,38-7,28 (м, 5H, Ar-H), 7,07 (д, $J=3,66$ Гц, 1H, тіазол-Н), 6,45 (д, $J=3,66$ Гц, 1H, тіазол-Н), 6,39 (ушир.с, 1H, NH), 5,12 (с, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4,20 (ушир.с, 2H, CHN), 3,15 (д, $J=6,58$ Гц, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,77 (ушир.с, 2H, CHN), 1,89-1,71 (м, 3H, CHN, CH), 1,26-1,10 (м, 2H, CHN).

МС ($M+1$): 332,34.

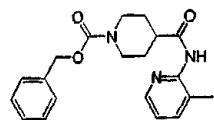
Приклад 27:

4-Метилбензил-4-[(3-метил-2-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат



Стадія 1:

Бензил-4-[(3-метил-2-піридиніл)аміно]карбоніл]-1-піперидинкарбоксилат

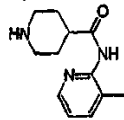


Бензил-4-[(3-метил-2-піридиніл)аміно]карбоніл]-1-піперидинкарбоксилат одержували, як описано в прикладі 1, за винятком того, що як вихідні матеріали використали 1-[(бензилокси)карбоніл]-4-піперидинкарбонову кислоту (5,00 г, 18,99 ммоль), 2-аміно-3-метилпіридин (2,16 г, 19,94 ммоль), EDC (4,37 г, 22,79 ммоль), HOAt (2,71 г, 19,94 ммоль) і ДМФ (3 мл). Бензил-4-[(3-метил-2-піридиніл)аміно]карбоніл]-1-

піперидинкарбоксилат виділяли у вигляді не зовсім білої твердої речовини і використали без подальшого очищення.

Стадія 2:

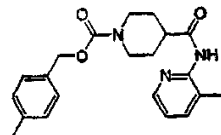
(3-Метилпіридин-2-іл)амід піперидин-4-карбонової кислоти



Бензил-4-[(3-метил-2-піридиніл)аміно]карбоніл]-1-піперидинкарбоксилат (5,45 г, 15,42 ммоль), описаний вище на стадії 1, суспендували в абсолютному етанолі (250 мл) і обробляли 10% паладієм на вугіллі (1,50 г) та інтенсивно перемішували протягом 18 год. в атмосфері водню (1 атм.). Каталізатор відфільтровувати і концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням (3-метилпіридин-2-іл)аміду піперидин-4-карбонової кислоти у вигляді жовтого масла.

Стадія 3:

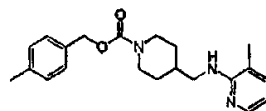
4-Метил бензиловий ефір 4-(3-метилпіридин-2-ілкарбамоіл)піперидин-1-карбонової кислоти



(3-Метилпіридин-2-іл)амід піперидин-4-карбонової кислоти (100 мг, 0,46 ммоль), описаний вище на стадії 2, і N-[4-(метилбензилокси)карбонілокси]сукцинімід (127 мг, 0,48 ммоль) об'єднували в ДМФ при кімнатній температурі та інтенсивно перемішували протягом 15 хв. Потім одержану реакційну суміш очищали методом препаративної ВЕРХ із оберненою фазою з одержанням 4-метилбензилового ефіру 4-(3-метилпіридин-2-ілкарбамоіл)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді прозорого масла.

Стадія 4:

4-Метилбензиловий ефір 4-[(3-метилпіридин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



4-Метил бензиловий ефір 4-(3-метилпіридин-2-ілкарбамоіл)-піперидин-1-карбонової кислоти (65 мг, 0,18 ммоль), описаний вище на стадії 3, обробляли 1 М $\text{BH}_3\text{-ТГФ}$ (1,80 ммоль, 1,80 мл, 1 М в ТГФ) протягом 10 хв. і витримували при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш гасили повільним додаванням 2 н HCl та інтенсивно перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш підлюговували додаванням насиченого розчину NaHCO_3 і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні компоненти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням білої піни, яку очищали методом хроматографії на силікагелі (елуюючи $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ від 99/10/1 до 95/5/0,5) з одержанням сполуки прикладу 27 у вигляді жовтого масла.

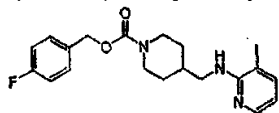
^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 8,00 (д, $J=2,47$ Гц, 1H, Pyg-H), 7,26-7,15 (м, 6H, Pyg-H, Ar-H), 6,88 (дд,

$J=7,03\text{Гц}$, $5,12\text{Гц}$, 1H , Pyr-H), $5,08$ (с, 2H , $\text{CH}_2\text{-Ar}$), $4,18$ (ушир.с, 2H , CHN), $3,39$ (ушир.с, 2H , $\text{CH}_2\text{-N}$), $2,78$ (ушир.с, 2H , CHN), $2,35$ (с, 3H , CH_3), $2,07$ (с, 3H , CH_3), $1,90\text{-}1,60$ (м, 3H , CHN, CH), $1,30\text{-}1,10$ (м, $4,16\text{Гц}$, 2H , CHN).

МС(M+1): 354,41.

Приклад 28:

4-Фторбензил-4-[(3-метил-2-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат



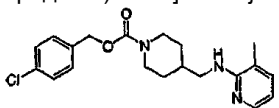
Сполуку піперидину (600мг, 2,74ммоль), описану на стадії 2 прикладу 27, обробляли відповідно до стадій 3 і 4 прикладу 27, за винятком того, що на стадії 3 замість N-[4-(метилбензилокси)карбонілокси]сукциніміду використали N-[4-(фторбензилокси)карбонілокси]сукцинімід (805мг, 3,01ммоль) з одержанням 4-фторбензил-4-[(3-метил-2-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилату у вигляді прозорого масла.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,99 (д, $J=4,29\text{Гц}$, 1H , Pyr-H), 7,34-7,31 (м, 2H , Ar-H), 7,20-7,18 (м, 1H , Pyr-H), 7,05-7,00 (м, 1H , Pyr-H), 6,50 (дд, $J=7,13\text{Гц}$, $5,12\text{Гц}$, 2H , Ar-H), 5,08 (с, 2H , $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4,22 (ушир.с, 3H , CHN, NH), 3,38 (ушир.с, 2H , $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,77 (ушир.с, 2H , CHN), 2,06 (с, 3H , CH_3), 1,84-1,77 (м, 3H , CHN, CH), 1,26-1,12 (м, 2H CHN).

МС(M+1): 358,35.

Приклад 29:

4-Хлорбензил-4-[(3-метил-2-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилат



Сполуку піперидину (600мг, 2,74ммоль), описану на стадії 2 прикладу 27, обробляли відповідно до стадій 3 і 4 прикладу 27, за винятком того, що на стадії 3 замість N-[4-(метилбензилокси)карбонілокси]сукциніміду використали N-[4-(хлорбензилокси)карбонілокси]сукцинімід (855мг, 3,01ммоль) з одержанням 4-хлорбензил-4-[(3-метил-2-піридиніл)аміно]метил]-1-піперидинкарбоксилату у вигляді прозорого масла.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,99 (дд, $J=4,90\text{Гц}$, $1,23\text{Гц}$, 1H , Pyr-H), 7,32-7,27 (м, 4H , Ar-H), 7,20-7,18 (м, 1H , Pyr-H), 6,50 (дд, $J=7,18\text{Гц}$, $5,08\text{Гц}$, 1H , Pyr-H), 5,08 (с, 2H , $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 4,20 (ушир.с, 3H , CHN, NH), 3,38 (ушир.с, 2H , $\text{CH}_2\text{-N}$), 2,78 (ушир.с, 2H , CHN), 2,06 (с, 3H , CH_3), 1,90-1,72 (м, 3H , CHN, CH), 1,26-1,12 (м, 2H CHN).

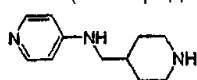
МС(M+1): 374,31.

Приклад 30:

3-Фторбензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат

Стадія 1:

N-(4-піперидинілметил)-4-піридинамін

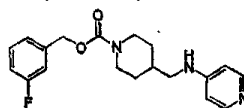


Бензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-

піперидинкарбоксилат (приклад 1) (7г, 21ммоль) розчиняли в абсолютному етанолі (150мл) з 10% паладієм на вугіллі (700мг) і перемішували в атмосфері водню (1атм.) протягом 2год. Каталізатор відфільтровувати і концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням N-(4-піперидинілметил)-4-піридинаміну у вигляді прозорого масла, яке використали без подальшого очищення.

Стадія 2:

3-Фторбензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



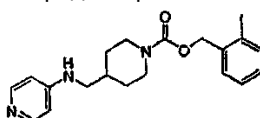
3-Фторбензиловий спирт (30мг, 0,24ммоль) обробляли трифосгеном (24мг, 0,08ммоль) і N-(4-піперидинілметил)-4-піридинаміном (50мг, 0,26ммоль) і витримували при 40°C протягом 45хв. Одержану реакційну суміш розподіляли між 0,5M NaOH і етилацетатом. Органічні компоненти розділяли, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержане масло очищали методом препаративної ВЕРХ з одержанням ТФО-солі сполуки прикладу 30 у вигляді жовтого масла.

МС (M+1): 344,36.

Сполуки наступних прикладів 32-36 одержували, як описано вище для сполуки прикладу 30, але замінюючи 3-фторбензиловий спирт відповідним спиртом.

Приклад 31:

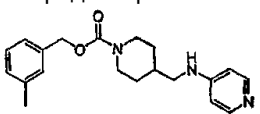
2-Метилбензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



МС (M+1): 340,38.

Приклад 32:

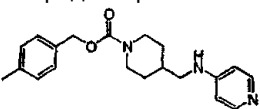
3-Метилбензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



МС (M+1): 340,39.

Приклад 33:

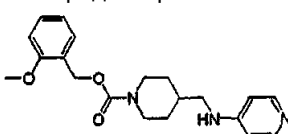
4-Метилбензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



МС (M+1): 340,29.

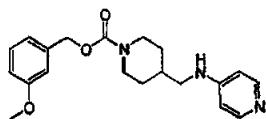
Приклад 34:

2-Метоксибензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



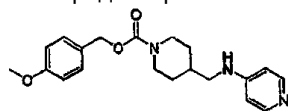
МС(M+1): 356,37.

Приклад 35:
3-Метоксибензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



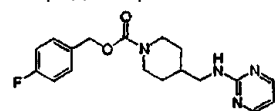
МС (M+1): 356,37.

Приклад 36:
4-Метоксибензил-4-[(4-піридиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



МС (M+1): 356,36.

Приклад 37:
4-Фторбензил-4-[(2-піримідиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат

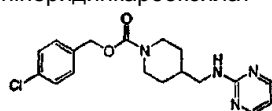


Бензил-4-[(2-піримідиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат (приклад 16) гідрували, як описано на стадії 1 прикладу 30. Обробляли N-[4-(фторбензилокси)карбонілокси]сукцинімідом, як описано на стадії 3 прикладу 27, з одержанням 4-фторбензил-4-[(2-піримідиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилату.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,26 (д, J=4,89Гц, 2H, Pyg-H), 7,35-7,27 (м, 2H, Ar-H), 7,05-7,01 (м, 2H, Ar-H), 6,53 (т, J=4,76Гц, 1H, Pyg-H), 5,45 (ушир.т, J=5,73Гц, 1H, NH), 5,08 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,20 (ушир.д, J=27,6Гц, 2H, CHN), 3,32 (т, J=6,22Гц, 2H, CH₂-N), 2,77 (ушир.с, 2H, CHN), 1,83-1,75 (м, 3H, CHN, CH), 1,26-1,15(м, 2H CHN).

МС (M+1): 345,35.

Приклад 38:
4-Хлорбензил-4-[(2-піримідиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 37, але замінюючи N-[4-(фторбензилокси)карбонілокси]сукцинімід N-[4-(хлорбензилокси)карбонілокси]сукцинімідом.

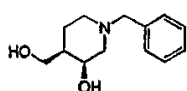
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,25 (д, J=4,75Гц, 2H, Pyg-H), 7,33-7,27 (м, 4H, Ar-H), 6,51 (т, J=4,84Гц, 1H, Pyg-H), 5,77 (ушир.с, 1H, NH), 5,08 (с, 2H, CH₂-Ar), 4,18 (ушир.с, 2H, CHN), 3,32 (ушир.т, J=6,12Гц, 2H, CH₂-N), 2,77 (ушир.с, 2H, CHN), 1,84-1,75 (м, 3H, CHN, CH), 1,26-1,12 (м, 2H CHN).

МС (M+1): 361,32.

Приклад 39:
Бензиловий ефір (цис)-3-гідрокси-4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

1-Бензил-4-гідроксиметилпіпешдин-3-ол

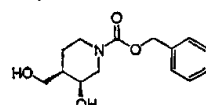


Боргідрид натрію (40г) додавали порціями до розчину, що перемішується, Н-бензил-3-оксопіперидин-4-карбоксилатгідрохлориду (23,6г, 90ммоль) в метанолі (500мл) протягом 2год. Повільно додавали воду (300мл), перемішували суміш протягом 15хв. і потім випаровували органічні компоненти. Залишок тричі розподіляли між ДХМ і водою, об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням 1-бензил-4-гідроксиметилпіперидин-3-олу у вигляді суміші цис/трансізомерів, які використали на наступній стадії без подальшого очищення.

МС (M+1): 222.

Стадія 2:

Бензиловий ефір 3-гідрокси-4-гідроксиметилпіперидин-1-карбонової кислоти

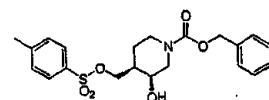


Розчин 1-бензил-4-гідроксиметилпіперидин-3-олу (13,5г), описаного вище на стадії 1, в метанолі (450мл) гідрували при тиску (50psi) над 20% гідроксидом паладію на вугіллі (10г) протягом 48год. трьома порціями. Об'єднані реакційні суміші фільтрували і упарювали фільтрат з одержанням масла. Масло розчиняли у воді (100мл) і діоксані (100мл), охолоджували до 5°C і повільно додавали бензилхлороформат (7,8мл) з додаванням 1M NaOH для підтримки pH=10-11. Через 30хв. видаляли охолоджуючу баню і перемішували реакційну суміш протягом 30хв. Реакційну суміш концентрували для видалення діоксану і тричі екстрагували залишок EtOAc. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням суміші цис/трансізомерів бензилового ефіру 3-гідрокси-4-гідроксиметилпіперидин-1-карбонової кислоти. Очищали методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи від 80% EtOAc гексан до 5% MeOH EtOAc) з одержанням цисізомеру з великим значенням R_f (головний продукт) і трансізомеру з меншим значенням R_f (мінорний продукт).

МС (M+1): 266.

Стадія 3:

Бензиловий ефір (цис)-3-гідрокси-4-(толуол-4-сульфонілоксиметил)піперидин-1-карбонової кислоти

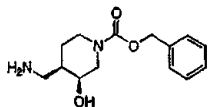


Розчин бензилового ефіру (цис)-3-гідрокси-4-гідроксиметилпіперидин-1-карбонової кислоти (7,65г), описаного вище на стадії 2, в хлороформі (200мл) обробляли піридином (2,6мл) і 4-толуолсульфонілхлоридом (6,05г) і нагрівали реакційну суміш до 60°C протягом 18год. До охолодженої реакційної суміші додатково додавали піридин (0,85мл) і 4-толуолсульфоніл-хлорид (2,0г) і продовжували нагрівання протягом ще 24год. Одержану реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і промивали 10% водним розчином лимонної кислоти і водою, сушили над без-

водним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням після очищення методом колонкової флеш-хроматографії бензилового ефіру (цис)-3-гідрокси-4-(толуол-4-сульфоніл оксиметил)піперидин-1-карбонової кислоти.

Стадія 4:

Бензиловий ефір (цис)-4-амінометил-3-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти

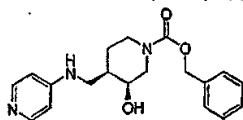


Розчин тозилату (6,80г), описаного вище на стадії 3, розчиняли в ДМФ (50мл) і обробляли азидом натрію (3,16г). Потім реакційну суміш нагрівали до 50°C протягом 48год., охолоджували до кімнатної температури і розподіляли між розбавленим водним розчином бікарбонату натрію і EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням азиду (5,23г), який розчиняли в ТГФ (50мл) і обробляли трифенілфосфіном (14,07г) і водою (3,25мл). Реакційну суміш перемішували протягом 18год. при кімнатній температурі, випаровували леткі компоненти і очищали залишок методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи від ДХМ до ДХМ/MeOH/MH₄OH 80/20/2) з одержанням бензилового ефіру (цис)-4-амінометил-3-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти у вигляді масла.

МС (M+1): 265.

Стадія 5:

Бензиловий ефір (цис)-3-гідрокси-4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти



Суміш бензилового ефіру (цис)-4-амінометил-3-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (245мг), описаного вище на стадії 4, 4-хлорпіридину (105мг) і ізопропанолу (0,4мл) нагрівали до 120°C в герметичній пляшечці протягом 24год., охолоджували до кімнатної температури і випаровували розчинники. Одержану неочищену суміш очищали методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи від ДХМ до ДХМ/MeOH/NH₄OH 80/20/2) з одержанням неочищеного бензилового ефіру (цис)-3-гідрокси-4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти. Даний продукт очищали методом препаративною колонковою ВЕРХ із оберненою фазою (елюючи градієнтом від H₂O/MeCN 95/5 до 100% MeCN, що містять 0,1% ТФО). Після упарювання одержували масло, яке розподіляли між ДХМ і водним розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням білої твердої речовини.

МС (M+1): 342.

Приклад 40:

Бензиловий ефір (-)-(цис)-3-гідрокси-4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти і (+)-(цис)-3-гідрокси-4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти

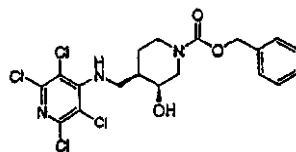
Енантіомери бензилового ефіру (цис)-3-гідрокси-4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти розділяли методом препаративної ВЕРХ на колонці Chiralpak® AD, елюючи (0,1% діетиламіном в гексані)/ізопропанолом 70/30 з одержанням (-)-енантіомера, що виходить раніше, і (+)-енантіомера, що виходить пізніше.

Приклад 41:

4-Метилбензиловий ефір (цис)-3-гідрокси-4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

Бензиловий ефір 3-гідрокси-4-[(2,3,5,6-тетрахлорпіридин-4-іл-аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

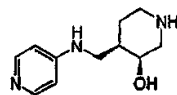


2,3,5,6-Тетрахлор-4-нітропіридин [S.M. Roberts et al., J. Chem. Soc. C, 2844-2848 (1968) (1,7г, 6,5ммоль) додавали до розчину бензилового ефіру (цис)-4-амінометил-3-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (1,71г, 6,49ммоль) і N-метилморфоліну (0,785мл, 7,15ммоль) в ТГФ (50мл) при кімнатній температурі. Одержану реакційну суміш перемішували протягом 18год. при кімнатній температурі, потім розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням неочищеного продукту, який очищали методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи 20-80% EtOAc в гексані) з одержанням бензилового ефіру 3-гідрокси-4-[(2,3,5,6-тетрахлорпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС (M+1): 478.

Стадія 2:

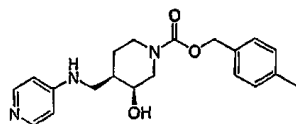
4-(Піридин-4-іламінометил)піперидин-3-ол



Суспензію бензилового ефіру 3-гідрокси-4-[(2,3,5,6-тетрахлорпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (1,64г), описаного вище на стадії 1, і карбонату калію (6г) в етанолі (200мл) гідрували при тиску (60psi) над 1г 10% паладію на вугіллі протягом 5год. Реакційну суміш фільтрували і добре промивали тверді речовини етанолом. Фільтрат упарювали, розчиняли в 40% MeOH ДХМ і фільтрували знов. Фільтрат упарювали з одержанням неочищеного 4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-3-олу, що використовується на наступній стадії без подальшого очищення.

Стадія 3:

4-Метилбензиловий ефір (цис)-3-гідрокси-4-(піридин-4-іламіно-метил)піперидин-1-карбонової кислоти

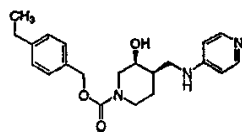


Суспензію 4-((піридин-4-іламінометил)піперидин-3-олу (0,076г, 0,367ммоль), описаного вище на стадії 2, в ДМФ (1,5мл) обробляли 4-метилбензиловим ефіром 2,5-діокспіролідін-1-ілового ефіру вугільної кислоти (0,097г, 0,37ммоль) (проміжний продукт 1a) і перемішували одержану реакційну суміш при кімнатній температурі протягом 5хв. Потім суміш розподіляли між розбавленим розчином карбонату натрію і EtOAc. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням неочищеного продукту. Проводили очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи від ДХМ до ДХМ/MeOH/NH₄OH 80/20/2) з одержанням 4-метилбензилового ефіру (цис)-3-гідрокси-4-((піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти).

МС(M+1):356.

Приклад 42:

4-Етилбензиловий ефір (цис)-3-гідрокси-4-((піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти

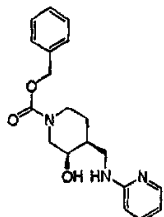


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано на стадії 3 прикладу 41, але замінюючи 4-метилбензиловий ефір 2,5-діокспіролідін-1-ілового ефіру вугільної кислоти 4-етилбензиловим ефіром 2,5-діокспіролідін-1-ілового ефіру вугільної кислоти (проміжний продукт 1d).

МС (M+1): 370.

Приклад 43:

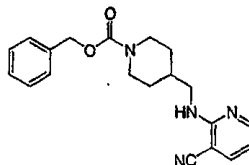
Бензиловий ефір (цис)-3-гідрокси-4-((піридин-2-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти



Суміш бензилового ефіру (цис)-4-амінометил-3-гідроксипіперидин-1-карбонової кислоти (0,1г, 378ммоль) і 2-фторпіридину (0,25мл) нагрівали до 120°C протягом 24 год. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням неочищеного бензилового ефіру (цис)-3-гідрокси-4-((піридин-2-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти, який очищали методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи від 50% EtOAc в гексані до 5% MeOH EtOAc).

МС (M+1): 342.

Приклад 44:
Бензиловий ефір 4-[(3-ціанопіридин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

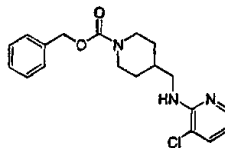


Суміш бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (Приклад 13, стадія 1) (1г, 4,03ммоль) і 3-ціанопіридину (0,25г) нагрівали до 100°C протягом 30хв. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і цитратним буфером (pH=5,2). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням твердої речовини, яку перемішували з 5мл ефіру і 0,5мл EtOAc протягом 1 год. і фільтрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини.

МС(M+1):351.

Приклад 45:

Бензиловий ефір 4-[(3-хлорпіридин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

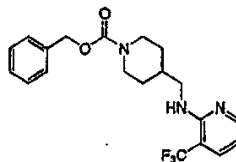


Суміш бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (Приклад 13, стадія 1) (1г, 4,03ммоль) і 2,3-дихлорпіридину (0,25г) нагрівали до 100°C протягом 12год. Реакційну суміш охолоджували і розподіляли між EtOAc і цитратним буфером (pH=5,2). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням неочищеного продукту. Проводили очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи 5-50% EtOAc в гексані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС (M+1): 360.

Приклад 46:

Бензиловий ефір 4-[(3-трифторметилпіридин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



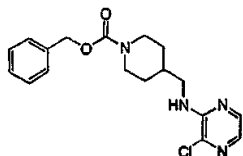
Суміш бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (приклад 13, стадія 1) (1г, 4,03ммоль) і 2-хлор-3-трифторметилпіридину (0,25г) нагрівали до 100°C протягом 12год. Реакційну суміш охолоджували і розподіляли між EtOAc і цитратним буфером (pH=5,2). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням неочищеного продукту. Проводили очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи 5-50% EtOAc в гексані) з одержанням вказаної в заголовку спо-

луки.

МС (М+1): 394.

Приклад 47:

Бензиловий ефір 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Суміш бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (приклад 13, стадія 1) (1,25г, 5,04ммоль) і 2,3-дихлорпіразину (0,25г) нагрівали до 100°C протягом 1год. Реакційну суміш охолоджували і розподіляли між EtOAc і нітратним буфером (pH=5,2). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням неочищеного продукту. Проводили очищення методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи 5-50% EtOAc в гексані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

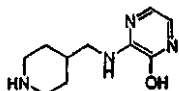
МС(М+1):361.

Приклад 48:

Бензиловий ефір 4-[(3-гідроксипіразин-2-іламіно)метил] піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

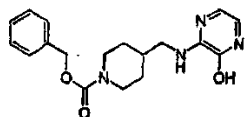
3-[(Піперидин-4-ілметил)аміно]піразин-2-ол



Бензиловий ефір 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 47) (2,21г, 6,12ммоль) і 3М НСІ (200мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 18год., охолоджували до кімнатної температури і випаровували леткі компоненти. Одержували азеотропну суміш залишку з етанолом (3×100мл), потім перемішували з 50мл ефіру протягом 1год., фільтрували і упарювали тверду речовину з одержанням кремової твердої речовини.

Стадія 2:

Бензиловий ефір 4-[(3-гідроксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину 3-[(піперидин-4-ілметил)аміно]піразин-2-олу (0,287г, 1,021ммоль), описаного вище на стадії 1, в ДМФ (5мл) додавали триетиламін (0,356мл, 2,55ммоль), а потім N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімід (0,305г, 1,23ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15хв., потім розподіляли між EtOAc і водою. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і очищали неочищений продукт методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи від 50% EtOAc в гексані до 5% MeOH EtOAc) з одержанням масла, яке затвердівало при зберіганні.

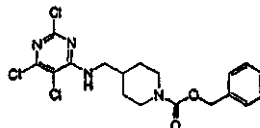
МС (М+1): 343,24.

Приклад 49:

Бензиловий ефір 4-[(5-хлорпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

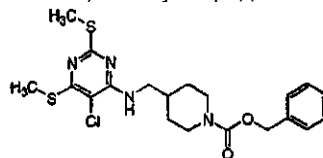
Бензиловий ефір 4-[(2,5,6-трихлорпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (приклад 13, стадія 1) і N,N-діізопропілетиламіну (2,6г, 20ммоль) в ТГФ (40мл) при -78°C додавали розчин тетрахлорпіримідину (4,4г, 20ммоль). Видаляли охолоджуючу баню і перемішували розчин протягом 45хв. Розчин концентрували і очищали шляхом фільтрації через шар силікагелю з використанням ефіру.

Стадія 2:

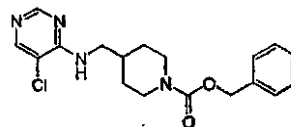
Бензиловий ефір 4-[(5-хлор-2,6-біс-метилсульфанілпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



До бензиловому ефіру 4-[(2,5,6-трихлорпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (1г, 2,33ммоль) в ДМФ додавали тіометоксид натрію (0,4г, 5,8ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом 2год. і загашували додаванням водного розчину хлориду амонію. Продукт екстрагували етилацетатом, сушили (Na₂SO₄), концентрували і очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи ефіром/гексанами).

Стадія 3:

Бензиловий ефір 4-[(5-хлорпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Бензиловий ефір 4-[(5-хлор-2,6-біс-метилсульфанілпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (1,0г, 2,2ммоль) суспендували в етанолі (15мл), додавали етилацетат для одержання гомогенного розчину і надлишок нікелю Ренея. Одержану реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додатково додавали нікель Ренея і нагрівали реакційну суміш до 80°C протягом 3год. Суміш фільтрували і декілька разів промивали тверді речовини гарячим етанолом/етилацетатом. Органічні компоненти концентрували і очищали одержаний залишок методом хроматографії на силікагелі (елюючи ізопропанолом/метиленхлоридом). Продукт розчиняли в ефірі і обробляли ефірним НСІ (2,2ммоль) з одержанням гідрохлоридної солі, яку збирали шляхом фільтрації. Одержану гідрохлоридну сіль бензилового ефіру 4-[(5-хлорпіримідин-4-

іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти збирали шляхом фільтрації у вигляді безбарвної твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 8,67 (с, 1H, піримідин), 8,45 (с, 1H, піримідин), 7,32 (м, 5H, Ar), 5,10 (с, 2H, СНН), 4,15 (д, J=13,0Гц, 2H, СНН), 3,58 (д, J=7,2Гц, 2H, СНН), 2,83 (м, 2H, СНН), 1,97 (м, 1H, CH), 1,74 (д, J=12,0Гц, 2H, СНН).

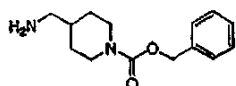
МС(M+1): 361,3.

Приклад 50:

Бензиловий ефір 4-[(2-гідроксиметилпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

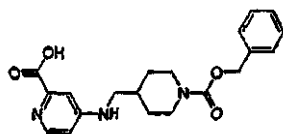
Бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат



4-Амінометилпіперидин (40г, 350ммоль) і бензальдегід (37,4мл, 368ммоль) в толуолі (600мл) нагрівали із зворотним холодильником в умовах Діна-Старка протягом 2год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 500мл дихлорметану. Розчин охолоджували до 5°C і обробляли N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімідом (91,7г, 368ммоль). Через 10хв. видаляли охолоджуючу баню і перемішували реакційну суміш протягом 1 год. Розчинники випаровували і перемішували залишок з 400мл ТГФ і 400мл 2М НСІ протягом 1год. Для видалення органічних компонентів суміш концентрували і екстрагували ефіром (3×300мл). Доводили значення водної фази до рН=14 додаванням 50% NaOH і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату.

Стадія 2:

4-[(1-Бензилоксикарбонілпіперидин-4-ілметил)аміно]піридин-2-карбонова кислота



До розчину 4-хлорпіколінової кислоти (0,8г, 0,0051моль) в ДМСО (4мл) додавали бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат (2,5г, 0,010моль) і нагрівали суміш до 140°C протягом 18год. Реакційну суміш охолоджували і розбавляли 10% розчином бікарбонату натрію (100мл) і промивали ефіром (2×25мл). Водний екстракт промивали дихлорметаном (3×50мл), екстракт сушили над сульфатом натрію і концентрували до стану масла (2,4г). Масло очищали методом хроматографії на силікагелі (елююючи дихлорметаном/метанолом/оцтовою кислотою/водою 90/10/1/1) з одержанням 4-[(1-бензилоксикарбонілпіперидин-4-ілметил)аміно]піридин-2-карбонової кислоти.

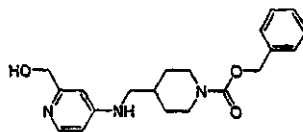
¹H ЯМР 400МГц (6, DMSO) δ: 8,98 (с, 1H); 8,2-8,0 (м, 1H); 7,6-7,2 (м, 5H); 7,01(ушир.с, 1H); 5,08 (с, 2H); 4,02 (ушир.д, 2H); 2,80 (ушир.с, 2H); 1,8-1,6

(м, 3H); 1,3-1,1 (м, 2H).

МС(M+1): 370.

Стадія 3:

Бензиловий ефір 4-[(2-гідроксиметилпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину (температура 0°C) 4-[(1-бензилоксикарбонілпіперидин-4-ілметил)аміно]піридин-2-карбонової кислоти (0,59г, 0,0016моль) в ТГФ (2мл) в атмосфері азоту додавали розчин 1М борану-тетрагідрофурану (6мл) і залишали суміш перемішуватись при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, загашували додаванням 1н НСІ (10мл), концентрували і розбавляли 10% водним розчином бікарбонату натрію. Проводили екстракцію дихлорметаном (2×50мл) і після концентрування органічного шару одержували 540мг неочищеного матеріалу. Проводили хроматографічне очищення (елююючи дихлорметаном/метанолом/гідроксидом амонію 90/10/2) і після кристалізації з діетилового ефіру одержували бензиловий ефір 4-[(2-гідроксиметилпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,13 (д, 1H, J=6,8Гц); 7,5-7,1 (м, 5H); 6,35 (м, 2H); 5,12(с, 2H); 4,61 (с, 2H); 4,20 (ушир.м, 3H); 3,08 (м, 2H); 2,78(м, 2H) 1,8-1,6 (м, 3H); 1,3-1,1 (м, 2H).

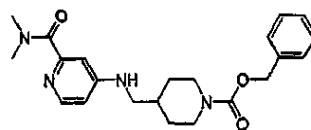
МС(M+1): 356.

Приклад 51:

Бензиловий ефір 4-[(2-диметиламінометилпіридин-4-іламіно)метил] піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

Бензиловий ефір 4-[(2-диметилкарбамоїлпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



До суміші 4-[(1-бензилоксикарбонілпіперидин-4-ілметил)аміно]піридин-2-карбонової кислоти (приклад 50, стадія 2) (50мг, 0,000135моль), 1-гідроксибензотіазолгідрату (31мг, 0,0002моль), 2,0М диметиламіну/ТГФ (0,100мл, 0,0002моль) і триетиламіну (0,048мл, 0,0002моль) в ДМФ (2мл) додавали

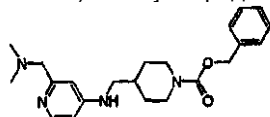
1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідгідрохлорид (39мг, 0,0002моль) і залишали суміш перемішуватись при кімнатній температурі протягом 7 діб. Суміш гасили додаванням у воду (10мл) і екстрагували етилацетатом (20мл). Екстракт промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (10мл), насиченим сольовим розчином (5мл), сушили над сульфатом натрію і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі і очищали залишок методом хроматографії із оберненою фазою (С-18, елююючи ацетонітрилом/0,1% трифтороцтовою кислотою у воді), з одержанням бензинового ефіру 4-[(2-

диметилкарбамоїлпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді його трифторацетатної солі.

МС(M+1): 397.

Стадія 2:

Бензиловий ефір 4-[(2-диметиламінометилпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



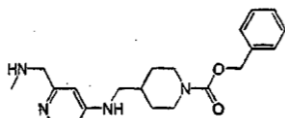
До бензилового ефіру 4-[(2-диметилкарбамоїлпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (28мг, 0,05ммоль) додавали розчин 1,0М борану-тетрагідрофурану (2мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24год. Реакційну суміш гасили додаванням 1н НСl (2мл) і концентрували у вакуумі до стану масла. Після очищення методом хроматографії із оберненою фазою (С-18, елюючи ацетонітрилом/0,1% трифтороцтовою кислотою у воді) і концентрування у вакуумі одержували сполуки прикладу 51.

¹Н ЯМР (400МГц, CD₃OD): δ 8,10 (м, 1Н); 7,4-7,2 (м, 5Н); 7,2-6,8 (м, 2Н); 5,12(с, 2Н); 4,41 (с, 2Н); 4,18 (м, 2Н); 3,30 (м, 2Н); 2,78 (м, 2Н) 1,8-1,6 (м, 3Н); 1,3-1,1(м,2Н).

МС(M+1):383.

Приклад 52:

Бензиловий ефір 4-[(2-метиламінометилпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

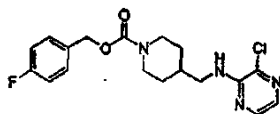


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним в прикладі 51, але замінюючи диметиламін метиламіном на стадії 1.

МС(M+1):369.

Приклад 53:

4-Фторбензиловий ефір 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



До 2,3-дихлорпіразину (0,160г, 0,00107ммоль) додавали 4-фторбензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат (проміжний продукт 2с) (0,86г, 0,00322ммоль) і нагрівали реакційну суміш в атмосфері азоту при 110°C протягом 30хв. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли етилацетатом (50мл) і промивали 10% водним розчином цитрату натрію (рН=5,2, 3×30мл) і 10% водним розчином бікарбонату натрію (30мл). Етилацетатний екстракт сушили над сульфатом натрію, фільтрували через шар силікагелю і концентрували до стану масла. Після кристалізації з ефіру/гексану одержували 4-фторбензиловий ефір 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

¹Н ЯМР (400МГц DMSO-d₆) δ: 7,99 (д, 1Н, J=2,7Гц); 7,52 (д, 1Н, J=2,7Гц); 7,41 (д, 1Н,

J=5,7Гц); 7,39 (д, 1Н, J=5,7Гц); 7,19 (м, 2Н); 7,16 (м, 1Н); 5,03 (с, 2Н); 3,97 (м, 2Н); 3,25 (м, 2Н); 2,75 (м, 2Н); 1,9 (м, 1Н); 1,7 (м, 2Н); 1,1-0,9 (м, 2Н).

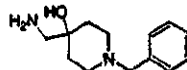
МС(M+1): 379.

Приклад 54:

Трифторацетатна сіль бензилового ефіру 4-гідрокси-4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

4-Амінометил-1-бензилпіперидин-4-ол

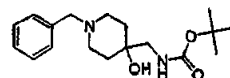


Суміш 1-бензил-4-гідроксипіперидин-4-карбонітрилу (5,00г, 19,78ммоль) і ВН₃-ТГФ (59,35ммоль, 59,35мл, 1М в ТГФ) нагрівали при 80°C протягом 1год. Потім реакційну суміш, охолоджену до 0°C і погашену додаванням концентрованої НСl (20мл), перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год. Реакційну суміш підлугувували додаванням 10н NaOH до рН=8 і екстрагували етилацетатом (3×100мл). Об'єднані екстракти промивали водою (50мл), насиченим сольовим розчином (30мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням 4-амінометил-1-бензилпіперидин-4-олу.

МС(M+1):221,31.

Стадія 2:

4-ВОС-амінометил-1-бензилпіперидин-4-ол

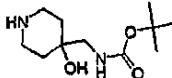


До охолодженого (0°C) розчину, що перемішується, 4-амінометил-1-бензилпіперидин-4-олу (4,00г, 18,16ммоль) в безводному CH₂Cl₂ (40мл), в атмосфері азоту повільно додавали ВОС₂О (4,36г, 19,97ммоль), розчинений в безводному CH₂Cl₂ (5мл). Видаляли крижану баню і залишали реакційну суміш нагріватись до кімнатної температури протягом 1год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи (10% NH₄OH в MeOH)/CH₂Cl₂ 1-10/99-90) з одержанням 4-ВОС-амінометил-1-бензилпіперидин-4-олу.

МС(M+1):321,41.

Стадія 3:

4-ВОС-амінометилпіперидин-4-ол

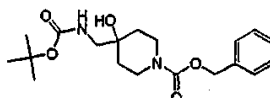


Суміш 4-ВОС-амінометил-1-бензилпіперидин-4-олу (0,50г, 1,56ммоль), Pd(OH)₂ (20% на вугіллі, 0,05г) в абсолютному етанолі (15мл) перемішували струшуванням в атмосфері водню (60psi) протягом 3год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з одержанням 4-ВОС-амінометилпіперидин-4-олу.

МС(M+1):231,28.

Стадія 4:

4-ВОС-амінометил-1-СВ7-піперидин-4-ол



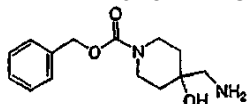
До охолодженого (0°C) розчину, що перемішу-

ється, 4-ВОС-амінометилпіперидин-4-олу (0,35г, 1,52ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (5мл) в атмосфері азоту повільно додавали CBZ-Cl (0,24мл, 1,67ммоль), потім триетиламін (0,42мл, 3,04ммоль). Видаляли крижану баню, реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{IPA}$ /гексаном 10/1-20/89-10) з одержанням 4-ВОС-амінометил-1-CBZ-піперидин-4-олу.

МС(M+1):365,39.

Стадія 5:

4-Амінометил-1-CB2-піперидин-4-ол

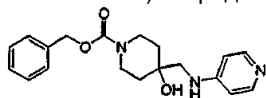


До розчину, що перемішується, 4-ВОС-амінометил-1-CBZ-піперидин-4-олу (0,50г, 1,37ммоль) в безводному CH_2Cl_2 (3мл) повільно додавали трифтороцтову кислоту (3мл). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20хв., а потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в етилацетаті (100мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (20мл), водою (20мл), насиченим сольовим розчином (10мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням 4-амінометил-1-CBZ-піперидин-4-олу.

МС(M+1):265,32.

Стадія 6:

Сіль трифтороцтової кислоти і бензилового ефіру 4-гідрокси-4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти

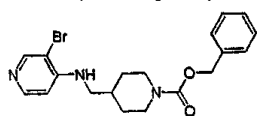


Розчин 4-амінометил-1-CBZ-піперидин-4-олу (0,10г, 0,38ммоль), 4-бромпіридину (0,06г, 0,38ммоль) в IPA (2мл) нагрівали при 100°C в герметичній реакційній трубці протягом 7год. Охолоджену до кімнатної температури реакційну суміш розбавляли етилацетатом (100мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (20мл), водою (20мл), насиченим сольовим розчином (10мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії із оберненою фазою з одержанням бензилового ефіру 4-гідрокси-4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

МС(M+1):342,35.

Приклад 55:

Бензиловий ефір 4-[(3-бромпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



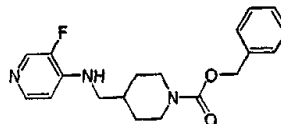
Суміш бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (приклад 13, стадія 1, 0,20г, 0,81ммоль) і 3,4-дибромпіридину (Chem. Abstracts, 58: 5627) (0,19г, 0,81ммоль) в IPA (0,5мл) нагрівали при 100°C в герметичній реакційній трубці про-

тягом 7год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи ДХМЛРА/гексаном) з одержанням бензилового ефіру 4-[(3-бромпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(M+1):405,27.

Приклад 56:

Сіль трифтороцтової кислоти і бензилового ефіру 4-[(3-фторпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

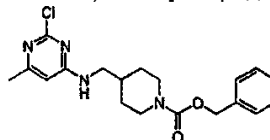


Суміш бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (приклад 13, стадія 1, 0,20г, 0,81ммоль), 3-фтор-4-йодопіридину (Tetrahedron, 49: 49-64 (1993)) (0,18г, 0,81ммоль) в IPA (0,1мл) нагрівали при 100°C в герметичній реакційній трубці протягом 100год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії із оберненою фазою з одержанням бензилового ефіру 4-[(3-фторпіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді солі трифтороцтової кислоти.

МС(M+1):344,36.

Приклад 57:

Бензиловий ефір 4-[(2-хлор-6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину, що перемішується, 2,4-дихлор-6-метилпіримідину (3,61г, 22,15ммоль), триетиламіну (7,02мл, 50,34ммоль) в ДМФ (15мл) повільно додавали бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат (приклад 13, стадія 1, 5,00г, 20,13ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год., потім розбавляли етилацетатом (400мл), промивали водою (3×30мл), насиченим сольовим розчином (30мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи 20-80% етилацетатом в гексані) з одержанням бензилового ефіру 4-[(2-хлор-6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

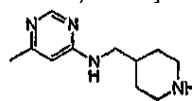
МС(M+1):375,36.

Приклад 58:

Бензиловий ефір 4-[(6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

4-[(6-Метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин



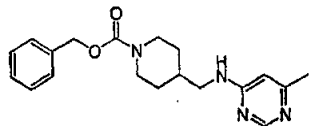
Суміш бензилового ефіру 4-[(2-хлор-6-метилпіримідин-4-іл-аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 57, 0,50г, 1,33ммоль) і Pd/C (10%, 0,05г) в абсолютному етанолі (15мл) інтенсивно перемішували в атмосфері водню

(1атм.) протягом 6год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з одержанням 4-[(6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидину.

МС(M+1):207,30.

Стадія 2:

Бензиловий ефір 4-[(6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

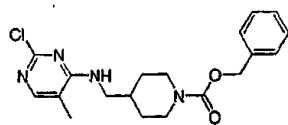


До розчину, що перемішується, 4-[(6-метилпіримідин-4-іламіно)-метил] піперидину (0,15г, 0,73ммоль) в ДМФ (1мл) додавали 2,5-діоксопіролідин-1-іловий ефір бензинового ефіру вугільної кислоти (0,18г, 0,73ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи ДХМ/MeOH/NH₄OH 90/10/1) з одержанням бензинового ефіру 4-[(6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(M+1):341,37.

Приклад 59:

Бензиловий ефір 4-[(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину, що перемішується, 2,4-дихлор-5-метилпіримідину (3,61г, 22,15ммоль), триетиламіну (7,02мл, 50,34ммоль) в ДМФ (15мл) повільно додавали бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат (приклад 13, стадія 1, 5,00г, 20,13ммоль).

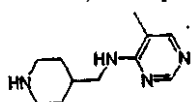
Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2год., а потім розбавляли етилацетатом (400мл), промивали водою (3×30мл), насиченим сольовим розчином (30мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували.

Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи 20-80% етилацетатом в гексані) з одержанням бензинового ефіру 4-[(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(M+1):375,36.

Приклад 60:

Бензиловий ефір 4-[(5-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти
Стадія 1: 4-[(5-Метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин



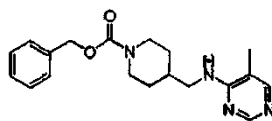
Суміш бензинового ефіру 4-[(2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл-аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 59, 2,00г, 5,34ммоль), Pd/C (10%, 0,20г) в абсолютному етанолі (15мл) інтенсивно перемішували в атмосфері водню (1атм.). Реакційну суміш фільтрували і концентрували з одержанням 4-[(5-метилпіримідин-4-

іламіно)метил]піперидину.

МС(M+1):207,29.

Стадія 2:

Бензиловий ефір 4-[(5-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину, що перемішується, 4-[(5-метилпіримідин-4-іламіно)-метил] піперидину (0,20г, 0,97ммоль) в ДМФ (3мл) додавали 2,5-діоксопіролідин-1-іловий ефір бензинового ефіру вугільної кислоти (0,24г, 0,97ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи (10% NH₄OH в MeOH)/CH₂Cl₂ 1-10/99-90) з одержанням бензинового ефіру 4-[(5-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

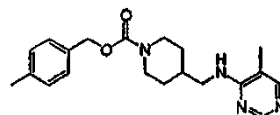
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,50 (с, 1H, Pyr), 7,97 (с, 1H, Pyr), 7,35 (м, 5H, Ar), 5,13 (с, 2H, ArCH₂O), 4,62 (с, 1H, NH), 4,22 (ушир.с, 2H, NCH₂CH₂), 3,43 (с, 2H, NHCH₂CH), 2,79 (ушир.с, 2H, NCH₂CH₂), 2,02 (с, 3H, CH₃), 1,86 (м, 1H, CH), 1,76 (д, J=11,7Гц, 2H, CHCH₂CH₂), 1,21 (кв., J=9,7Гц, 2H, CHCH₂CH₂).

МС(M+1):341,39.

Сполуки прикладів 61-63 одержували, як описано вище для сполуки прикладу 60, але замінюючи 2,5-діоксопіролідин-1-іловий ефір бензинового ефіру вугільної кислоти відповідно заміщеним аналогом.

Приклад 61:

4-Метилбензиловий ефір 4-[(5-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

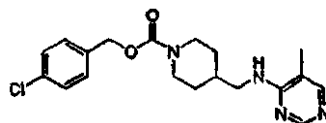


¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,49 (с, 1H, Pyr), 7,97 (с, 1H, Pyr), 7,25 (д, J=8,5Гц, 2H, Ar), 7,16 (д, J=7,9Гц, 2H, Ar), 5,08 (с, 2H, ArCH₂O), 4,62 (с, 1H, NH), 4,20 (ушир.с, 2H, NCH₂CH₂), 3,43 (с, 2H, NHCH₂CH), 2,77 (т, J=11,0Гц, 2H, NCH₂CH₂), 2,35 (с, 3H, PyrCH₃), 2,02 (с, 3H, ArCH₃), 1,84 (м, 1H, CH), 1,74 (д, J=9,7Гц, 2H, CHCH₂CH₂), 1,20 (кв., J=10,6Гц, 2H, CHCH₂CH₂).

МС(M+1):355,39.

Приклад 62:

4-Хлорбензиловий ефір 4-[(5-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



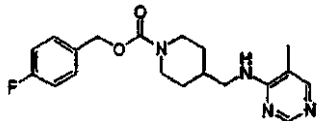
¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,50 (с, 1H, Pyr), 7,97 (с, 1H, Pyr), 7,34-7,26 (м, 4H, Ar), 5,08 (с, 2H, ArCH₂O), 4,62 (с, 1H, NH), 4,20 (ушир.с, 2H, NCH₂CH₂), 3,43 (с, 2H, NHCH₂CH), 2,79 (ушир.с, 2H, NCH₂CH₂), 2,02 (с, 3H, CH₃), 1,85 (м, 1H, CH),

1,76 (д, J=12,6Гц, 2H, CHCH₂CH₂), 1,20 (кв., J=10,0Гц, 2H, CHCH₂CH₂).

МС(M+1):375,35

Приклад 63:

4-Фторбензиловий ефір 4-[(5-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



¹H ЯМР (400МГц, CD₃OD) δ 8,56 (с, 1H, Pyr), 7,96 (с, 1H, Pyr), 7,38 (дд, J=5,6 і 5,4Гц, 2H, Ar), 7,08 (т, J=8,7Гц, 2H, Ar), 5,08 (с, 2H, ArCH₂O), 4,14 (д, J=13,3Гц, 2H, NCH₂CH₂), 6,94 (д, J=6,9Гц, 2H, NHCH₂CH), 2,81 (ушир.с, 2H, NCH₂CH₂), 2,15 (с, 3H, CH₃), 1,95 (м, 1H, CH), 1,74 (д, J=11,4Гц, 2H, CHCH₂CH₂), 1,17 (кв., J=9,2Гц, 2H, CHCH₂CH₂).

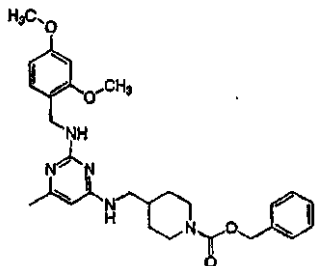
МС(M+1):359,36.

Приклад 64:

Бензиловий ефір 4-[(2-аміно-6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

Бензиловий ефір 4-[(2-(2,4-диметилоксибензиламіно)-6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

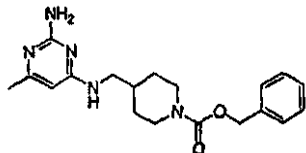


Розчин бензилового ефіру, що перемішується, 4-[(2-хлор-6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 57, 0,5г, 1,33ммоль) в 2,4-диметоксибензиламіні (1,00мл, 6,67ммоль) нагрівали при 100°C протягом 6год., потім охолоджували до кімнатної температури і очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи (10% NH₄OH в MeOH)/CH₂Cl₂ 1-10/99-90) з одержанням бензилового ефіру 4-[(2-(2,4-диметоксибензиламіно)-6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(M+1):506,46.

Стадія 2:

Бензиловий ефір 4-[(2-аміно-6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину бензилового ефіру, що перемішується, 4-[(2-(2,4-диметоксибензиламіно)-6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (0,4г, 0,79ммоль), описаного вище на стадії 1, в CH₂Cl₂ (5мл) додавали трифтороцтову кислоту (1мл). Одержану реакційну суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 1год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи (10% NH₄OH в MeOH)/CH₂Cl₂ 1-10/99-90) з одержанням бензилового ефіру 4-[(2-аміно-6-метилпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

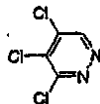
МС(M+1):356,36.

Приклад 65:

Бензиловий ефір 4-[(5,6-дихлорпіридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

3,4,5-Трихлорпіридазин

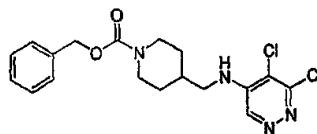


Розчин, що перемішується, 4,5-дихлор-2,3-дигідро-3-піридазину (15,00г, 90,92ммоль) в POCl₃ (100мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 1,5год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (400мл), промивали водою (100мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням 3,4,5-трихлорпіридазину.

МС(M+1):185,00.

Стадія 2:

Бензиловий ефір 4-[(5,6-дихлорпіридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



До розчину, що перемішується, 3,4,5-трихлорпіридазину (2,22г, 12,08ммоль) і DIPEA (4,21мл, 24,16ммоль) в IPA (25мл) додавали бензил-4-(амінометил)піперидин-і-карбоксилат (приклад 13, стадія 1, 3,00г, 12,08ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в CH₂Cl₂ (200мл), промивали водою (50мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи (10% NH₄OH в MeOH)/CH₂Cl₂ 1-7) 799-93) з одержанням бензилового ефіру 4-[(5,6-дихлорпіридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

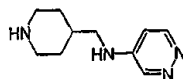
МС(M+1):395,28.

Приклад 66:

Бензиловий ефір 4-[(піридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

4-[(Піридазин-4-іламіно)метил]піперидин



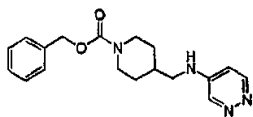
Суміш бензилового ефіру 4-[(5,6-дихлорпіридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 65, 2,00г, 5,06ммоль), Pd/C (10%, 0,20г) в абсолютному етанолі (15мл) інтенсивно перемішували в атмосфері водню (1атм.) з балона протягом 7год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували з одержанням 4-

[(піридазин-4-іламіно)метил]піперидину.

МС(М+1):193,25.

Стадія 2:

Бензиловий ефір 4-[(піридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



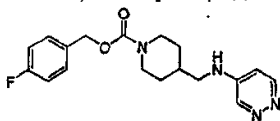
До розчину, що перемішується, 4-[(піридазин-4-іламіно)метил]піперидину (0,20г, 1,04ммоль) в ДМФ (3мл) додавали 2,5-діокспіролідін-1-іловий ефір бензилового ефіру вугільної кислоти (0,26г, 1,04ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год., потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи (10% NH_4OH в MeOH)/ CH_2Cl_2 1-7/99-93) з одержанням бензилового ефіру 4-[(піридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,65 (д, $J=6,1\text{Гц}$, 1H, Pyr), 8,57 (д, $J=3,1\text{Гц}$, 1H, Pyr), 7,36 (м, 5H, Ar), 6,46 (дд, $J=6,1$ і $2,9\text{Гц}$, 1H, Pyr), 5,13 (с, 2H, ArCH_2O), 4,40 (с, 1H, NH), 4,25 (ушир.с, 2H, NCH_2CH_2), 3,10 (т, $J=6,0\text{Гц}$, 2H, NHCH_2CH), 2,78 (ушир.с, 2H, NCH_2CH_2), 1,81 (м, 1H, CH), 1,77 (д, $J=12,5\text{Гц}$, 2H, CHCH_2CH_2), 1,23 (кв., $J=10,3\text{Гц}$, 2H, CHCH_2CH_2).

МС(М+1):327,28.

Приклад 67:

4-Фторбензиловий ефір 4-[(піридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



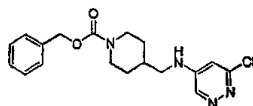
До розчину, що перемішується, 4-[(піридазин-4-іламіно)метил]піперидину (0,20г, 1,04ммоль, стадія 1 прикладу 66) в ДМФ (3мл) додавали 2,5-діокспіролідін-1-іловий ефір 4-фторбензилового ефіру вугільної кислоти (0,28г, 1,04ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи (10% NH_4OH в MeOH)/ CH_2Cl_2 1-7/99-93) з одержанням 4-фторбензилового ефіру 4-[(піридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(М+1):345,29.

Приклади 68a і 68b:

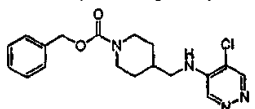
Приклад 68a:

Бензиловий ефір 4-[(6-хлорпіридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Приклад 68b:

Бензиловий ефір 4-[(5-хлорпіридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Суміш бензилового ефіру 4-[(5,6-дихлорпіридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 65, 0,15г, 0,38ммоль), промитого нікелю Ренея (0,15г), NH_4OH (1мл) в абсолютному етанолі (10мл) інтенсивно перемішували в атмосфері водню (1атм.) протягом 7год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували і очищали залишок методом хроматографії на силікагелі (елюючи (10% NH_4OH в MeOH)/ CH_2Cl_2 1-7/99-93) з одержанням бензилового ефіру 4-[(6-хлорпіридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти МС(М+1):361,25 і бензилового ефіру 4-[(5-хлорпіридазин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

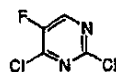
МС(М+1):361,25.

Приклад 69:

Бензиловий ефір 4-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

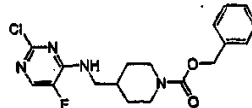
2,4-Дихлор-5-фторпіримідин



Розчин 5-фторурацилу (5,00г, 38,44ммоль) і N,N-диметиланіліну (5мл) в POCl_3 (20мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 1год. Потім розчин концентрували у вакуумі. Одержаний залишок гасили додаванням води (20мл) при 0°C і екстрагували ефіром ($3 \times 150\text{мл}$). Об'єднані ефірні шари промивали водою ($2 \times 50\text{мл}$), насиченим водним розчином NaHCO_3 , водою (50мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням 2,4-дихлор-5-фторпіримідину.

Стадія 2:

Бензиловий ефір 4-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

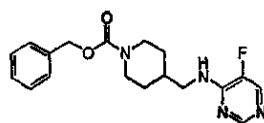


До розчину, що перемішується, 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (0,67г, 4,03ммоль) і триетиламіну (0,84мл, 6,04ммоль) в ДМФ (5мл) додавали бензил-4-(амінометил)піперидин-і-карбоксилат (приклад 13, стадія 1) (1,00г, 4,03ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1год. і концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи CH_2Cl_2 /IPA/гексанами) з одержанням бензилового ефіру 4-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(М+1):379,25.

Приклад 70:

Бензиловий ефір 4-[(5-фторпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



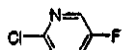
Суміш бензилового ефіру 4-[(2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 69, 0,15г, 0,40ммоль), промитого нікелю Ренея® (0,15г), NH_4OH (1мл) в

абсолютному етанолі (10мл) інтенсивно перемішували в атмосфері водню (1атм.) протягом 2год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували і очищали залишок методом хроматографії на силікагелі (елюючи (10% NH₄OH в MeOH)/CH₂Cl₂ 1-10/99-90) з одержанням бензилового ефіру 4-[(5-фторпіримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(M+1):345,28.

Приклад 71:

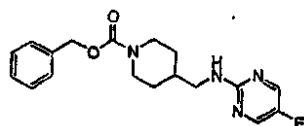
Бензильовий ефір 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти
Стадія 1: 2-Хлор-5-фторпіримідин



До суміші 2,4-дихлор-5-фторпіримідину, що нагрівається із зворотним холодильником, (приклад 69, стадія 1, 3,25г, 19,47ммоль) і цинку (8-30меш, 3,82г, 58,39ммоль) в ТГФ (30мл) повільно додавали оцтову кислоту (1,11мл, 19,47ммоль). Реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 7год., потім охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і концентрували з одержанням 2-хлор-5-фторпіримідину.

Стадія 2:

Бензильовий ефір 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

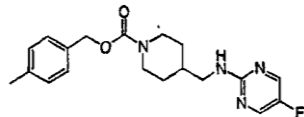


Розчин бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (приклад 13, стадія 1, 0,10г, 0,40ммоль), 2-хлор-5-фторпіримідину (0,053г, 0,40ммоль) і триетиламіну (0,11мл, 0,81ммоль) в ДМФ (0,5мл) нагрівали при 100°C протягом 6год., потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи CH₂Cl₂/ІРА/гексаном 10/1-20/89-70) з одержанням бензилового ефіру 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(M+1):345,29.

Приклад 72:

4-Метилбензильовий ефір 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Розчин (4-метилбензил)-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (проміжний продукт 2а) (0,20г, 0,76ммоль), 2-хлор-5-фторпіримідину (приклад 71, стадія 1) (0,10г, 0,76ммоль) і триетиламіну (0,21мл, 1,53ммоль) в ДМФ (1мл) нагрівали при 100°C протягом 6год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи CH₂Cl₂/ІРА/гексаном 10/1-10/89-80) з одержанням 4-метилбензильового ефіру 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(M+1):359,33.

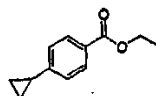
Приклад 73:

4-Циклопропілбензильовий ефір 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-

карбонової кислоти

Стадія 1:

Етиловий ефір 4-циклопропілбензойної кислоти



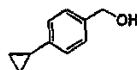
Трихлорид індію (2,2г, 10ммоль) і ТГФ (50мл) об'єднували в атмосфері азоту і охолоджували до -70°C. Краплями додавали розчин циклопропілмagneйброміду (33мл, 30ммоль, 0,92 M), підтримуючи температуру реакційної суміші ≤-60°C. Після завершення додавання реакційну суміш перемішували протягом 0,5год. при охолодженні, потім протягом 0,5год. після видалення охолоджуючої бані. Одержаний розчин додавали в атмосфері азоту через канюлю до розчину, що нагрівається із зворотним холодильником, етил-4-йодобензоату (5,5г, 20ммоль),

транс-дихлорбіс(трифенілфосфін)паладію(II) (421мг, 0,60ммоль) і ТГФ (100мл). Через 24год. вміст реакційної посудини охолоджували і видаляли розчинник у вакуумі. Додавали воду (100мл) і 5% KHSO₄ і екстрагували суміш CH₂Cl₂ (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували.

Фільтрат видаляли у вакуумі і очищали одержаний залишок методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи гексаном/EtOAc 95/5) з одержанням етилового ефіру 4-циклопропілбензойної кислоти у вигляді оранжевого масла.

Стадія 2:

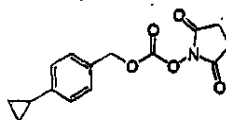
(4-Циклопропілфеніл)метанол



Етиловий ефір 4-циклопропілбензойної кислоти (2,46г, 13ммоль) і ТГФ (250мл) об'єднували в атмосфері азоту і охолоджували в бані (ІРА/сухий лід) до -70°C. По краплях додавали розчин літіялюмінійгідриду (20мл, 20ммоль, 1,0M). Через 2год. надлишок літіялюмінійгідриду гасили по краплинним додаванням EtOAc. Реакційну суміш нагрівали до 25°C, а потім видаляли розчинник у вакуумі. Додавали воду (200мл) і декілька крапель HCl (водний 6н розчин). Суміш екстрагували EtOAc (3×100мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і фільтрували. Фільтрат видаляли у вакуумі і очищали одержаний залишок методом колонкової флеш-хроматографії (елюючи гексаном/EtOAc 40/60) з одержанням (4-циклопропілфеніл)метанолу у вигляді безбарвного масла.

Стадія 3:

2,5-Діоксопіролідин-1-іловий ефір 4-циклопропілбензильового ефіру вугільної кислоти

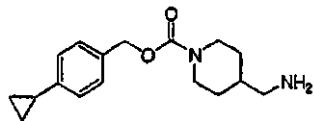


Вказану в заголовку сполуку одержували з (4-

циклопропілфеніл)метанолу, як показано раніше для схожих сполук [Chem. Pharm. Bull., 38(1): 110-115 (1990) і проміжний продукт 1a).

Стадія 4:

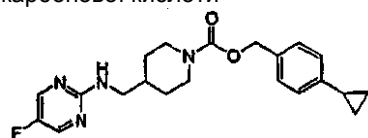
4-Циклопропілбензиловий ефір 4-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували з 2,5-діоксо-піролідин-1-ілового ефіру 4-циклопропілбензилового ефіру вугільної кислоти, як описано на стадії 1 прикладу 13.

Стадія 5:

4-Циклопропілбензиловий ефір 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

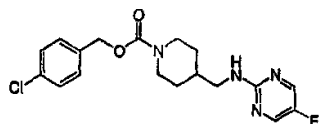


Розчин (4-циклопропілбензил)-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (0,10г, 0,35ммоль), 2-хлор-5-фторпіримідину (приклад 71, стадія 1, 0,046г, 0,35ммоль) і триетиламіну (0,097мл, 0,69ммоль) в ДМФ (1мл) нагрівали при 100°C протягом 6год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи CH₂Cl₂/ІПА/гексанами) з одержанням 4-циклопропілбензилового ефіру 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(M+1):385,31.

Приклад 74:

4-Хлорбензиловий ефір 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

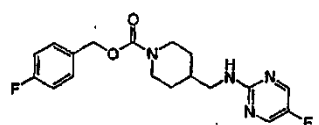


Розчин (4-хлорбензил)-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (проміжний продукт 2b) (0,10г, 0,35ммоль), 2-хлор-5-фторпіримідину (0,047г, 0,35ммоль) і триетиламіну (0,099мл, 0,71ммоль) в ДМФ (1мл) нагрівали при 100°C протягом 6год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи CH₂Cl₂/ІПА/гексанами) з одержанням 4-хлорбензилового ефіру 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(M+1):379,26.

Приклад 75:

4-Фторбензиловий ефір 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



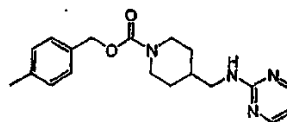
Розчин (4-фторбензил)-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (проміжний продукт 2c) (0,10г, 0,38ммоль), 2-хлор-5-

фторпіримідину (0,05г, 0,38ммоль) і триетиламіну (0,11мл, 0,75ммоль) в ДМФ (1мл) нагрівали при 100°C протягом 6год., а потім концентрували у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи CH₂Cl₂/ІПА/гексанами) з одержанням 4-фторбензилового ефіру 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС(M+1):363,31.

Приклад 76:

4-Метилбензил-4-[(2-піримідиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилат



Розчин, що перемішується, 4-метилбензил-4-(амінометил)-1-піперидинкарбоксилату (проміжний продукт 2a) (20,00г, 76,23ммоль), 2-хлорпіримідину (8,73г, 76,23ммоль) і триетиламіну (21,25мл, 152,46ммоль) в ДМФ (40мл) нагрівали при 100°C протягом 6год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розбавляли етилацетатом (800мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл), водою (3×100мл), насиченим сольовим розчином (100мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи CH₂Cl₂/ІПА/гексанами) з одержанням 4-метилбензил-4-[(2-піримідиніламіно)метил]-1-піперидинкарбоксилату.

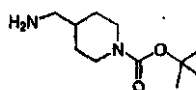
МС(M+1):341,30.

Приклад 77:

[1-(2-Фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]піримідин-2-іламін

Стадія 1:

Трет-бутиловий ефір 4-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти



До суміші 4-амінометилпіперидину (15г) в 250мл безводному тетрагідрофурані, охолодженої до -78°C, краплями протягом 45хв. додавали розчин ди-трет-бутилдикарбонату (24г) в 100мл безводного тетрагідрофурану. Після перемішування протягом 1год. при -78°C суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішуватись протягом ночі. Суміш концентрували майже досуха і розбавляли 200мл 10% водного розчину лимонної кислоти. Суміш екстрагували ефіром (3×100мл), потім залуговували шляхом додавання гранул гідроксиду натрію і екстрагували хлороформом (3×200мл). Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію і концентрували досуха при зниженому тиску. Одержане масло було гомогенним при розділенні методом ТШХ (розділяючи 90/10 хлороформом, насиченим аміаком/метанолом).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 4,1 (ушир.с, 2H), 2,7 (ушир.м, 2H), 2,6 (д, 2H), 1,7 (м, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,1 (м, 2H).

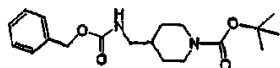
Стадія 2:

Трет-бутиловий

ефір

4-

(бензилоксикарбоніламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти

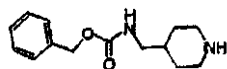


До розчину трет-бутилового ефіру 4-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти (21г) в 100мл етилацетату, охолодженого до 0°C, додавали 100мл насиченого розчину карбонату натрію і бензилхлороформату (17г). Розчин перемішували протягом 3год., а потім розділяли. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Після сушіння у вакуумі одержували продукт у вигляді масла.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,35 (м, 5H), 5,3 (д, 1H), 5,1 (с, 2H), 4,1 (ушир.с, 2H), 3,0 (ушир.м, 2H), 2,6 (ушир.м, 2H), 1,7 (м, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,1 (м, 2H).

Стадія 3:

Бензиловий ефір піперидин-4-ілметилкарбамінової кислоти



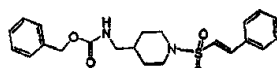
Суміш трет-бутилового ефіру 4-(бензилоксикарбоніламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти (35г) і 50мл 4н HCl в діоксані перемішували при кімнатній температурі протягом 3год., потім розбавляли 200мл ефіру і фільтрували з одержанням гідрохлоридної солі бензилового ефіру піперидин-4-ілметилкарбамінової кислоти у вигляді спущеної твердої речовини. Вільну основу одержували шляхом розподілу гідрохлориду між хлороформом (50мл) і насиченим водним розчином Na₂CO₃ (50мл).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,35 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,9 (ушир.с, 1H), 3,1 (м, 2H), 2,6 (м, 3H), 1,7 (м, 2H), 1,6 (м, 2H), 1,1 (м, 2H).

МС (M+1)=249.

Стадія 4:

Бензиловий ефір [1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]-карбамінової кислоти



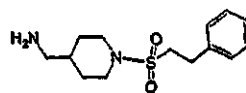
Суміш гідрохлориду бензилового ефіру піперидин-4-ілметил-карбамінової кислоти (2 г), 25мл дихлорметану, транс-2-стиренсульфонілхлориду (1,5 г) і 3мл N,N-діізопропілетиламіну перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавляли 200мл хлороформу і промивали 100мл насиченого розчину карбонату натрію. Екстракти сушили над сульфатом магнію і концентрували з одержанням бензилового ефіру [1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]карбамінової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,5-7,2 (м, 10H), 6,65 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,8 (ушир.с, Ш), 3,8 (д, 2H), 3,1 (дд, 2H), 2,6 (дд, 2H), 1,8 (д, 2H), 1,6 (м, 2H), 1,35 (м, 2H).

МС (M+1)=415.

Стадія 5:

C-[1-(2-Фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламін



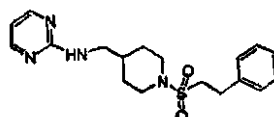
Суміш бензилового ефіру [1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]карбамінової кислоти (2,5г), 20% гідроксиду паладію (1г) на вугіллі, 200мл метанолу і 50мл тетрагідрофурану перемішували струшуванням в атмосфері водню (тиск 50psi) протягом 2 діб при кімнатній температурі. Каталізатор відфільтровувати і промивали 250мл метанолу. Концентрували при зниженому тиску з одержанням C-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламіну у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,4-7,2 (м, 5H), 5,1 (с, 2H), 3,8 (д, 2H), 3,1 (м, 4H), 2,7 (дд, 2H), 1,8 (д, 2H), 1,6 (м, 5H), 1,3 (м, 2H).

МС (M+1)=283.

Стадія 6:

[1-(2-Фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]піримідин-2-іламін



Суміш 0,5г [1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]піримідин-2-іламіну, 0,56г 2-бромпіримідину, 25мл 2-пропанолу і 0,5мл N,N-діізопропілетиламіну нагрівали із зворотним холодильником протягом ночі. Після концентрації при зниженому тиску проводили очищення одержаного залишку методом хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом з одержанням [1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]піримідин-2-іл-аміну у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,15 (д, 2H), 7,3-7,18 (м, 5H), 6,5 (дд, 1H), 5,5 (дд, 1H), 3,8 (д, 2H), 3,35 (д, 2H), 3,15 (дд, 4H), 2,7 (м, 2H), 1,9 (д, 2H), 1,8(м, 1H), 1,3(м, 2H).

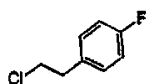
МС (M+1)=361.

Приклад 78:

{1-[2-(4-Фторфеніл)етансульфоніл]піперидин-4-ілметил]-піримідин-2-іламін

Стадія 1:

1-(2-Хлоретил)-4-фторбензол

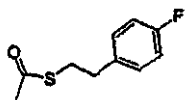


Суміш 7г 2-(4-фторфеніл)етанолу, 25мл хлорбензолу, 42мл 37% HCl і 0,9г Aliquat® 336 (трикаприлілметиламонійхлориду) нагрівали із зворотним холодильником протягом 3 діб, охолоджували і екстрагували гексаном (3×100мл). Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Одержане масло було головним чином 1-(2-хлоретил)-4-фторбензолом.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,3 (дд, 2H), 7,0 (дд, 2H), 3,7 (т, 2H), 3,05 (т, 2H).

Стадія 2:

S-[2-(4-Фторфеніл)етил]овий ефір тіооцтової кислоти

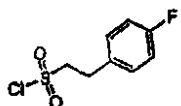


Суміш 2,4г 1-(2-хлоретил)-4-фторбензолу, 30мл ДМФ і 25мл тіоацетату калію перемішували в атмосфері азоту протягом 24год. Суміш розбавляли 200мл води і екстрагували дихлорметаном (3×50мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Сушили у вакуумі з одержанням масла.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,18 (дд, 2H), 6,98 (дд, 2H), 3,08 (т, 2H), 2,81 (т, 2H), 2,32 (с, 3H).

Стадія 3:

2-(4-Фторфеніл)етансульфонілхлорид

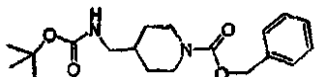


Струмінг газоподібного хлору розпилювали в крижаній суміші 2,5г, що перемішується, S-[2-(4-фторфеніл)етил]ового ефіру тіооцтової кислоти, 30мл дихлорметану і 30мл води протягом 1год. Суміш розбавляли 200мл дихлорметану, перемішували струшуванням і розділяли. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Розтирали з гексаном з одержанням білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,2 (дд, 2H), 7,0 (дд, 2H), 3,1 (дд, 2H), 3,3 (дд, 2H), 2,32 (с, 3H).

Стадія 4:

Бензиловий ефір 4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти

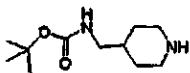


До крижаного розчину, що перемішується, 21г бензил-4-(амінометил)піперидин-і-карбоксилату (приклад 13, стадія 1) в 250мл дихлорметану додавали 18г ди-трет-бутилдикарбонату в 100мл дихлорметану протягом 30хв. Після перемішування протягом ночі суміш концентрували досуха. Розтирали з гексаном з одержанням білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,4 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,6 (ушир.с, Ш), 4,2 (ушир.с, 2H), 3,0 (ушир.с, 2H), 2,8 (м, 2H), 1,7 (м, 3H), 1,42 (с, 9H), 1,15 (м, 2H).

Стадія 5:

Трет-бутиловий ефір піперидин-4-ілметилкарбамінової кислоти



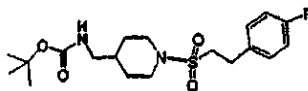
Суміш 28г бензилового ефіру 4-(трет-бутоксикарбоніламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти, 1г 10% паладію на вугіллі, 100мл ТГФ і 200мл метанолу перемішували в атмосфері водню протягом 2 діб. Суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Розтирали з гексаном з одержанням білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,8 (ушир.с, 1H), 3,05 (д, 2H), 2,9 (дд, 2H), 2,6 (м, 3H), 1,6 (д, 2H), 1,5

(м, 1H), 1,4 (с, 9H), 1,05 (м, 2H).

Стадія 6:

Трет-бутиловий ефір {1-[2-(4-фторфеніл)етансульфоніл]піперидин-4-ілметил}карбамінової кислоти

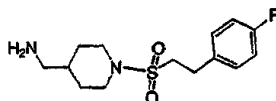


До крижаного розчину 0,2г трет-бутилового ефіру піперидин-4-ілметилкарбамінової кислоти, що перемішується, і 0,2мл N,N-діізопропілетиламіну в 20мл дихлорметану додавали 0,3г 2-(4-фторфеніл)етансульфонілхлориду. Після перемішування протягом ночі суміш розбавляли 50мл хлороформу, промивали 50мл насиченого розчину карбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували досуха при зниженому тиску. Розтирали з гексаном з одержанням білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,2 (м, 2H), 7,0 (дд, 2H), 4,6 (ушир.м, 1H), 3,8 (д, 2H), 3,1 (м, 3H), 3,0 (м, 2H), 2,7 (дд, 2H), 1,8 (д, 2H), 1,6 (ушир.м, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,3 (м, 2H).

Стадія 7:

C-{1-[2-(4-Фторфеніл)етансульфоніл]піперидин-4-іл}метиламін



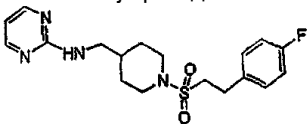
Суміш 0,4г трет-бутилового ефіру {1-[2-(4-фторфеніл)етансульфоніл]піперидин-4-ілметил}карбамінової кислоти і 5мл 4н HCl в діоксані перемішували при кімнатній температурі протягом 3год., а потім розбавляли 50мл хлороформу, промивали 50мл насиченого розчину карбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували досуха при зниженому тиску. Одержували продукт у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,2 (м, 2H), 7,0 (дд, 2H), 3,92 (д, 2H), 3,1 (с, 4H), 2,7 (дд, 2H), 2,6 (д, 2H), 1,8 (д, 2H), 1,5 (ушир.м, 3H), 1,3 (м, 2H).

МС(M+1)=301.

Стадія 8:

{1-[2-(4-Фторфеніл)етансульфоніл]піперидин-4-ілметил}піримідин-2-іламін



Суміш 0,3г C-{1-[2-(4-фторфеніл)етансульфоніл]піперидин-4-іл}метиламіну, 0,3г 2-бромпіримідину, 25мл 2-пропанолу і 0,3мл N,N-діізопропілетиламіну нагрівали із зворотним холодильником протягом ночі. Після концентрування проводили очищення одержаного залишку при зниженому тиску методом препаративної хроматографії, елюючи етилацетатом, з одержанням білої твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,25 (д, 2H), 7,2 (м, 2H), 7,0 (дд, 2H), 6,58 (дд, 1H), 5,25 (ушир.м, 1H), 3,82 (д, 2H), 3,4 (дд, 2H), 3,15 (с, 4H), 2,75 (дд, 2H), 1,9 (д, 2H), 1,8 (м, Ш), 1,3 (м, 2H).

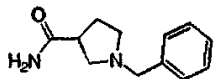
МС (M+1)=379.

Приклад 79:

Бензиловий ефір 3-(піримідин-2-іламінометил)піролідін-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

Амід 1-бензилпіролідін-3-карбонової кислоти

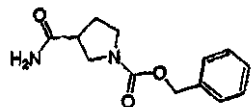


До нагрітої до 100°C суміші 4,4г метилового ефіру 1-бензилпіролідін-3-карбонової кислоти [M.J. Kornet, P.A. Thio, S.E. Tan, J. Org. Chem., 33: 3637-3639 (1968)] і 3г формаміду в 10мл безводного ДМФ протягом 20 хвилин краплями додавали розчин метоксиду натрію, одержаного при розчиненні 0,33г натрію в метанолі. Після перемішування протягом 1год. при 100°C, суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури і додавали до 100мл ізопропанолу. Суміш концентрували досуха. Залишок розтирали з 200мл хлороформу, фільтрували і концентрували досуха при зниженому тиску. Одержана олія була майже гомогенною при розділенні методом ТШХ (розділяючи (хлороформом, насиченим аміаком)/метанолом 90/10).

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,1 (5H), 4,3 (ушир.с, 2H), 3,5 (д, 2H), 3,4 (м, 1H), 2,6 (м, 2H), 2,5 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 1,9 (м, 1H).

Стадія 2:

Бензиловий ефір 3-карбамоїлпіролідін-1-карбонової кислоти

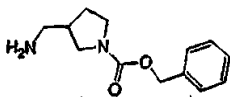


Суміш 4,5г аміду 1-бензилпіролідін-3-карбонової кислоти, 200мл ТГФ, 20мл метанолу і 1г 20% гідроксиду паладію на вугіллі перемішували струшуванням в атмосфері водню (тиск 50psi) протягом 12год. Каталізатор відфільтровувати і концентрували фільтрат при зниженому тиску. Упарювали у вакуумі з одержанням 3г масла. До розчину неочищеного залишку, що перемішується, в 500мл хлороформу додавали 5,5г N-(бензилоксикарбонілокси)сукциніміду і 2,2мл триетиламіну. Суміш залишали перемішуватись протягом ночі, а потім промивали 50мл насиченого розчину карбонату натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували досуха. Проводили очищення методом хроматографії на силікагелі (елюючи етилацетатом/метанолом 90/10) з одержанням бензилового ефіру 3-карбамоїлпіролідін-1-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,35 (м, 5H), 5,6 (ушир.м, 2H), 3,6 (м, 3H), 3,4 (м, 1H), 2,9 (ушир.м, 1H), 2,1 (м, 2H).

Стадія 3:

Бензиловий ефір 3-амінометил-піролідін-1-карбонової кислоти



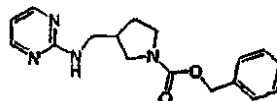
Суміш 1г бензилового ефіру 3-карбамоїлпіролідін-1-карбонової кислоти і 24мл 1М борану-ТГФ перемішували при кімнатній тем-

пературі протягом 24год., потім обережно гасили додаванням 50мл 3н HCl. Суміш концентрували при зниженому тиску, а потім розподіляли між 50мл хлороформу і 25мл насиченого розчину карбонату натрію. Після висушування над сульфатом магнію концентрували об'єднані екстракти з одержанням бензилового ефіру 3-амінометилпіролідін-1-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,35 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 3,7-4 (комплекс, 4H), 2,7 (м, 1H), 2,4-2,0 (комплекс, 2H), 1,6 (м, 4H).

Стадія 4:

Бензиловий ефір 3-(піримідин-2-іламінометил)піролідін-1-карбонової кислоти



Суміш бензилового ефіру 3-амінометилпіролідін-1-карбонової кислоти (0,15г), 2-бромпіримідину (0,25г), 2-пропанолу (10мл) і N,N-діізопропілетиламіну (0,1мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом ночі. Після концентрування проводили очищення одержаного залишку при зниженому тиску методом препаративної хроматографії, елюючи етилацетатом, з одержанням бензилового ефіру 3-(піримідин-2-іламінометил)піролідін-1-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,15 (д, 2H), 7,3 (м, 5H), 6,5 (дд, 1H), 5,8 (м, 1H), 5,1 (с, 2H), 3,5 (м, 2H), 3,4 (м, 3H), 3,2 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,0 (м, 1H), 1,7 (м, 1H).

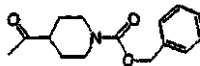
МС(M+1)=313.

Приклад 80:

Бензиловий ефір (R,S)-4-[1-(піридин-4-іламіно)етил]піперидин-1-карбонової кислоти

Стадія 1:

Бензиловий ефір 4-ацетилпіперидин-1-карбонової кислоти

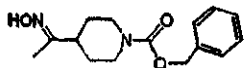


До охолодженого до 0°C розчину 5г бензилового ефіру 4-(N-метокси-N-метилкарбамоїл)піперидин-1-карбонової кислоти [S. Nahm і S.W. Weinreb, Tetrahedron Letters, 22: 3815-3818 (1981)] в 50мл безводного ТГФ, краплями додавали 6мл 3М метилмагнійброміду в ефірі протягом 10 хвилин. Після перемішування протягом 1год. при 0°C одержану суміш гасили додаванням 50мл 1н HCl і екстрагували ефіром (3×50мл). Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію і концентрували досуха при зниженому тиску. Після висушування у вакуумі одержували бензиловий ефір 4-ацетилпіперидин-1-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 7,35 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,2 (ушир.с, 2H), 2,9 (ушир.т, 2H), 2,5 (м, Ш), 2,2 (с, 3H), 1,9 (м, 2H), 1,6 (м, 2H).

Стадія 2:

Бензиловий ефір 4-(1-гідроксііміноетил)піперидин-1-карбонової кислоти

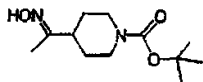


Суміш 4,0г бензилового ефіру 4-ацетилпіперидин-1-карбонової кислоти, 25мл піридин і 6г гідроксиламіногідрохлориду нагрівали до 100°C протягом 12год. Суміш концентрували при зниженому тиску і розподіляли між 200мл етилацетату і 50мл 1н HCl. Органічний екстракт сушили над сульфатом магнію і концентрували досуха при зниженому тиску. Сушили у вакуумі з одержанням бензилового ефіру 4-(1-гідроксіаміноетил)піперидин-1-карбонової кислоти у вигляді твердої речовини.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 7,35 (м, 5H), 5,15 (с, 2H), 4,3 (ушир.с, 2H), 2,8 (ушир.т, 2H), 2,3 (м, 1H), 2,05 і 1,85 (2с, 3H), 1,8 (м, 2H), 1,5 (м, 2H).

Стадія 3:

Трет-бутиловий ефір 4-(1-гідроксіаміноетил)піперидин-1-карбонової кислоти

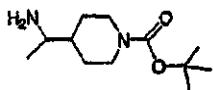


Суміш 3,2г бензилового ефіру 4-(1-гідроксіаміноетил)піперидин-1-карбонової кислоти, 0,4г ди-трет-бутилдикарбонату, 0,15г 10% паладію на вугіллі і 20мл ТГФ перемішували в атмосфері водню протягом 2год. Суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Проводили сушіння у вакуумі з одержанням трет-бутилового ефіру 4-(1-гідроксіаміноетил)піперидин-1-карбонової кислоти

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,15 (ушир.с, 2H), 2,7 (ушир.т, 2H), 2,25 (м, 1H), 1,8 (с, 3H), 1,7 (м, 2H), 1,42 (м, 2H), 1,4 (с, 9H).

Стадія 4:

Трет-бутиловий ефір (R,S)-4-(1-аміноетил)піперидин-1-карбонової кислоти

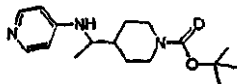


Суміш 3г трет-бутилового ефіру 4-(1-гідроксіаміноетил)піперидин-1-карбонової кислоти, 5г вологого нікелю Ренея і 100мл 5% амонію в етанолі перемішували струшуванням в атмосфері водню (тиск 55psi) протягом 12год. Суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Одержаний неочищений продукт розчиняли в 250мл хлороформу, сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Проводили сушіння у вакуумі з одержанням трет-бутилового ефіру (R,S)-4-(1-аміноетил)піперидин-1-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 4,05 (ушир.с, 2H), 2,6 (ушир.м, 3H), 2,25 (м, 1H), 1,6 (дд, 2H), 1,4 (с, 9H), 1,2 (м, 2H), 1,1 (м, 2H), 1,0 (д, 3H).

Стадія 5:

Трет-бутиловий ефір (R,S)-4-[1-(піридин-4-іламіно)етил]піперидин-1-карбонової кислоти



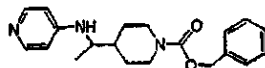
Суміш 3г трет-бутилового ефіру 4-(1-аміноетил)піперидин-1-карбонової кислоти, 2,5г 4-

бромпіридингідрохлориду, 3,6г трет-бутоксиду натрію, 0,14г ацетату паладію, 0,38г рацемічної суміші BINAP і 50мл ТГФ нагрівали із зворотним холодильником протягом 12год. Суміш охолоджували, розбавляли 50мл води і концентрували при зниженому тиску. Одержаний залишок розподіляли між 500мл хлороформу і 200мл води. Екстракти сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Проводили очищення методом хроматографії (елюючи насиченим аміаком хлороформом)/метанолом 90/10) з одержанням смоли трет-бутилового ефіру (R,S)-4-[1-(піридин-4-іламіно)етил]піперидин-1-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,15 (д, 2H), 6,4 (д, 2H), 4,3 (д, 1H), 4,15 (ушир.с, 2H), 3,2 (м, 1H), 2,65 (м, 2H), 2,5 (м, 1H), 1,7 (дд, 2H), 1,6 (м, 1H), 1,42 (с, 9H), 1,25 (м, 2H), 1,15 (м, 2H), 1,1 (д, 3H).

Стадія 6:

Бензиловий ефір (R,S)-4-[1-(піридин-4-іламіно)етил]піперидин-1-карбонової кислоти



Суміш 0,1г трет-бутилового ефіру 4-[1-(піридин-4-іламіно)етил]піперидин-1-карбонової кислоти і 10мл 4н HCl в діоксані перемішували при кімнатній температурі протягом 2год., а потім концентрували досуха. Залишок розбавляли 50мл хлороформу і 1мл насиченого розчину карбонату натрію, охолоджували до 0°C і обробляли 0,05мл бензилхлороформату. Одержаний розчин залишали перемішуватись протягом 3год., а потім розділяли. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Проводили очищення методом препаративної хроматографії (елюючи насиченим аміаком хлороформом)/метанолом 90/10), одержуючи бензиловий ефір (R,S)-4-[1-(піридин-4-іламіно)етил]піперидин-1-карбонової кислоти.

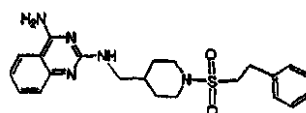
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,15 (д, 2H), 7,3 (м, 5H), 6,4 (д, 2H), 4,38 (д, 1H), 4,15 (ушир.с, 2H), 3,4 (м, 1H), 2,9 (м, 1H), 2,75 (м, 2H), 1,65 (дд, 2H), 1,6 (м, 1H), 1,32 (м, 4H), 1,1 (д, 3H).

МС ($M+1$)=340.

Сполуки наступних прикладів 81-103 одержували з описаного тут первинного аміну і заміщеного хлором гетероциклу із застосуванням умов і процедур, схожих з описаними на стадії 6 прикладу 77, якщо не уточнено додатково.

Приклад 81:

N2-[1-(2-Фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]хіназолін-2,4-діамін

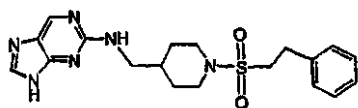


Сполуку прикладу 81 одержували з С-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламіну і 2-хлорхіназолін-4-іламіну (2-хлорхіназолін-4-іламін одержували з 2,4-дихлорхіназоліну і аміаку в ТГФ при кімнатній температурі; [N.B. Chapman, G.M. Gibson, F.G. Mann, J. Chem. Soc, 1947, 890-899].

МС ($M+1$)=426.

Приклад 82:

[1-(2-Фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]-(9H-пурин-2-іл)амін

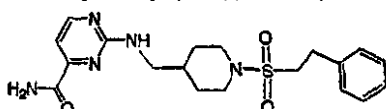


Сполуку прикладу 82 одержували з C-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламіну і 2-хлор-9H-пурину (2-хлор-9H-пурин одержували згідно [з S.R. Brashears, S.S. Wang, S.G. Bechtolt, B.E. Christensen, J. Am. Chem. Soc, 81: 3789-3792 (1959)]).

МС(M+1)=401.

Приклад 83:

Амід 2-[[1-(2-Фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]аміно]піримідин-4-карбонової кислоти

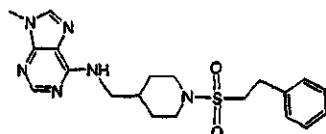


Сполуку прикладу 83 одержували з C-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл] метиламіну і амиду 2-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти (амід 2-хлорпіримідин-4-карбонової кислоти одержували згідно [з G.D. Davies, ISO-131 (1964)]).

МС(M+1)=404.

Приклад 84:

(9-Метил-9H-пурин-6-іл)-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]амін

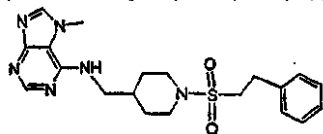


Сполуку прикладу 84 одержували з C-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламіну і 6-хлор-9-метил-9H-пурину (6-хлор-9-метил-9H-пурин одержували згідно [з G.B. Eilon, J. Org. Chem., 27: 2478-2491 (1962)]).

МС(M+1)=415.

Приклад 85:

(7-Метил-7H-пурин-6-іл)-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]амін

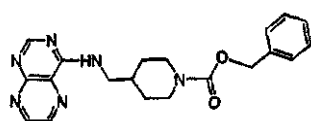


Сполуку прикладу 85 одержували з C-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламіну і 6-хлор-7-метил-7H-пурину (6-хлор-7-метил-7H-пурин одержували згідно [з G.B. Eilon, J. Org. Chem., 27: 2478-2491 (1962)]).

МС(M+1)=415.

Приклад 86:

Бензиловий ефір 4-(птеридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти

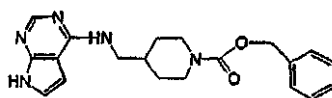


Сполуку прикладу 86 одержували з бензилового ефіру 4-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти і 4-метилтіоптеридину (4-метилтіоптеридин одержували згідно [з A.A. Brown, D.J. Brown, C. S. Wood, J. Chem. Soc, 1954, 3832-3839]).

МС(M+1)=379.

Приклад 87:

Бензиловий ефір 4-[(7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

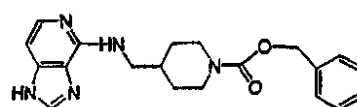


Сполуку прикладу 87 одержували з бензилового ефіру 4-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти і 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин одержували згідно [з U. Lupke, F. Seela, Chem. Ber., 112:3832-3839(1979)]).

МС(M+1)=366.

Приклад 88:

Бензиловий ефір 4-[(1H-імідазо[4,5-с]піридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

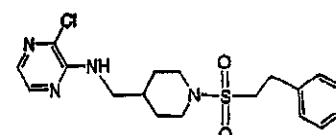


Сполуку прикладу 88 одержували з бензилового ефіру 4-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти і 7-хлор-3H-імідазо-[4,5-b]піридин (7-хлор-3H-імідазо[4,5-b]піридин одержували згідно [з Y. Mizuno, T. Itoh, K. Saito, Chem. Pharm. Bull, 12: 866-872 (1964)]).

МС(M+1)=366.

Приклад 89:

(3-Хлорпіразин-2-іл)-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]амін

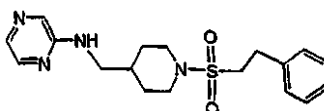


Сполуку прикладу 89 одержували з C-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламіну і 2,3-дихлорпіразину (нагріваючи із зворотним холодильником в 2-бутанолі).

МС(M+1)=396.

Приклад 90:

[1-(2-Фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]піразин-2-іламін

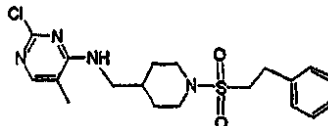


Сполуку прикладу 90 одержували з (3-хлорпіразин-2-іл)-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил] аміну шляхом гідрування в етанолі-триетиламіні над 5% паладієм на вугіллі, 1атм. водню.

МС(M+1)=361.

Приклад 91:

(2-Хлор-5-метилпіримідин-4-іл)-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]амін



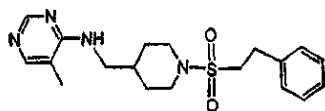
Сполуку прикладу 91 одержували з C-[1-(2-

фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламіну і 2,4-дихлор-5-метилпіримідину.

МС (M+1)=410.

Приклад 92:

(5-Метилпіримідин-4-іл)-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]амін

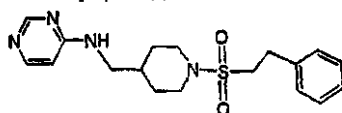


Сполуку прикладу 92 одержували з (2-хлор-5-метилпіримідин-4-іл)-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил] аміну шляхом гідрування в етанолі-триетиламіні над 5% паладієм на вугіллі, 1атм. водню.

МС (M+1)=375,5.

Приклад 93:

[1-(2-Фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]піримідин-4-іламін

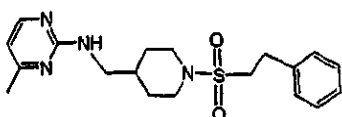


Сполуку прикладу 93 одержували з С-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламіну і 2,4-дихлорпіримідину шляхом гідрування в етанолі-триетиламіні над 5% паладієм на вугіллі, 1атм. водню.

МС (M+1)=361,5.

Приклад 94:

(4-Метилпіримідин-2-іл)-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]амін

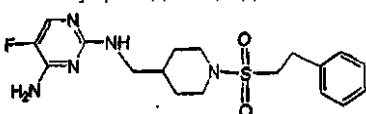


Сполуку прикладу 94 одержували з С-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл] метиламіну і 2-хлор-4-метилпіримідину.

МС (M+1)=375,5.

Приклад 95:

5-Фтор-N2-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]піримідин-2,4-діамін

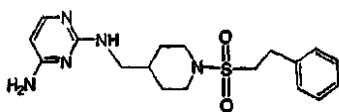


Сполуку прикладу 95 одержували з С-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламіну і 2-хлор-5-фторпіримідин-4-іламіну.

МС (M+1)=394,5.

Приклад 96:

N2-[1-(2-Фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]піримідин-2,4-діамін

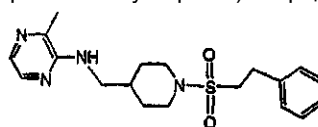


Сполуку прикладу 96 одержували з С-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламіну і 2-хлорпіримідин-4-іламіну (одержаного з 2,4-хлорпіримідин-4-іламіну шляхом гідрування в етанолі над 5% паладієм на вугіллі, 1атм. водню).

МС (M+1)=376,5.

Приклад 97:

(3-Метилпіразин-2-іл)-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]амін

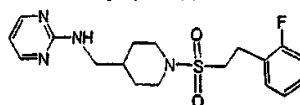


Сполуку прикладу 97 одержували з С-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламін і метилового ефіру 3-бромпіразин-2-карбонової кислоти з подальшим відновленням три-втор-бутилборгідридом літію при 0°C в ТГФ.

МС (M+1)=375,5.

Приклад 98:

{1-[2-(2-Фторфеніл)етансульфоніл]піперидин-4-ілметил}піримідин-2-іламін

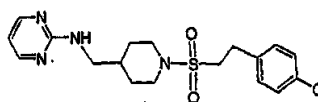


Сполуку прикладу 98 одержували з 2-(2-фторфеніл)етанолу, як описано вище на стадіях 1-7 прикладу 78.

МС (M+1)=378,5.

Приклад 99:

{1-[2-(4-Хлорфеніл)етансульфоніл]піперидин-4-ілметил}піримідин-2-іламін

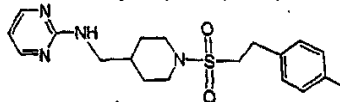


Сполуку прикладу 99 одержували з 2-(4-хлорфеніл)етанолу, як описано вище на стадіях 1-7 прикладу 78.

МС (M+1)=396.

Приклад 100:

Піримідин-2-іл-[1-(2-пара-толілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]амін

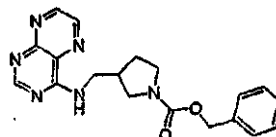


Сполуку прикладу 100 одержували з 2-(4-метилфеніл)етанолу, як описано вище на стадіях 1-7 прикладу 78.

МС (M+1)=375,5.

Приклад 101:

Бензиловий ефір 3-(птеридин-4-іламінометил)піролідин-1-карбонової кислоти

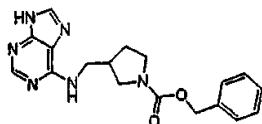


Сполуку прикладу 101 одержували з бензилового ефіру 3-амінометилпіролідин-1-карбонової кислоти (приклад 79, стадія 3) і 4-метиліоптеридину [A.A. Brown, D.J. Brown, C.S. Wood, J. Chem. Soc, 1954, 3832-3839].

МС (M+1)=365,4.

Приклад 102:

Бензиловий ефір 3-[(9H-пурин-6-іламіно)метил]піролідин-1-карбонової кислоти

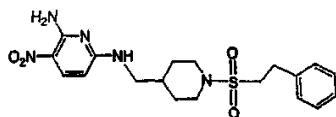


Сполуку прикладу 102 одержували з бензилового ефіру 3-амінометилпіролідін-1-карбонової кислоти (приклад 79, стадія 3) і 6-хлор-9Н-пурину.

МС(M+1)=353,4.

Приклад 103:

3-Нітро-N⁶-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]пиридин-2,6-діамін

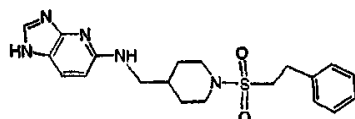


Сполуку прикладу 103 одержували з С-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-іл]метиламіну і 6-хлор-3-нітропиридин-2-іламіну.

МС(M+1)=420,5.

Приклад 104:

(1Н-імідазо[4,5-*b*]пиридин-5-іл)-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]амін

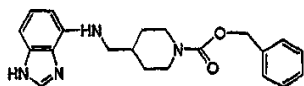


Сполуку прикладу 104 одержували з 3-нітро-N⁶-[1-(2-фенілетансульфоніл)піперидин-4-ілметил]пиридин-2,6-діаміну (приклад 103) (з точністю до 1ммоль) шляхом гідратування в 15мл ТГФ/метанолу над 0,5 нікелю Ренея в атмосфері водню (1атм.), протягом 1год. потім негайно перетворювали неочищений, чутливий до дії повітря триамінопіридин в імідазо[4,5-*b*]пиридин шляхом нагрівання із зворотним холодильником з 5мл 96% мурашиної кислоти і 2мл 37% соляної кислоти протягом ночі. Вільну основу вивільняли додаванням гідроксиду натрію і очищали методом препаративної хроматографії, елюючи хлороформом/метанолом 90/10.

МС(M+1)=400,5.

Приклад 105:

Бензиловий ефір 4-[(1Н-бензоімідазол-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



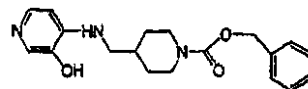
Сполуку прикладу 105 одержували з 1Н-бензоімідазол-4-іламіну (1Н-бензоімідазол-4-іламін одержували шляхом нагрівання із зворотним холодильником 1,5г 3-нітробензол-1,2-діаміну в 50мл триетилортоформату з 10мг моногідрату пара-толуолсульфонової кислоти протягом ночі, концентрування досуха при зниженому тиску, гідролізі при нагріванні із зворотним холодильником 3н НСІ протягом 1год. і нейтралізації додаванням NaOH. Потім проводили охолодження і збирали шляхом фільтрації з одержанням 4-нітробензімідазолу. Проводили каталітичне відновлення із застосуванням нікелю Ренея® в етанолі в атмосфері водню (1атм.) протягом 1год. з одержанням 1Н-бензімідазол-4-іламіну у вигляді чутли-

вої до дії повітря твердої речовини) і бензилового ефіру 4-формілпіперидин-1-карбонової кислоти (одержаного з бензилового ефіру 4-(N-метокси-N-метилкарбамоїл)-піперидин-1-карбонової кислоти, відповідно до методик, [описаних S. Nahm і S. W. Weinreb, Tetrahedron Letters, 22: 3815-3818 (1981)] з точністю до 1ммоль шляхом відновного амінування в 5мл 1,2-дихлориметану із застосуванням триацетоксиборгідриду натрію над 0,5 нікелю Ренея® в атмосфері водню (1атм.) протягом 1год., потім негайно перетворювали неочищений, чутливий до дії повітря триамінопіридин в імідазо[4,5-*b*]пиридин шляхом нагрівання із зворотним холодильником з 5мл 96% мурашиної кислоти і 2мл 37% соляних кислоти протягом ночі. Вільну основу вивільняли додаванням гідроксиду натрію і очищали методом препаративної хроматографії, елюючи хлороформом/метанолом 90/10.

МС (M+1)=365,5.

Приклад 106:

Бензиловий ефір 4-[(3-гідроксипіридин-4-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Сполуку прикладу 106 одержували з бензилового ефіру 4-(3-гідроксипіридин-4-іларкамоїл)піперидин-1-карбонової кислоти (який одержували шляхом зв'язування 4-амінопіридин-3-олу і N-бензилокарбонілпіперидин-4-карбонової кислоти з EDC) шляхом відновлення бораном-ТГФ протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили шляхом повільного додавання 1н НСІ до рН=2, потім підлугувували до рН=10 додаванням 10н NaOH. Екстрагували хлороформом з одержанням неочищеного продукту, який очищали методом препаративної хроматографії, елюючи насиченим аміаком хлороформом/метанолом 90/10 з одержанням бензилового ефіру 4-[(3-гідроксипіридин-4-іламіно)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

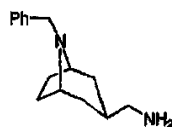
МС (M+1)=342,4.

Приклад 107:

Гідрохлорид бензилового ефіру 3-екзо-(пиридин-4-іламінометил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти

Стадія 1:

(8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-іл)метиламін



У тригорлу колбу, оснащену додатково лійкою, отвором для впускання азоту і гумовою мембраною, вміщували 1М розчин літійалюмінійгідриду в тетрагідрофурані (5,5мл, 5,5ммоль). До цього розчину краплями шприцом додавали розчин 8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-3-екзо-карбонітрилу [EP 31219 A1 19810701] (1,13г, 5,0ммоль) в безводному тетрагідрофурані. Одержану суміш перемішували протягом 3 годин при 60°C. Суміш охолоджували на крижаній бані і краплями додавали 3н розчин гідроксиду натрію (25мл). Суміш екстрагували етилацетатом

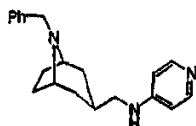
(2×100мл). Об'єднаний екстракт промивали водою (50мл) і насиченим сольовим розчином (50мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску з одержанням неочищеного (8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-іл)метиламіну у вигляді масла.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,38 (2H, д, $J=7\text{Гц}$), 7,34-7,23 (3H, м), 3,54 (2H, с), 3,21 (2H, м), 2,55 (2H, д, $J=6,5\text{Гц}$), 2,01 (2H, м), 1,67 (1H, м), 1,60 (2H, д, $J=8\text{Гц}$), 1,56-1,34 (6H, м).

МС: 231,50 ($M+1$).

Стадія 2:

(8-Бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)піридин-4-іл-амін



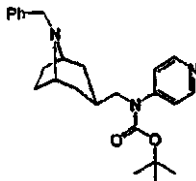
До суміші (8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-іл)метиламіну (0,999г, 4,3ммоль), 4-бромпіридингідрохлориду (0,719г, 3,7ммоль), ацетату паладію (0,033г, 0,15ммоль) і (\pm)-BINAP (0,092г, 0,15ммоль) в тетрагідрофурані (34мл) в атмосфері азоту додавали трет-бутоксид натрію (0,86г, 8,9ммоль). Суміш перемішували при 70°C в атмосфері азоту протягом 18год. Суміш розбавляли ефіром (35мл), промивали насиченим сольовим розчином (2×35мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (1,42г) у вигляді коричневої смоли. Неочищений продукт очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи спочатку метанолом/метиленхлоридом (10/90) для видалення домішок, а потім метанолом/метиленхлоридом/гідроксидом амонію (градієнт від 10/90/1 до 20/80/2) з одержанням жовтої піни (1,08г). Піну розтирали з ефіром з одержанням кристалічної твердої речовини. Тверду речовину відфільтровували і сушили у вакуумі з одержанням (8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)піридин-4-іламіну у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,16 (2H, м), 7,39 (2H, д, $J=1,5\text{Гц}$), 7,32 (2H, м), 7,26 (1H, м), 6,41 (2H, м), 4,25 (ш, ушир.с), 3,55 (2H, с), 3,25 (2H, м), 3,02 (2H, т, $J=6\text{Гц}$), 2,05 (2H, м), 1,97 (1H, м), 1,55 (6H, м).

МС: 308,36 ($M+1$).

Стадія 3:

Трет-бутиловий ефір (8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)піридин-4-ілкарбаїнової кислоти



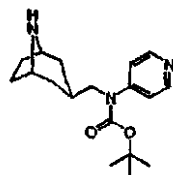
Суміш (8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)піридин-4-іламіну (0,707г, 2,3ммоль), 4-диметиламінопіридину (0,037г, 0,30ммоль, 0,13екв.) і ди-трет-бутидикарбонату (0,79г, 3,6ммоль) в ацетонітрилі перемішували в атмос-

фері азоту при температурі навколишнього середовища протягом 18год. Суміш концентрували при зниженому тиску і розчиняли залишок в метиленхлориді (60мл). Суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (30мл), водою (30мл) і насиченим сольовим розчином (30мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (0,96г) у вигляді оранжевої смоли. Неочищений продукт очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи спочатку метанолом/метиленхлоридом (10/90), а потім метанолом/метиленхлоридом/гідроксидом амонію (10/90/1) з одержанням трет-бутилового ефіру (8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)піридин-4-ілкарбаїнової кислоти у вигляді жовтого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,52 (2H, м), 7,40-7,23 (5H, м), 7,19 (2H, м), 3,60 (2H, д, $J=7\text{Гц}$), 3,51 (2H, м), 3,18 (2H, ушир.с), 1,99 (3H, м), 1,48 (9H, с), 1,42 (6H, м).

Стадія 4:

Трет-бутиловий ефір (8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)піридин-4-ілкарбаїнової кислоти

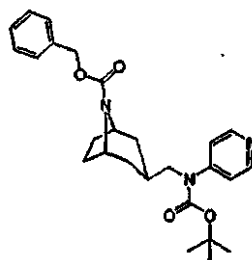


Суміш трет-бутилового ефіру (8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)піридин-4-ілкарбаїнової кислоти (0,917г, 2,25ммоль) і 10% паладію на вугіллі (0,60г) в метанолі (25мл) гідрували (тиск водню 53psi) протягом 18год. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації через броунмілерит. Осад на фільтрі промивали метанолом (3×25мл) і концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (0,592г) у вигляді смоли. Неочищений продукт очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи метанолом/метиленхлоридом/гідроксидом амонію (градієнт від 10/90/1 до 20/80/2) з одержанням продукту у вигляді твердої білої піни.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,53 (2H, м), 7,19 (2H, м), 3,80 (2H, с), 3,64 (2H, д, $J=7\text{Гц}$), 2,6-2,0 (1H, ушир.с), 2,10 (1H, м), 2,07 (2H, м), 1,63 (6H, м), 1,48 (9H, с).

Стадія 5:

Бензиловий ефір 3-екзо-[(трет-бутоксикарбоніл)піридин-4-іламіно]метил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти



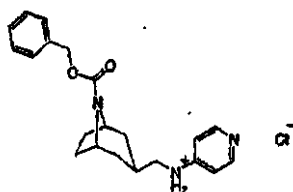
До охолодженої в крижаній бані суміші, що швидко перемішується, трет-бутилового ефіру (8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)піридин-4-

ілкарбамінової кислоти (95мг, 0,30ммоль), бікарбонату натрію (76мг, 0,90ммоль), метиленхлориду (0,8мл) і води (0,8мл) додавали бензилхлороформат (57мкл, 68мг, 0,40ммоль). Суміш перемішували протягом 18год., поки температура не збільшувалася з температури крижаної бані до температури навколишнього середовища. Суміш розбавляли дихлорметаном (5мл) і розділяли шари. Органічний шар промивали водою (2мл) і насиченим сольовим розчином (2мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (112мг) у вигляді блідо-жовтого масла. Неочищений продукт очищали методом хроматографії на силікагелі (2мм попереднє покриття), елюючи етилацетатом/гексаном 3/2 з одержанням бензилового ефіру 3-екзо-[(трет-бутоксикарбонілпіридин-4-іламіно)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти у вигляді безбарвної смоли.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,53 (2H, д, $J=6\text{Гц}$), 7,34 (5H, м), 7,17 (2H, д, $J=6\text{Гц}$), 5,12 (2H, с), 4,29 (2H, ушир.с), 3,56 (2H, д, $J=7\text{Гц}$), 2,17 (1H, м), 1,92 (2H, м), 1,55-1,31 (15H, м).

Стадія 6:

Гідрохлорид бензилового ефіру 3-екзо-(піридин-4-іламінометил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти



Розчин бензилового ефіру 3-екзо-[(трет-бутоксикарбоніл-піридин-4-іламіно)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти (54мг, 0,12ммоль) в етилацетаті (1мл), охолоджений в крижаній бані, барботували хлороводнем протягом 2 хвилини. Розчин перемішували протягом 1 години при охолодженні на льоду, дегазували азотом, потім концентрували при зниженому тиску. Одержану смолу розчиняли в метиленхлориді (0,5мл) і розбавляли розчин ефіром (5мл) для осадження смоли. Супернатант декантували, смолу розтирали з ефіром, відфільтровували одержану тверду речовину і сушили у вакуумі з одержанням гідрохлориду бензилового ефіру 3-екзо-(піридин-4-іламінометил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти у вигляді не зовсім білої твердої речовини.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 13,34 (1H, ушир.с), 8,68 (1H, м), 8,19 (1H, ушир.с), 8,06 (1H, ушир.с), 7,36 (5H, м), 6,90 (2H, д, $J=7\text{Гц}$), 5,08 (2H, с), 4,20 (2H, ушир.с), 3,11 (2H, т, $J=6\text{Гц}$), 2,17 (1H, м), 1,88 (2H, м), 1,65 (4H, м), 1,31 (2H, м).

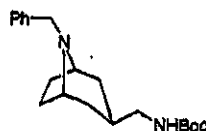
МС: 352,41 ($M+1$).

Приклад 108:

Бензиловий ефір 3-екзо-[(9H-пурин-6-іламіно)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти

Стадія 1:

Трет-бутиловий ефір (8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)карбамінової кислоти

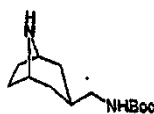


До розчину (8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-іл)метиламіну (приклад 107, Стадія 1) (0,65г, 2,8ммоль) в дихлорметані (30мл) додавали трет-бутилдикарбонат (0,65мл, 0,69г, 3,0ммоль). Розчин перемішували протягом 18 год. в атмосфері азоту. Розчин розбавляли дихлорметаном (50мл), промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (25мл), водою (25мл) і насиченим сольовим розчином (25мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (0,993г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. Розчин неочищеного продукту в етилацетаті (5мл) фільтрували через пластинку силікагелю, елюючи етилацетатом/гексаном (2/1). Фільтрат упарювали при зниженому тиску з одержанням трет-бутилового ефіру (8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)карбамінової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,37 (2H, д, $J=7\text{Гц}$), 7,30 (2H, т, $J=7\text{Гц}$), 7,24 (1H, м), 4,55 (1H, ушир.с), 3,53 (2H, с), 3,19 (2H, с), 2,99 (2H, м), 2,00 (2H, м), 1,80 (1H, м), 1,55 (4H, м), 1,44 (11H, м).

Стадія 2:

Трет-бутиловий ефір (8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)карбамінової кислоти



Суміш

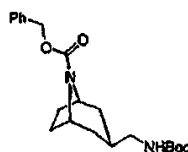
трет-бутил-(8-бензил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-іл)метилкарбамату (0,892г, 2,7ммоль) і 10% паладію на вугіллі (0,55г) в метанолі (50мл) гідрували в атмосфері водню протягом 18 год. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації через броунмлерит. Осад на фільтрі промивали метанолом (3x25мл) і концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням неочищеного трет-бутилового ефіру (8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил)карбамінової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 4,57 (1H, ушир.с), 3,53 (2H, с), 2,96 (2H, м), 1,95-1,77 (4H, м), 1,72-1,50 (4H, м), 1,44 (9H, м), 1,24 (2H, м).

МС: 241,32 ($M+1$).

Стадія 3:

Бензиловий ефір 3-екзо-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти



До суміші трет-бутил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметилкарбамату (0,84г, 3,5ммоль) в ацетонітрілі (35мл) додавали 1-[[[(бензилокси)карбоніл]окси]піролідін-2,5-діон (0,87г, 3,5ммоль). Суміш перемішували протягом

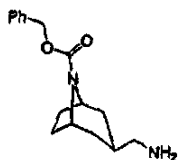
18год. в атмосфері азоту. Одержаний розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між етилацетатом (150мл) і водою (75мл) і розділяли шари. Органічний шар промивали водою (2×75мл) і насиченим сольовим розчином (50мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (1,31г) у вигляді білої твердої речовини. Неочищений продукт очищали методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом/гексаном (градієнт від 30/70 до 50/50) з одержанням бензильового ефіру 3-екзо-(трет-бутоксикарбоніламінометил)-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,36 (5H, м), 5,13 (2H, с), 4,56 (1H, ушир.с), 4,32 (2H, ушир.с), 2,94 (2H, м), 2,00 (3H, м), 1,62 (4H, м), 1,48-1,25 (11H, м).

МС: 375,39 (M+1).

Стадія 4:

Бензильовий ефір 3-екзо-амінометил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти



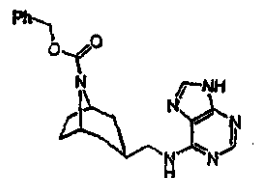
Бензил-3-екзо-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (0,94г, 2,5ммоль) вміщували в круглодонну колбу в атмосфері азоту і охолоджували на крижаній бані. Краплями додавали трифтороцтову кислоту (6мл) і перемішували суміш протягом 1 години при охолодженні на льоду. Суміш вливали в крижаний розчин 5н гідроксиду натрію (16мл) і екстрагували водну суміш метиленхлоридом (4×50мл). Екстракт промивали насиченим сольовим розчином (50мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску з одержанням продукту у вигляді безбарвного масла.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,36 (5H, м), 5,14 (2H, с), 4,33 (2H, ушир.с), 2,52 (2H, д, J=6Гц), 1,96 (2H, м), 1,88 (1H, м), 1,67 (2H, д, J=7Гц), 1,61 (2H, м), 1,42-1,25 (4H, м).

МС: 275,34 (M+1).

Стадія 5:

Бензильовий ефір 3-екзо-[(9H-пурин-6-іламіно)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти



Розчин бензильового ефіру 3-екзо-амінометил-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти (27мг, 0,10ммоль), 6-хлорпурину (31мг, 0,20ммоль) і діізопропілетиламіну (35мкл, 0,20ммоль) в ізопропанолі (2мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 18год. Одержану суміш концент-

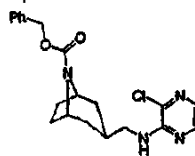
рували при зниженому тиску і розчиняли залишок в етилацетаті (3мл). Одержану суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (1мл), водою (2×1мл) і насиченим сольовим розчином (1мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (39мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Тверду речовину розтирали в гарячому етилацетаті (1мл), охолоджували суміш до температури навколишнього середовища, відфільтровували твердий осад і сушили у вакуумі з одержанням бензильового ефіру 3-екзо-[(9H-пурин-6-іламіно)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти у вигляді білої твердої речовини.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12,86 (1H, ушир.с), 8,16 (1H, с), 8,07 (1H, с), 7,61 (1H, ушир.с), 7,35 (5H, м), 5,08 (2H, д, J=2Гц), 4,17 (2H, ушир.с), 3,32 (2H, м), 2,26 (1H, м), 1,86 (2H, ушир.с), 1,61 (4H, м), 1,34 (2H, м).

МС: 393,36 (M+1).

Приклад 109:

Бензильовий ефір 3-екзо-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти



Із застосуванням методики, описаної для бензильового ефіру 3-екзо-[(9H-пурин-6-іламіно)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти (приклад 108), але замінюючи 6-хлорпурин 2,3-дихлорпіранозиним, одержували неочищений продукт (51мг) у вигляді масла. Неочищений продукт фільтрували через шар силікагелю, елюючи етилацетатом/гексаном (2/1), і концентрували фільтрат при зниженому тиску. Одержане масло розчиняли в ефірі, випаровували розчинник при зниженому тиску і сушили залишок у вакуумі з одержанням бензильового ефіру 3-екзо-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]-8-азабіцикло[3.2.1]октан-8-карбонової кислоти у вигляді жовтої смоли.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,93 (1H, д, J=3Гц), 7,56 (1H, д, J=3Гц), 7,36 (5H, м), 5,20 (1H, м), 5,15 (2H, с), 4,34 (2H, ушир.с), 3,32 (2H, м), 2,21 (1H, м), 1,97 (2H, м), 1,66 (4H, м), 1,60-1,40 (2H, м).

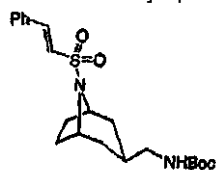
МС: 387,27 (M+1).

Приклад 110:

[8-(2-Фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил]піримідин-2-іламін

Стадія 1:

Трет-бутиловий ефір [8-(2-транс-фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил]карбаминової кислоти



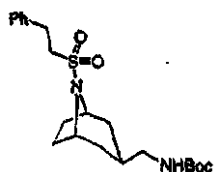
До розчину трет-бутил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-

3-екзо-ілметилкарбамату (приклад 107, стадія 1) (0,60г, 2,5ммоль) і діізопропілетиламіну (0,52мл, 0,39г, 3,0ммоль) в метиленхлориді (15мл) в атмосфері азоту при охолодженні на крижаній бані краплями протягом 10 хвилин додавали розчин транс-2-фенілетансульфонілхлориду (0,57г, 2,8ммоль) в метиленхлориді (10мл). Одержану суміш перемішували протягом 18год. в атмосфері азоту, поки температура не збільшувалась з температури крижаної бані до температури навколишнього середовища. Розчин розбавляли дихлорметаном (125мл), промивали 1н розчином гідроксиду натрію (50мл), водою (50мл) і насиченим сольовим розчином (50мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (0,95г) у вигляді жовтої смоли. Неочищений продукт очищали методом колонкової флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи етилацетатом/гексаном (градієнт від 33/67 до 50/50), з одержанням трет-бутилового ефіру [8-(2-транс-фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил]карбамінової кислоти у вигляді безбарвної смоли.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,50-7,40 (6H, м), 6,65 (1H, д, J=15Гц), 4,58 (1H, ушир.с), 4,24 (2H, ушир.с), 3,00 (2H, м), 1,96 (3H, м), 1,69 (3H, м), 1,54 (3H, м), 1,44 (9H, м).

Стадія 2:

Трет-бутиловий ефір [8-(2-фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил]карбамінової кислоти

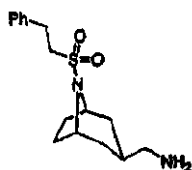


Суміш трет-бутилового ефіру [8-(2-транс-фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил]карбамінової кислоти (0,61г, 1,5ммоль) і 20% гідроксиду паладію на вугіллі (0,30г) в етанолі (50мл) гідрували (52psi водню) протягом 18год. Каталізатор видаляли шляхом фільтрації через броммілерит. Осад на фільтрі промивали етанолом (3×25мл) і концентрували фільтрат при зниженому тиску з одержанням неочищеного трет-бутилового ефіру [8-(2-фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил]карбамінової кислоти у вигляді смоли.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,35-7,20 (5H, м), 4,56 (1H, ушир.с), 4,24 (2H, ушир.с), 3,24 (2H, м), 3,11 (2H, м), 2,98 (2H, т, J=6Гц), 2,02 (2H, м), 1,92 (1H, м), 1,74-1,51 (4H, м), 1,44 (9H, с), 1,37 (2H, м).

Стадія 3:

С-[8-(2-Фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-екзо-іл]метиламін



Розчин неочищеного трет-бутилового ефіру [8-

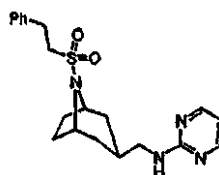
(2-фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил]карбамінової кислоти (0,64г, 1,5ммоль) в діоксані (2мл) і 3н соляній кислоті (2мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 3год. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Водний залишок охолоджували на крижаній бані і підлюговували додаванням 3н розчину гідроксиду натрію. Водну суміш екстрагували метиленхлоридом (4×20мл). Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином (20мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (0,404г) у вигляді блідожовтого масла. Розчин неочищеного продукту в метиленхлориді фільтрували через шар силікагелю, елюючи метанолом/метиленхлоридом/гідроксидом амонію (20/80/2) з одержанням С-[8-(2-фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-екзо-іл]метиламіну у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7, 32 (2H, м), 7,26 (1H, м), 7,21 (2H, д, J=7Гц), 4,24 (2H, м), 3,24 (2H, м), 3,11 (2H, м), 2,56 (2H, д, J=6Гц), 2,03 (2H, м), 1,82-1,65 (5H, м), 1,37 (4H, м).

МС: 309,33 (M+1).

Стадія 4:

[8-(2-Фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил]піримідин-2-іламін



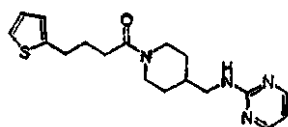
Розчин С-[8-(2-Фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-екзо-іл] метиламіну (31мг, 0,10ммоль), 2-бромпіримідину (32мг, 0,20ммоль) і діізопропілетиламіну (35мкл, 0,20ммоль) в ізопропанолі (2мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 18год. Суміш концентрували при зниженому тиску і розчиняли залишок в етилацетаті (3мл). Одержану суміш промивали насиченим розчином бікарбонату натрію (1мл), водою (2×1мл) і насиченим сольовим розчином (1мл), сушили (сульфат натрію), фільтрували і випаровували розчинник при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту (39мг) у вигляді жовтої твердої речовини. Неочищений продукт очищали методом хроматографії на силікагелі (1мм попереднє покриття), елюючи етилацетатом/гексаном 2/1 з одержанням безбарвної смоли (27мг). Смолу кристалізували з етилацетату, осад відфільтровували і сушили у вакуумі з одержанням [8-(2-фенілетансульфоніл)-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-ілметил]-піримідин-2-іламіну у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 8,26 (2H, д, J=5Гц), 7,32 (2H, м), 7,26 (1H, м), 7,21 (2H, д, J=7Гц), 6,53 (1H, т, J=5Гц), 5,11 (1H, м), 4,25 (2H, м), 3,31 (2H, т, т, J=6,5Гц), 3,24 (2H, м), 3,12 (2H, м), 2,03 (3H, м), 1,74 (4H, м), 1,46 (2H, м).

МС: 387,31 (M+1).

Приклад 111:

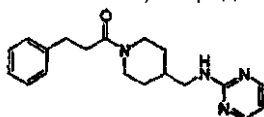
1-[4-(Піримідин-2-іламінометил)піперидин-1-



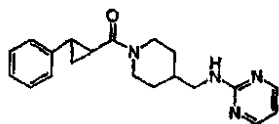
MC (M+1): 345,25.

Приклад 112:

3-Феніл-1-[4-(піримідин-2-іламінометил)піперидин-1-іл]пропан-1-он



Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 111, але замінюючи 4-тіофен-2-іл-масляну кислоту 3-фенілпропіоною кислотою. МС (М+1): 325,28. Приклад 113: (2-феніліцклопропіл)-[4-(піримідин-2-іламінометил)піперидин-1-іл]метанон

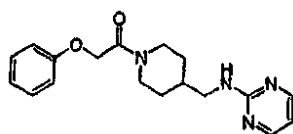


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 111, але замінюючи 4-тіофен-2-іл-масляну кислоту 2-фенілциклопропанкарбоною кислотою.

MC (M+1): 337,27.

Приклад 114:

2-Фенокси-1-[4-(піримідин-2-іламінометил)піперидин-1-іл]етанон

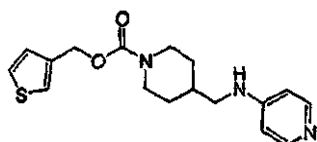


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 111, але замінюючи 4-тіофен-2-іл-масляну кислоту феноксіоцтовою кислотою.

MC (M+1): 341,27.

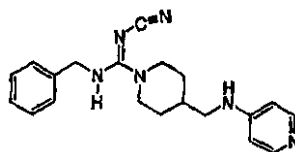
Приклад 115:

Тіофен-3-ілметиловий ефір 4-(піридин-4-іламінометил)піперидин-1-карбонової кислоти



Приклад 116:

N-Бензил-N'-ціано-N"-[4-(тридин-4-іламінометил)піперидиніл]гуанідин

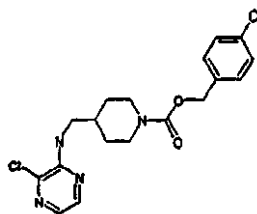


До розчину дифенілціанкарбонімідату (0,44ммоль) в ТГФ (3мл) при -78°C краплями додавали бензиламін (0,44ммоль, в 2мл ТГФ). Видаляли охолоджуючу баню, і після досягнення 20°C додавали піперидин-4-ілметилпіридин-4-іл-амін (0,44ммоль, в 2мл ДМФ, приклад 30). Одержану реакційну суміш нагрівали до 90°C протягом 14 год., охолоджували, видаляли леткі компоненти у вакуумі і очищали, одержаний залишок методом хроматографії на силікагелі.

MC (M+1): 349,38.

Приклад 117:

4-Хлор-бензиловий ефір 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

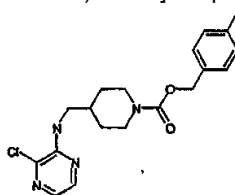


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 47, здійснюючи взаємодію 2,3-дихлорпіразину з проміжним продуктом 2b з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

MC(M+1):395.

Приклад 118:

4-Метилбензиловий ефір 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

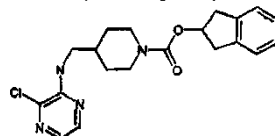


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 47, здійснюючи взаємодію 2,3-дихлорпіразину з проміжним продуктом 2a з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

MC (M+1): 375.

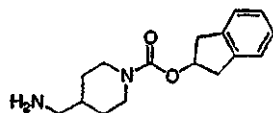
Приклад 119:

Індан-2-іловий ефір 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Стадія 1:

Індан-2-іловий ефір 4-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним при одержанні проміжних продуктів 2а-е. Стадія 2:

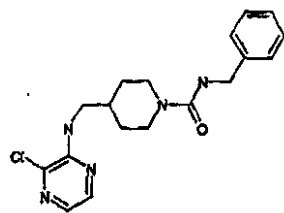
Індан-2-іловий ефір 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 47, проводячи взаємодію 2,3-дихлорпіразину з аміном, описаним на стадії 1.

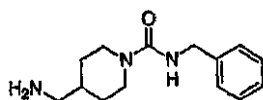
МС (М+1): 387.

Приклад 120:

Бензиламід 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Стадія 1:
Бензиламід 4-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним при одержанні проміжних продуктів 2а-е, замінюючи проміжний продукт 1а-е бензилізоціанатом.

Стадія 2:

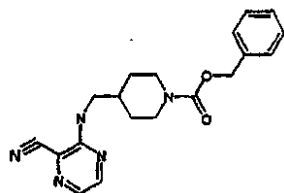
Бензиламід 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано в прикладі 47, проводячи взаємодію 2,3-дихлорпіразину з аміном, описаним на стадії 1, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС (М+1): 360.

Приклад 121:

Бензиловий ефір 4-[(3-ціаношпазин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

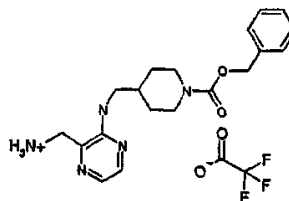


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним при одержанні продукту прикладу 47, використовуючи 2-хлор-3-ціанопіразин (Maybridge Chemicals) замість 2,3-дихлорпіразину.

МС (М+1): 352.

Приклад 122:

Сіль трифтороцтової кислоти і бензилового ефіру 4-[(3-амінометилпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

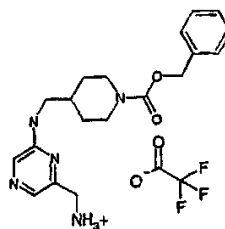


До розчину бензилового ефіру 4-[(3-ціанопіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (130мг) (приклад 121) в етанолі (10мл) в атмосфері азоту, додавали нікель Ренея (20мг) і перемішували суміш в атмосфері водню (1атм.) протягом 8год. Реакційну суміш фільтрували, концентрували у вакуумі і потім очищали методом хроматографії із оберненою фазою (С-18, елюючи градієнтом 0,1% водною трифтороцтовою кислотою/ацетонітрилом) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді трифтороцтової солі.

МС (М+1): 356.

Приклад 123:

Сіль трифтороцтової кислоти і бензилового ефіру 4-[(6-амінометилпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

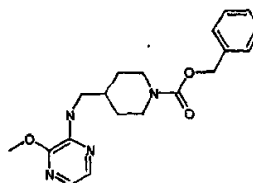


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним при одержанні продукту прикладу 122, з 2-хлор-6-ціанопіразину [L. Bernadi et al., Gazz. Chim. Et al., 91, 1431 (1961)] і бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (приклад 13, стадія 1).

МС (М+1): 356.

Приклад 124:

Бензиловий ефір 4-[(3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



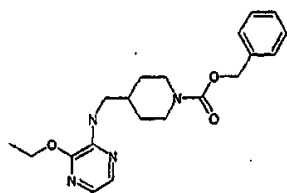
Бензиловий ефір 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (2,72г, 7,54ммоль) і 0,5М розчин метоксиду натрію в метанолі (40мл) нагрівали в атмосфері азоту при 60°C протягом 2 діб, охолоджували, упарювали і розподіляли залишок між EtOAc і водою. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили і випаровували розчинник з одержанням неочищеного матеріалу, очищали методом флеш-хроматографії на силікагелі (елюючи градієнтом від 25 до 100% EtOAc гексан) з одержанням бажаної сполуки у вигляді твердої речовини. Тверду речовину перемішували з приблизно 10мл суміші ізопропілацетату/гексану (2/1) і фільтрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у ви-

гляді білої твердої речовини.

МС (M+1): 357.

Приклад 125:

Бензиловий ефір 4-[(3-етоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

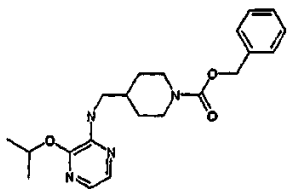


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано для прикладу 124, використовуючи етоксид натрію в етанолі замість метоксиду натрію в метанолі.

МС(M+1):371.

Приклад 126:

Бензиловий ефір 4-[(3-ізопропоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

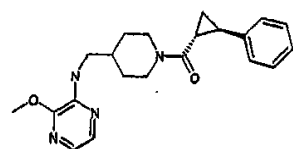


Вказану в заголовку сполуку одержували, як описано для прикладу 124, використовуючи ізопропоксид натрію в ізопропанолі замість метоксиду натрію в метанолі.

МС (M+1): 385.

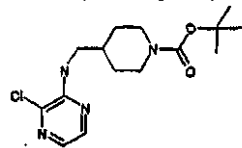
Приклад 127:

{4-[(3-Метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)метанон



Стадія 1:

Трет-бутиловий ефір 4-[(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



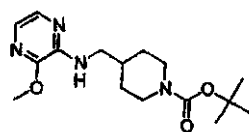
2,3-Дихлорипіразин (1,0г, 0,0067ммоль), трет-бутил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилат (1,6г, 0,0075ммоль) (Astatech) і карбонат цезію (2,4г, 0,0075ммоль) в ацетонітрилі (10мл) нагрівали при 90°C в атмосфері азоту протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли етилацетатом (50мл) і промивали водою (50мл). Органічний екстракт сушили над сульфатом натрію, фільтрували і очищали методом хроматографії, елюючи градієнтом від 10 до 30% етил ацетату/гексану з одержанням вказаної в заголовку сполуку у вигляді піни.

МС (M+1): 327.

Стадія 2:

Трет-бутиловий ефір 4-[(3-метоксипіразин-2-

іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

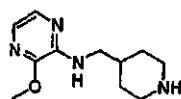


Трет-бутиловий ефір 4- [(3-хлорпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (3,0г, 0,0092ммоль) і 0,5М метоксид натрію в метанолі (40мл) нагрівали в атмосфері азоту при 75°C протягом 18 год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли метиленхлоридом (100мл) і промивали водою (pH=9, доведене додаванням NaOH). Органічний екстракт сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС (M+1): 323.

Стадія 3:

4-[(3-Метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин

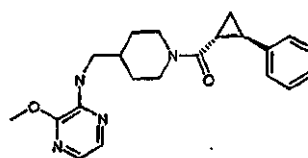


Трет-бутиловий ефір 4-[(3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (0,5г, 0,0015ммоль) і трифтороцтову кислоту (5мл) залишали перемішуватись в атмосфері азоту протягом 0,5год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і очищали методом хроматографії на силікагелі, елюючи метиленхлоридом/метанолом/гідроксидом амонію (90/10/2) з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС (M+1): 223.

Стадія 4:

{4-[(3-Метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)метанон



Суміш

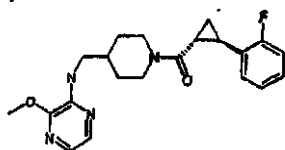
4-[(3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидину (0,093г, 0,00042ммоль), 1-гідроксибензотриазолу (0,078г, 0,0005ммоль), 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімідгідрохлориду (0,097г, 0,0005ммоль) і (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонову кислоту [T. Riley et al., J. Med. Chem., 15, 1187, 1972] (0,072г, 0,00044ммоль) в ДМФ (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (30мл), промивали 10% водним розчином бікарбонату натрію (20мл), потім насиченим сольовим розчином (10мл), концентрували у вакуумі і очищали методом хроматографії на силікагелі, елюючи 50-100% етилацетатом/гексаном. Після кристалізації з ефіру/гексану одержували вказану в заголовку сполуку.

МС (M+1): 367.

Приклад 128:

[2-((1R,2R)-(2-Фторфеніл))циклопропіл]-{4-[(3-

метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}метанон

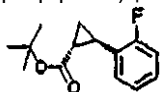


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним для одержання сполуки прикладу 127, стадія 4, використовуючи (1R,2R)-2-(2-фторфеніл)циклопропанкарбонову кислоту, одержану як описано нижче.

МС(M+1):385.

Стадія 1:

Трет-бутиловий ефір (R,R)-2-(2-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти

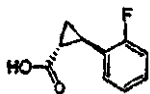


До розчину трифлату міді (2:1 комплекс з бензолом) (21мг, 0,041ммоль) в хлороформі (20мл) в атмосфері азоту додавали 2,2'-ізопропіліден-біс-(4S)-4-трет-бутил-2-оксазолін (12,5мг, 0,042ммоль) і залишали суміш перемішуватись при кімнатній температурі протягом 1год. Реакційну суміш фільтрували в атмосфері азоту в колбу і додавали 2-фторстирол (1,0г, 8,19ммоль). Краплями додавали розчин трет-бутилдіазо-ацетату (0,63мл, 4,09ммоль) в хлороформі (10мл) протягом 1,5 год. і залишали суміш перемішуватись при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і очищали методом хроматографії на силікагелі, елюючи 3-10% етилацетатом/гексаном, з одержанням R_f (0,6)-трансізомеру вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

^1H ЯМР 400мгц (5, CDCl_3) δ : 1,22 (м, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,54 (м, 1H), 1,84 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 6,9-7,1 (м, 3H), 7,17 (м, 1H).

Стадія 2:

2-(2-Фторфеніл)циклопропанкарбонова кислота

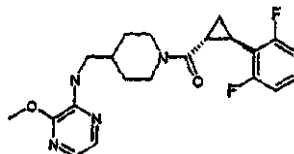


До трет-бутилового ефіру стадії 1 (0,52г, 0,0022ммоль) в дихлорметані при 0°C додавали трифтороцтову кислоту і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 30хв. Реакційну суміш концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла. При аналізі кислоти методом хіральної ВЕРХ (Chirapak AD, 250x4,6мм), елюючи 0,2% трифтороцтовою кислотою в гексані(А)/етанолом(В) (95/5)(А/В), 1мл/хв., показано, що матеріал володіє чистотою >94%ЕЕ.

МС(M+1): 181.

Приклад 129:

[2-((1R,2R)-(2,6-Дифторфеніл))циклопропіл]-4-[(3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}метанон

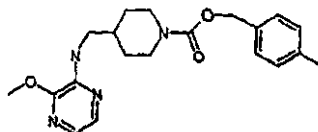


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним для одержання сполуки прикладу 127, стадія 4, використовуючи (1R,2R)-2-(2,6-дифторфеніл)циклопропанкарбонову кислоту (одержану способом, схожим з описаним для одержання 2-(2-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти (приклад 128).

МС(M+1):403.

Приклад 130:

4-Метилбензиловий ефір 4-[(3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



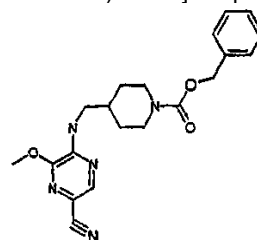
Суміш

4-[(3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидину (приклад 127, стадія 3) (0,093г, 0,00042ммоль) і N-(4-метилбензилоксикарбонілокси)сукциніміду (проміжний продукт 1а) (118мг) в ДМФ (2мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (30мл), промивали 10% водним розчином бікарбонатом натрію (20мл), потім насиченим сольовим розчином (10мл), концентрували у вакуумі і методом хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 5-15% ацетон/дихлорметан. Концентрували у вакуумі, потім кристалізували з ефіру/гексану з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС(M+1):371.

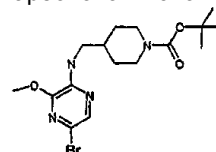
Приклад 131:

Бензиловий ефір 4-[(5-ціано-3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Стадія 1:

Трет-бутиловий ефір 4-[(5-бром-3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



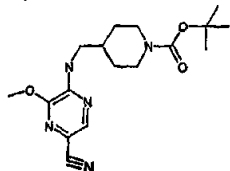
До трет-бутилового ефіру 4-[(3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 127, стадія 2) (2,0г, 0,0062ммоль) в хлороформі (160мл) в атмосфері азоту додавали піридин (0,528мл, 0,0064ммоль), потім повільно (протягом ~1год.) розчин бром (1,044г, 0,0064ммоль) в хлороформі (16мл). Реак-

ційну суміш розбавляли водою (100мл), видаляли органічний шар, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до стану масла. Масло очищали методом хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 0-4% ацетон/дихлорметан з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

МС(M+1): 401.

Стадія 2:

Трет-бутиловий ефір 4-[(5-ціано-3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

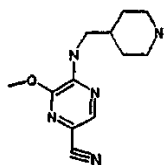


До трет-бутилового ефіру 4-[(5-бром-3-метоксипіразин-2-іл-аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (0,5г, 0,00125моль) в ДМСО (10мл), в атмосфері азоту додавали ціанід міді (0,565г, 0,00625моль) і нагрівали суміш при 150°C протягом 1,5год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли суміш 20% гідроксидом амонію у воді (50мл) і дихлорметаном (50мл) і залишали перемішуватись протягом 1год. Органічний шар видаляли, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до стану масла. Масло очищали методом хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 20-40% етилацетат/гексан з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

МС (M+1): 348.

Стадія 3:

4-[(5-Ціано-3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин



Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним на стадії 3 прикладу 127, з трет-бутилового ефіру 4-[(5-ціано-3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС (M+1): 248.

Стадія 4:

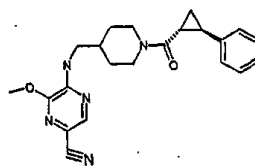
Бензиловий ефір 4-[(5-ціано-3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним в прикладі 130, з 4-[(5-ціано-3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидину, використовуючи N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімід (Sigma-Aldrich).

МС (M+1): 382.

Приклад 132:

6-Метокси-5-[[1-(2-(1R,2R)-фенілциклопропанкарбоніл)піперидин-4-ілметил]аміно]піразин-2-карбонітрил

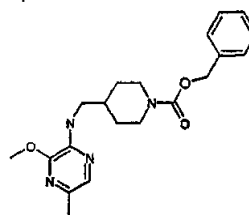


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним на стадії 4 прикладу 127, з 4-[(5-ціано-3-метоксипіразин-2-іламіно)метил]піперидину (приклад 131, стадія 3).

МС (M+1): 392.

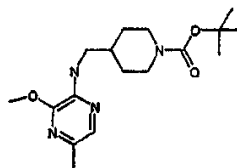
Приклад 133:

Бензиловий ефір 4-[(3-метокси-5-метилпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Стадія 1:

Трет-бутиловий ефір 4-[(3-метокси-5-метилпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

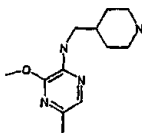


До трет-бутилового ефіру 4-[(5-бром-3-метоксипіразин-2-іл-аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 131, стадія 1) (0,20г, 0,0005моль) в тетрагідрофурані (1мл) в атмосфері азоту додавали 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан-нікель(II)хлорид (0,034г, 0,0625ммоль), потім краплями додавали 2,0М диметилцинк в толуолі (0,313мл, 0,000625моль). Реакційну суміш перемішували протягом 1,5год., розбавляли водою (5мл) і етилацетатом (30мл). Органічний шар видаляли, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до стану масла. Масло очищали методом хроматографії на силікагелі, елюючи градієнтом 20-50% етилацетат/гексан, з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді піни.

МС (M+1): 337.

Стадія 2

4-[(3-Метокси-5-метилпіразин-2-іламіно)метил]піперидин



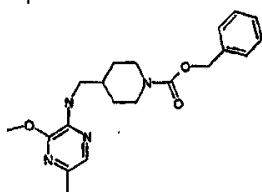
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним на стадії 3 прикладу 127, з трет-бутилового ефіру 4-[(3-метокси-5-метилпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

МС (M+1): 237.

Стадія 3:

Бензиловий ефір 4-[(3-метокси-5-

метилпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

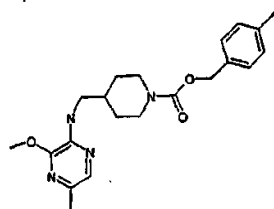


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним в прикладі 130, з 4-[(3-метокси-5-метилпіразин-2-іламіно)метил]піперидину, використовуючи N-(бензилоксикарбонілокси)сукцинімід (Sigma-Aldrich).

МС (M+1): 371.

Приклад 134:

4-Метилбензиловий ефір 4-[(3-метокси-5-метилпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

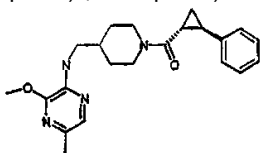


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним в прикладі 130, з 4-[(3-метокси-5-метилпіразин-2-іламіно)метил]піперидину (приклад 130, стадія 2), використовуючи N-(4-метилбензилоксикарбонілокси)сукцинімід (проміжний продукт 1а).

МС(M+1):385.

Приклад 135:

{4-[(3-Метокси-5-метилпіразин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-(2-((1R,2R)-феніл)циклопропіл)метанон

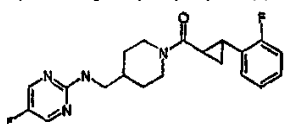


Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним на стадії 4 прикладу 127, з 4-[(3-метокси-5-метилпіразин-2-іламіно)метил]піперидину (приклад 133, стадія 2).

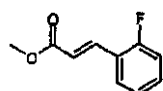
МС(M+1):381.

Приклад 136:

Транс-N-[(1-{[2-(2-фторфеніл)циклопропіл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-5-фторпіримідин-2-амін



Стадія 1: Метил-(2E)-3-(2-фторфеніл)проп-2-еноат

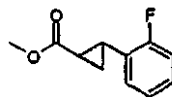


Розчин 2-фторкоричної кислоти, що перемішується, в безводному метанолі барботували газоподібним HCl. Реакційну суміш залишали охолоджуватись до кімнатної температури, потім концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС(M+1): 181.

Стадія 2:

Метил-2-(2-фторфеніл)циклопропанкарбоксилат

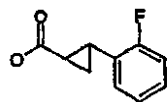


Діазометан одержували таким чином. При перемішуванні до розчину ефіру (290мл) і 40% КОН (водний розчин, 90мл) при 0°C порціями додавали 1-метил-3-нітро-1-нітрозогуанідин (24,42г, 166,53ммоль). Після перемішування протягом 1год. суміш охолоджували до -78°C і залишали перемішуватись протягом додаткових 10 хвилин. Потім ефірний шар і ацетат паладію (приблизно 200мг) додавали приблизно 10 порціями до розчину, що перемішується, метил-(2E)-3-(2-фторфеніл)проп-2-еноату (3,0г, 16,65ммоль) в ефірі (20мл) при 0°C. Після перемішування при кімнатній температурі протягом приблизно 30 хвилин реакційну суміш потім фільтрували через силікагель і концентрували.

МС(M+1):195.

Стадія 3:

Одержання 2-(2-фторфеніл)циклопропанкарбонової кислоти

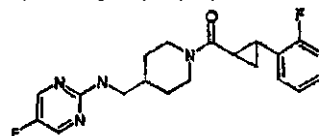


До розчину, що перемішується, метил-2-(2-фторфеніл)циклопропан-карбоксилату (4,8г, 24,72ммоль) в тетрагідрофурани (25мл) додавали 10М розчин гідроксиду натрію (приблизно 2мл), невелику кількість води і достатню кількість метанолу. Реакційну суміш потім залишали перемішуватись при кімнатній температурі протягом приблизно 2год. Після концентрувати реакційній суміші додавали 1н HCl то тих пір, поки суміш не ставала кислотою. Органічний шар двічі екстрагували етилацетатом, потім промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС(M+1): 181.

Стадія 4:

N-[(1-{[2-(2-фторфеніл)циклопропіл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]-5-фторпіримідин-2-амін



Розчин бензилового ефіру 4-[(5-фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 71, стадія 2) гідрова-

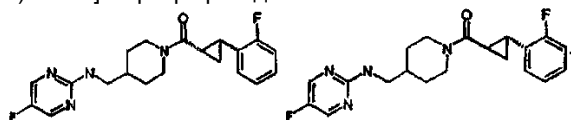
ли в атмосфері водню (1атм.) над 10% Pd/C в етанолі до моменту завершення дебензилювання. Реакційну суміш потім фільтрували, промивали каталізатор етанолом і випаровували розчинник з одержанням аміну зі знятим захистом, який зв'язували з 2-(2-фторфеніл)циклопропанкарбоною кислотою, використовуючи умови, описані на стадії 4 прикладу 127, з одержанням вказаної в заголовку сполуки після очищення методом хроматографії на силікагелі.

¹H ЯМР (400мгц): δ 8,15 (м, 2H); 7,17 (ушир.с, 1H); 7,04 (м, 2H); 5,47 (ушир.с, 1H); 4,65 (ушир.с, 1H); 4,15 (д, 1H); 3,31 (м, 2H); 3,08 (т, 1H); 2,56 (м, 2H); 2,02 (ушир.с, 1H); 1,90 (м, 3H); 1,67 (м, 1H); 1,22 (м, 4H).

МС(M+1):373.

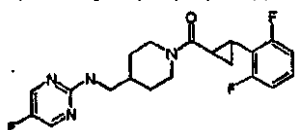
Приклад 137:

(S,S) i (R,R)N-[(1-[[2-(2-фторфеніл)циклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-фторпіримідин-2-амін



Розділення двох енантімерів N-[(1-[[2-(2-фторфеніл)циклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-фторпіримідин-2-аміну проводили на колонці Chiralpak AD, елюючи 0,1% діетиламіном в гексані/2-пропанолі.

Приклад 138: N-[(1-[[2-(2,6-дифторфеніл)циклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-фторпіримідин-2-амін



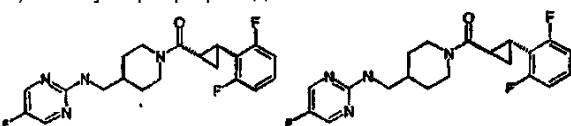
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним в прикладі 136, використовуючи як вихідний матеріал 2,6-дифторкоричну кислоту.

¹H ЯМР (400мгц, CDCl₃): δ 8,16 (с, 2H); 7,13 (ушир.с, 1H); 6,82 (дд, 2H); 5,20 (с, 1H); 4,67 (м, 1H); 4,23 (м, 1H); 3,32 (дд, 2H); 3,11 (м, 1H); 2,64 (м, 1H); 2,38 (м, 1H); 2,30 (м, 1H); 1,94-1,80 (м, 2H); 1,66 (м, 2H); 1,40-1,39 (м, 1H); 1,27-1,22 (м, 2H).

МС(M+1):391.

Приклад 139:

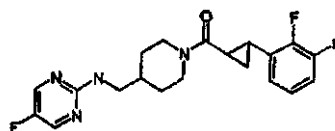
(S,S) i (R,R)N-[(1-[[2-(2,6-дифторфеніл)циклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-фторпіримідин-2-амін



Розділення двох енантімерів N-[(1-[[2-(2-фторфеніл)циклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-фторпіримідин-2-аміну проводили на колонці Chiralpak AD, елюючи 0,1% діетиламіном в гексані/2-пропанолі.

Приклад 140:

N-[(1-[[2-(2,3-дифторфеніл)циклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-фторпіримідин-2-амін



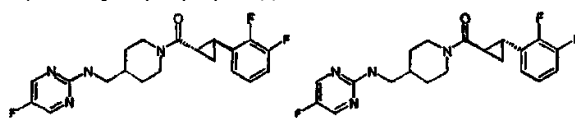
Вказану в заголовку сполуку одержували способом, схожим з описаним в прикладі 136, використовуючи 2,3-дифторкоричну кислоту.

¹H ЯМР (400мгц): δ 8,15 (с, 2H); 7,00 (м, 2H); 6,77 (ушир.с, 1H); 5,44 (ушир.с, 1H); 4,65 (ушир.с, 1H); 4,14 (д, 1H); 3,09 (т, 1H); 2,59 (м, 2H); 2,05 (ушир.с, 1H); 1,89 (м, 3H); 1,69 (ушир.с, 1H); 1,26 (м, 3H).

МС(M+1):391.

Приклад 141:

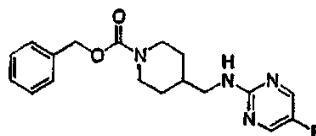
(S,S) i (R,R)N-[(1-[[2-(2,3-дифторфеніл)циклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-фторпіримідин-2-амін



Розділення двох N-[(1-[[2-(2,3-дифторфеніл)циклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-фторпіримідин-2-аміну проводили на колонці Chiralpak AD, елюючи 0,1% діетиламіном в гексані/2-пропанолі.

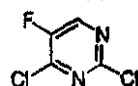
Приклад 142:

Бензил-4-[[5-фторпіримідин-2-іл)аміно]метил]піперидин-1-карбоксилат



Стадія 1:

2,4-Дихлор-5-фторпіримідин

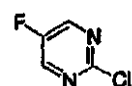


Розчин, що перемішується, 5-фторурацилу (15,0г, 0,115моль), N,N-диметиланіліну (7,31мл, 0,058моль) в POCl₃ (107мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 1год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і гасили залишок додаванням води (100г) при 0°C. Потім розчин екстрагували етиловим ефіром (3×200мл). Об'єднаний ефірний шар промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл), водою (100мл), насиченим сольовим розчином (50мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (400мгц, CDCl₃): δ 8,49 (с, 1H, Ar).

Стадія 2:

2-Хлор-5-фторпіримідин (7)



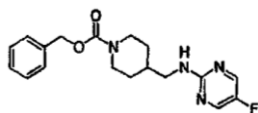
До перемішуваної суміші, що нагрівається із зворотним холодильником, 2,4-дихлор-5-фторпіримідину (17,0г, 0,102моль) і цинку (100 меш, 20,0г, 0,305моль) в ТГФ (100мл) повільно додавали оцтову кислоту (5,8мл, 0,102моль). Одержану реакційну суміш нагрівали із зворотним хо-

лодильником протягом 3 год., а потім охолоджували до кімнатної температури. Тверді речовини видаляли шляхом фільтрації і концентрували фільтрат у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60 (200г), елюючи 10-50% етилацетатом в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (400Мгц, CDCl₃): δ 8,53 (с, 2H, Ar).

Стадія 3:

Бензил-4-[[[(5-фторпіримідин-2-іл)аміно]метил]піперидин-1-карбоксилат



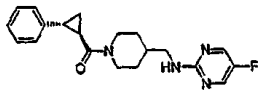
Розчин, що перемішується, бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (приклад 13, стадія 1) (10,0г, 0,040моль), 2-хлор-5-фторпіримідину (5,3г, 0,040моль) і карбонату цезію (26,2г, 0,081моль) в ДМФ (100мл) нагрівали при 100°C протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (400мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (100мл), водою (5×100мл) і насиченим сольовим розчином (50мл), сушили над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60 (0,5кг), елюючи 50-100% етилацетатом в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС (M+1): 345.

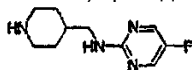
¹H ЯМР (400Мгц, CDCl₃): δ 8,15 (с, 2H, Pyr), 7,35 (м, 5 H, Ar), 5,12 (с, 2H, ArCH₂), 4,21 (ушир.с, 2H, NCH₂), 3,29 (т, J=6,4Гц, 2H, NCH₂), 2,78 (ушир.с, 2H, NCH₂), 1,80 (м, 2H, CH), 1,77 (м, 2H, CHCH₂CH₂), 1,20 (м, 2H, CHCH₂CH₂).

Приклад 143:

5-Фтор-2-[[[(1-[[[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]аміно]піримідин



Стадія 1: 5-фтор-N-(піперидин-4-ілметил)піримідин-2-амін



Суміш бензил-4-[[[(5-фторпіримідин-2-іл)аміно]метил]піперидин-1-карбоксилату (приклад 142, стадія 3) (9,0г, 0,026моль) і Pd/C (10%, 0,9г) в безводному метанолі (250мл) інтенсивно перемішували в атмосфері водню з балона протягом 2 год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували фільтрат з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

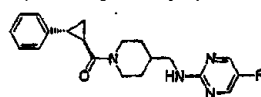
МС (M+1): 221.

¹H ЯМР (400Мгц, CDCl₃): δ 8,15 (с, 2H, Pyr), 5,19 (с, 1H, NH), 3,27 (т, J=6,3Гц, 2H, NHCH₂CH), 3,11 (д, J=9,1Гц, 2H, NHCH₂CH₂), 2,61 (т, J=12,1Гц, 2H, NHCH₂CH₂), 1,77 (д, J=12,7Гц, 2H, CH₂CH₂CH), 1,73 (м, 1H, CH), 1,24 (м, 2H, CH₂CH₂CH).

Стадія 2:

5-Фтор-2-[[[(1-[[[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-

іл)метил]аміно}піримідин



Розчин

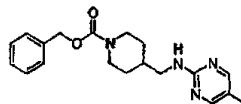
5-фтор-N-(піперидин-4-ілметил)піримідин-2-аміну (1,00г, 4,76ммоль), (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти [T. Riley et al., J. Med. Chem., 15, 1187, 1972] (0,77г, 4,76ммоль), EDC (1,37г, 7,13ммоль) і HOBt (0,96г, 7,13ммоль) в ДМФ (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (50мл), водою (5×50мл), насиченим сольовим розчином (20мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60 (90г), елюючи CH₂Cl₂/2-пропанол/гексаном 10:1/15:89/75 з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС (M+1): 355.

¹H ЯМР (400Мгц, CDCl₃): δ 8,15 (с, 2H, Pyr), 7,28 (т, J=7,6Гц, 2H, Ar), 7,19 (т, J=6,6Гц, 1H, Ar), 7,10 (д, J=7,4Гц, 2H, Ar), 5,15 (с, 1H, NH), 4,64 (д, J=13,5Гц, 1H, NCH₂), 4,14 (д, J=12,7Гц, 1H, NCH₂), 3,30 (с, 2H, CH₂NH), 3,06 (кв., J=12,8Гц, 1H, NCH₂), 2,62 (т, J=12,1Гц, 1H, NCH₂), 2,46 (ушир.с, 1H, ArCH), 1,98 (м, 1H, CHCO), 1,87 (м, 1H, CH₂CHCH₂), 1,82 (м, 2H, CH₂CH₂CH), 1,65 (м, 1H, CHCH₂CH), 1,26 (м, 1H, CHCH₂CH), 1,21 (м, 2H, CH₂CH₂CH).

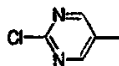
Приклад 144:

Бензил-4-[[[(5-метилпіримідин-2-іл)аміно]метил]піперидин-1-карбоксилат



Стадія 1:

2-Хлор-5-метилпіримідин



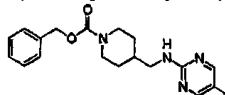
Доперемішуваної суміші, що нагрівається із зворотним холодильником 2,4-дихлор-5-метилпіримідину [1780-31-0] (Sigma-Aldrich) (40,0г, 0,245моль) і цинку (100меш, 48,1г, 0,736моль) в ТГФ (250мл) повільно додавали оцтову кислоту (14,0мл, 0,245моль). Одержану реакційну суміш нагрівали із зворотним холодильником протягом 3 год., потім охолоджували до кімнатної температури. Тверді речовини видаляли шляхом фільтрації і концентрували фільтрат у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60 (0,5кг), елюючи градієнтом 10-50% етилацетату в гексані з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС (M+1): 129.

¹H ЯМР (400Мгц, CDCl₃): δ 8,47 (с, 2H, Ar), 2,32 (с, 3H, CH₃).

Стадія 2:

Бензил-4-[[[(5-метилпіримідин-2-іл)аміно]метил]піперидин-1-карбоксилат



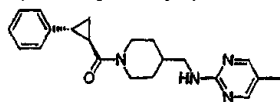
Суміш, що перемішується, бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (приклад 13, стадія 1) (20,0г, 0,081моль), 2-хлор-5-метилпіримідину (10,4г, 0,081моль) і карбонату цезію (52,5г, 0,161моль) в ДМФ (200мл) нагрівали при 150°C протягом 6год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (700мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 (200мл), водою (5×200мл) і насиченим сольовим розчином (100мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60 (1кг), елюючи 50-100% етилацетатом в гексані, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС(M+1):341.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,11 (с, 2H, Pyr), 7,35 (м, 5 H, Ar), 5,12 (с, 2H, ArCH_2), 5,00 (с, 1H, NH), 4,20 (ушир.с, 2H, NCH_2), 3,31 (т, $J=6,3\text{Гц}$, 2H, NHCH_2), 2,77 (ушир.с, 2H, NCH_2), 2,12 (с, 3H, CH_3), 1,78 (м, 1H, CH), 1,77 (м, 2H, CHCH_2CH_2), 1,20 (м, 2H, CHCH_2CH_2).

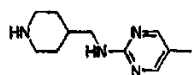
Приклад 145:

5-Метил-2-((1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метил]аміно}піримідин



Стадія 1:

5-Метил-N-(піперидин-4-ілметил)піримідин-2-амін



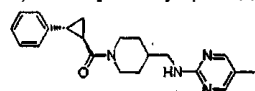
Суміш бензил-4-((5-метилпіримідин-2-іл)аміно)метил]піперидин-1-карбоксилату (приклад 144) (13,0г, 0,038моль) і Pd/C (10%, 1,3г) в безводному метанолі (500мл) інтенсивно перемішували в атмосфері водню з балона протягом 6 год. Реакційну суміш фільтрували і концентрували фільтрат з одержанням 5-метил-N-(піперидин-4-ілметил)піримідин-2-аміну.

МС (M+1): 207.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,11 (с, 2H), 5,10 (с, 1H), 3,30 (т, $J=6,4\text{Гц}$, 2H), 3,20 (д, $J=12,3\text{Гц}$, 2H), 2,65 (дт, $J=12,3$ і $2,6\text{Гц}$, 2H), 2,12 (с, 3H), 1,82 (д, $J=13,5\text{Гц}$, 2H), 1,77 (м, 1H), 1,31 (кв. д, $J=12,1$ і $3,7\text{Гц}$, 2H).

Стадія 2:

5-Метил-2-((1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метил]аміно}піримідин



Розчин

5-метил-N-(піперидин-4-ілметил)піримідин-2-аміну (5,00г, 0,024моль), (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти [T. Riley et al., J. Med. Chem., (1972), 15, 1187] (3,93г, 0,024моль), EDC (6,97г, 0,036моль) і HOBT (4,91г, 0,036моль) в ДМФ (50мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (400мл), проми-

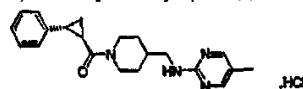
вали насиченим водним розчином NaHCO_3 (100мл), водою (5×100мл), насиченим сольовим розчином (50мл), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60 (400г), елюючи 50-100% етилацетатом в гексані, з одержанням 5-метил-2-((1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метил]аміно}піримідину.

МС (M+1): 351.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,11 (с, 2H), 7,28 (т, $J=7,0\text{Гц}$, 2H), 7,19 (т, $J=7,2\text{Гц}$, 1H), 7,11 (д, $J=7,6\text{Гц}$, 2H), 5,01 (с, 1H), 4,63 (д, $J=12,1\text{Гц}$, 1H), 4,13 (д, $J=13,2\text{Гц}$, 1H), 3,31 (с, 2H), 3,05 (кв., $J=12,2\text{Гц}$, 1H), 2,62 (т, $J=12,5\text{Гц}$, 1H), 2,46 (ушир.с, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,97 (с, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,81 (д, $J=13,3\text{Гц}$, 2H), 1,64 (с, 1H), 1,26 (с, 1H), 1,22 (м, 2H).

Приклад 145A:

5-Метил-2-((1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метил]аміно}піримідинійхлорид



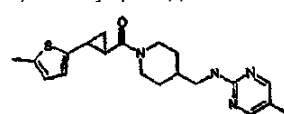
5-Метил-2-((1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метил]аміно}піримідин (6,81г, 19,4ммоль) (приклад 145) розчиняли в EtOH (400мл) і додавали 1M HCl в ефірі (19,4мл, 19,4ммоль). Потім розчин концентрували і кристалізували залишок з 30% 2-пропанолу в ефірі (100мл) з одержанням вказаної в заголовку сполуки. Т.пл. 157,5°C.

МС(M+1):351.

^1H ЯМР (500мгц, CD_3OD): δ 8,42 (с, 2H), 7,25 (м, 2H), 7,17 (м, 1H), 7,14 (м, 2H), 4,55 (д, $J=12,9\text{Гц}$, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,38 (м, 2H), 3,14 (кв., $J=12,9\text{Гц}$, 1H), 2,69 (т, $J=12,1\text{Гц}$, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,19 (ушир.с, 1H), 1,97 (м, 1H), 1,82 (д, $J=12,9\text{Гц}$, 2H), 1,53 (м, 1H), 1,29 (м, 1H), 1,17 (м, 2H).

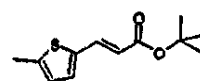
Приклад 146:

5-Метил-N-((1-([2-(5-метилтієн-2-іл)циклопропіл)карбоніл]піперидин-4-іл)метил]піримідин-2-амін



Стадія 1:

трет-Бутил(2E)-3-(5-метилтієн-2-іл)проп-2-еноат

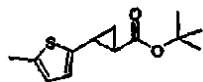


До розчину трет-бутилдіетилфосфоноацетату (1,12мл, 4,76ммоль) в ТГФ (5мл) при -78°C додавали LHMDs (1,0M в ТГФ, 4,76мл, 4,76ммоль). Через 5хв. при -78°C додавали 5-метил-2-тіофенкарбоксальдегід (0,43мл, 3,96ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували протягом 10 хвилин і вливали в EtOAc/ H_2O . Шари розділяли і промивали органічний шар водою, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі (елуючи градієнтом від

гексанів до гексанів/EtOAc 4/1) з одержанням трет-бутил-(2E)-3-(5-метилтієн-2-іл)проп-2-еноату у вигляді прозорого масла.

Стадія 2:

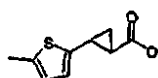
трет-Бутил(5-метилтієн-2-іл)циклопропанкарбоксилат



трет-Бутил-(2E)-3-(5-метилтієн-2-іл)проп-2-еноат був циклопропанізований відповідно до методики, описаної на стадії 2 прикладу 136, з одержанням після очищення методом хроматографії трет-бутил(5-метилтієн-2-іл)циклопропанкарбоксилату.

Стадія 3:

2-(5-Метилтієн-2-іл)циклопропанкарбонова кислота

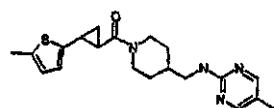


До розчину трет-бутил(5-метилтієн-2-іл)циклопропанкарбоксилату (100мг, 0,42ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл) при кімнатній температурі додавали трифтороцтову кислоту (1мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10хв. і концентрували у вакуумі. Неочищену 2-(5-метилтієн-2-іл)-циклопропанкарбонову кислоту використали без подальшого очищення.

МС(M+1): 182.

Стадія 4:

5-Метил-N-[(1-{[2-(5-метилтієн-2-іл)циклопропіл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]піримідин-2-амін

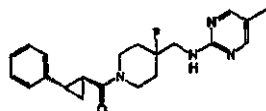


2-(5-Метилтієн-2-іл)циклопропанкарбонову кислоту зв'язували з 5-метил-N-піперидин-4-ілметил]піримідин-2-аміном (приклад 144, стадія 3) відповідно до методики, описаної на стадії 4 прикладу 144, з одержанням після очищення методом хроматографії 5-метил-N-[(1-{[2-(5-метилтієн-2-іл)циклопропіл]карбоніл}піперидин-4-іл)метил]піримідин-2-аміну.

МС(M+1): 371.

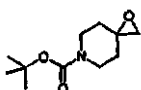
Приклад 147:

N-[(4-Фтор-1-[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-ілметил]-5-метилпіримідин-2-амін



Стадія 1:

трет-Бутил-1-окса-6-азаспіро[2.5]октан-6-карбоксилат

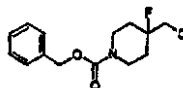


До розчину трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (0,50г, 2,51ммоль) в ТГФ/ДМФ (2:1, 6мл) при 60°C додавали йодид триметилсульфок-

сонію (0,58г, 2,63ммоль) і трет-бутоксид натрію (0,25г, 2,63ммоль). Реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 30хв., охолоджували до кімнатної температури і концентрували. Додавали воду і двічі екстрагували суміш EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Проводили очищення на силікагелі (гексани/EtOAc 3/1) з одержанням трет-бутил-1-окса-6-азаспіро[2.5]октан-6-карбоксилату у вигляді прозорого масла, що затвердівало при зберіганні.

Стадія 2:

Бензил-4-фтор-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилат



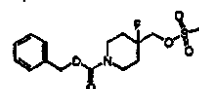
До розчину трет-бутил-4-оксопіперидин-1-карбоксилату (7,0г, 32,8ммоль) в CH_2Cl_2 (14мл) при -10°C порціями додавали HF-піридин (11,6мл, 82,1ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10хв. при -10°C, нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування протягом 16год. реакційну суміш гасили додаванням водного розчину NaCO_3 і екстрагували CH_2Cl_2 . Водний шар концентрували до стану білої пасти, яку суспендували в CH_2Cl_2 (100мл). Додавали N-бензилоксикарбонілоксисукцинімід (8,2 г, 32,8ммоль) і перемішували суміш при кімнатній температурі протягом 3год. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і H_2O , органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували.

Проводили очищення на силікагелі (елюючи градієнтом гексанів/EtOAc від 10/1 до 1/1) з одержанням бензил-4-фтор-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату у вигляді прозорого масла.

МС (M+1): 268.

Стадія 3:

Бензил-4-фтор-4-((метилсульфоніл)окси)метил]піперидин-1-карбоксилат

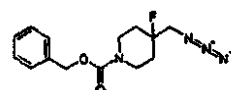


До розчину бензил-4-фтор-4-(гідроксиметил)піперидин-1-карбоксилату (1,0г, 3,7ммоль) в CH_2Cl_2 (10мл) при кімнатній температурі додавали метансульфонілхлорид (0,29мл, 3,7ммоль) і триетиламін (1,04мл, 7,5ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хв. і розподіляли між етилацетатом і водою. Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували і очищали на силікагелі (елюючи градієнтом гексанів/EtOAc від 10/1 до 1/2) з одержанням бензил-4-фтор-4-((метилсульфоніл)окси)метил]піперидин-1-карбоксилату.

МС (M+1): 346.

Стадія 4:

Бензил-4-(азидометил)-4-фторпіперидин-1-карбоксилат

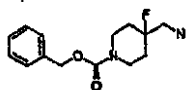


До розчину бензил-4-фтор-4-[[[(метилсульфоніл)окси]метил]-піперидин-1-карбоксилату (1,3г, 3,7ммоль) в ДМФ (10мл) при кімнатній температурі додавали NaN_3 (2,4г, 37,0ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 110°C і перемішували протягом 60год., охолоджували і розподіляли між EtOAc і H_2O . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували і очищали на силікагелі (елюючи градієнтом гексанів/ EtOAc від 10/1 до 1/2) з одержанням бензил-4-(азидометил)-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (0,86г. вихід 80%).

МС (M+1): 293.

Стадія 5:

Бензил-4-(амінометил)-4-фторпіперидин-1-карбоксилат

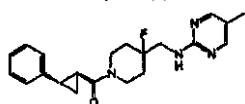


До розчину одержанням бензил-4-(азидометил)-4-фторпіперидин-1-карбоксилату (1,5г, 5,1ммоль) в ТГФ (10мл) при кімнатній температурі додавали воду (0,92мл, 0,92ммоль) і трифенілфосфін (4,3г, 15,4ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 60год., концентрували, розчиняли в HCl (1M) і чотири рази екстрагували Et_2O . Водний шар підлужували до $\text{pH}=11$ і двічі екстрагували EtOAc . Органічний шар сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Неочищену суміш очищали методом хроматографії на силікагелі (елюючи градієнтом від CH_2Cl_2 до $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}$ 80/20/2) з одержанням бензил-4-(амінометил)-4-фторпіперидин-1-карбоксилату.

МС (M+1): 267.

Стадія 6:

N-[(4-фтор-1-[[[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-метилпіримідин-2-амін

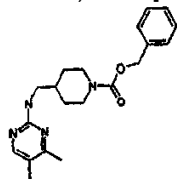


Бензил-4-(амінометил)-4-фторпіперидин-1-карбоксилат зв'язували з 2-хлор-5-метилпіримідином, знімали захист і зв'язували з (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбоною кислотою відповідно до методики, описаної на стадіях 2-4 прикладу 144, з одержанням після очищення методом хроматографії N-[(4-фтор-1-[[[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-метилпіримідин-2-аміну.

МС (M+1): 369.

Приклад 148:

Бензиловий ефір 4-[(4,5-диметилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Стадія 1:

2-Хлор-4,5-диметилпіримідин



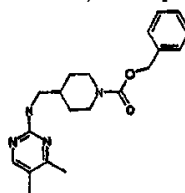
До 2-хлор-5-метилпіримідину (приклад 144, стадія 1) (0,50г, 0,00389ммоль) в діетиловому ефірі (12мл) при -30°C в атмосфері азоту краплями додавали 1,4M метиллітій (2,90мл, 0,00405ммоль) і залишали реакційну суміш перемішуватись при -30°C протягом 30хв. і при 0°C протягом 30хв. Реакційну суміш гасили додаванням розчину оцтової кислоти (0,242мл), додавали воду (0,039мл) і ТГФ (0,8мл), а потім розчин DDQ (0,92г, 0,00405ммоль) в ТГФ. Реакційну суміш перемішували 5хв. при кімнатній температурі, повторно охолоджували до 0°C і додавали 3N розчин гідроксиду натрію. Реакційну суміш залишали перемішуватись при 0°C протягом 30хв., після чого утворювався густий маслянистий осад. Органічний супернатант декантували і промивали залишок діетиловим ефіром (2x20мл). Органічні шари сушили над сульфатом натрію, фільтрували через шар силікагелю і промивали шар силікагелю діетиловим ефіром. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.

МС (M+1): 143.

^1H ЯМР 400мгц (δ, CDCl_3) δ: 2,22 (с, 3H), 2,44 (с, 3H), 8,27 (с, 1H).

Стадія 2:

Бензиловий ефір 4-[(4,5-диметилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

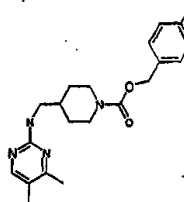


Вказану вище сполуку одержували способом, схожим з тим, що застосовується для одержання сполуки на стадії 2 прикладу 144, використовуючи 2-хлор-4,5-диметилпіримідин замість 2-хлор-5-метилпіримідину, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС (M+1): 355.

Приклад 149:

4-Метил бензиловий ефір 4-[(4,5-диметилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Вказану в заголовку сполуку одержували з 2-хлор-4,5-диметилпіримідину (приклад 148, стадія 1) і проміжного продукту 2а способом, схожим з описаним на стадії 2 прикладу 144, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

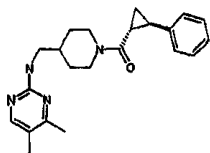
МС (M+1): 369.

Сполуки наступних прикладів 150-152 одержували з бензилового ефіру 4-[(4,5-диметилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 148) шляхом гідру-

вання СВЗ-групи, як описано на стадії 1 прикладу 145, з подальшим зв'язуванням з відповідною кислотою, як описано на стадії 2 прикладу 145.

Приклад 150:

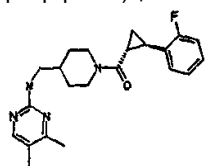
транс-{4-[(4,5-Диметилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-[2-(2-фенілциклопропіл)метанон]



МС (M+1): 365.

Приклад 151:

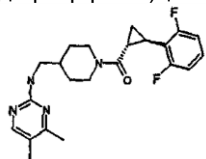
{4-[(4,5-Диметилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-[2-(2-фторфеніл)циклопропіл]метанон



МС (M+1): 383.

Приклад 152:

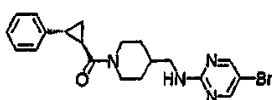
{4-[(4,5-Диметилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-[2-(2,6-дифторфеніл)циклопропіл]метанон



МС (M+1): 401.

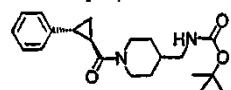
Приклад 153:

5-Бром-N-[(1-[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]піримідин-2-амін



Стадія 1:

Трет-бутиловий ефір [1-(2-фенілциклопропанкарбоніл)піперидин-4-ілметил]карбамінової кислоти



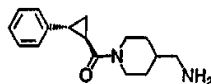
Суміш трет-бутилпіперидин-4-ілметилкарбамату (Epsilon, 0,80г, 3,73ммоль), (1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбонової кислоти [T. Riley et al, J. Med. Chem., 15, 1187, 1972] (0,61г, 3,73ммоль), EDC (1,07г, 5,60ммоль) і HOBT (0,76г, 5,60ммоль) в ДМФ (10мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2год. Реакційну суміш розбавляли етилацетатом (200мл), промивали насиченим водним розчином NaHCO₃ (50мл), водою (5×50мл), насиченим сольовим розчином (50мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60 (90г), елюючи CH₂Cl₂/2-пропанол/гексаном 10/1-10/89-80, з одержанням

вказаної в заголовку сполуки (1,22г, 91,0%).

МС (M+1): 359.

Стадія 2:

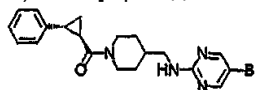
1-[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метиламін



Розчин трет-бутил (1-[(1R,2R)-2-фенілциклопропанкарбоніл]піперидин-4-ілметил]карбамату (1,00г, 2,79ммоль) в ТФО (3мл) і CH₂Cl₂ (3мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год. Потім реакційну суміш концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді трифторацетату.

Стадія 3:

5-Бром-N-[(1-[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]піримідин-2-амін



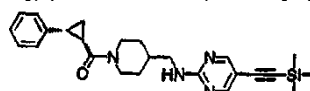
Суміш трифторацетату (1-[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метиламіну (1,00г, 2,69ммоль), 5-бром-2-хлорпіримідину ([32779-36-5], 0,519г, 2,69ммоль) і карбонату цезію (1,75г, 5,37ммоль) в ДМФ (7мл) нагрівали при 100°C протягом 1,5год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (200мл), промивали водою (5×20мл) і насиченим сольовим розчином (10мл), потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60, елюючи CH₂Cl₂/2-пропанол/гексаном 10/1-20/89-70, з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,41г, 28,1%).

МС (M+1): 416.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,26 (с, 2H, Pyr), 7,28 (т, J=7,3Гц, 2H, Ar), 7,19 (т, J=7,7Гц, 1H, Ar), 7,11 (д, J=7,6Гц, 2H, Ar), 5,21 (с, 1H, NH), 4,64 (д, J=11,9Гц, 1H, NCH₂), 4,13 (д, J=12,9Гц, 1H, NCH₂), 3,31 (с, 2H, NHCH₂), 3,05 (кв., J=12,6Гц, 1H, NCH₂), 2,62 (т, J=12,3Гц, 1H, NCH₂), 2,46 (ушир.с, 1H, ArCH), 1,98 (м, 1H, CHCO), 1,87 (м, 1H, CH₂CHCH₂), 1,80 (д, J=13,1Гц, 2H, CHCH₂CH₂), 1,65 (с, 1H, CHCH₂CH), 1,25 (с, 1H, CHCH₂CH), 1,21 (м, 2H, CHCH₂CH₂).

Приклад 154:

N-(1-[(1R,2R)-2-Фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-[(триметилсиліл)етиніл]піримідин-2-амін

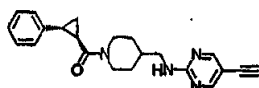


Суміш 5-Бром-N-(1-[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]піримідин-2-аміну (приклад 153) (0,300г, 0,722ммоль), триметилсилілацетилену (0,177г, 1,81ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,083г, 0,072ммоль) і йодиду міді (0,007г, 0,036ммоль) в ДМСО (1мл) і діетиламіні (1мл) нагрівали в герметичній трубці 100°C протягом 3год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом

(50мл), промивали водою (10мл) і насиченим сольовим розчином (10мл), потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60 (35г), елюючи CH_2Cl_2 /2-пропанолом/гексаном 10/1-10/89-80, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

Приклад 155:

5-Етиніл-N-(1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метил]піримідин-2-амін



Суміш

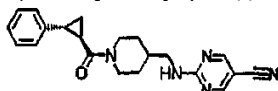
N-((1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метил]-5-[(триметилсиліл)етиніл]піримідин-2-аміну (приклад 154) (0,200г, 0,462ммоль) і карбонату калію (0,128г, 0,924ммоль) в метанолі (3мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 0,5год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, розбавляли етилацетатом (50мл), промивали водою (20мл) і насиченим сольовим розчином (10мл), потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60 (35г), елюючи CH_2Cl_2 /2-пропанолом/гексаном 10/1-20/89-70, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС(M+1):361.

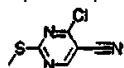
^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,37 (с, 2H, Pyr), 7,28 (т, J=7,1Гц, 2H, Ar), 7,19 (т, J=7,0Гц, 1H, Ar), 7,11 (д, J=7,4Гц, 2H, Ar), 5,38 (с, 1H, NH), 4,65 (д, J=12,6Гц, 1H, NCH_2), 4,14 (д, J=14,1Гц, 1H, NCH_2), 3,36 (м, 2H, NHCH_2), 3,17 (с, 1H, CCH), 3,05 (кв., J=12,2Гц, 1H, NCH_2), 2,62 (т, J=12,5Гц, 1H, NCH_2), 2,46 (ушир.с, 1H, ArCH), 1,97 (м, 1H, CHCO), 1,86 (м, 1H, CH_2CHCH_2), 1,80 (д, J=12,5Гц, 2H, CHCH_2CH_2), 1,65 (м, 1H, CHCH_2CH), 1,26 (м, 1H, CHCH_2CH), 1,23 (м, 2H, CHCH_2CH_2).

Приклад 156:

2-(1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метил]аміно}піримідин-5-карбонітрил



Стадія 1: 4-Хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрил



Розчин, що перемішується, 4-гідрокси-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (патент Великобританії GB901749) (1,00г, 5,98ммоль) в POCl_3 (5мл) нагрівали із зворотним холодильником протягом 2год. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і гасили залишок додаванням льоду (100г). Потім розчин підлговували до pH=8 додаванням насиченого водного розчину NaHCO_3 і екстрагували етилацетатом (3x50мл). Об'єднані етилацетатні шари промивали водою (20мл), насиченим сольовим розчином (10мл), сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (400МГц, CD_3OD): δ 8,84 (с, 1H, Ar),

2,62 (с, 3H, CH_3).

Стадія 2:

2-(Метилтіо)піримідин-5-карбонітрил



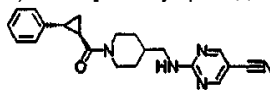
До розчину, що перемішується, 4-хлор-2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (0,843г, 4,54ммоль) і цинкового пилу (1,48г, 22,71ммоль) в етанолі (7,5мл) і воді (1,4мл) повільно додавали оцтову кислоту (0,29мл, 5,13ммоль). Одержану реакційну суміш інтенсивно перемішували протягом 3год. Тверді речовини видаляли шляхом фільтрації і концентрували фільтрат у вакуумі. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60 (35г), елюючи CH_2Cl_2 /2-пропанолом/гексаном 10/1-20/89-70, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

МС(M+1): 152.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,72 (с, 2H, Ar), 2,61 (с, 3H, CH_3).

Стадія 3:

2-(1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метил]аміно}піримідин-5-карбонітрил



Суміш

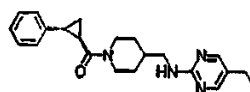
(1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метиламіну (приклад 153, стадія 2) (0,100г, 0,387ммоль), 2-(метилтіо)піримідин-5-карбонітрилу (0,059г, 0,387ммоль) і карбонату цезію (0,252г, 0,774ммоль) в ДМФ (1мл) нагрівали при 70°C протягом 1год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (50мл), промивали водою (5x10мл) і насиченим сольовим розчином (10мл), потім сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії із оберненою фазою, елюючи 5-95% (0,1% ТФО в CH_3CN)/(0,1% ТФО у воді) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді ТФО-солі.

(M+1): 362.

^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3): δ 8,52 (с, 1H, Pyr), 8,45 (с, 1H, Pyr), 7,28 (т, J=7,9Гц, 2H, Ar), 7,20 (т, J=6,6Гц, 1H, Ar), 7,11 (д, J=7,3Гц, 2H, Ar), 5,78 (с, 1H, NH), 4,66 (д, J=12,2Гц, 1H, NCH_2), 4,15 (д, J=13,1Гц, 1H, NCH_2), 3,41 (м, 2H, NHCH_2), 3,06 (кв., J=12,4Гц, 1H, NCH_2), 2,62 (т, J=12,7Гц, 1H, NCH_2), 2,47 (ушир.с, 1H, ArCH), 1,96 (м, 1H, CHCO), 1,91 (м, 1H, CH_2CHCH_2), 1,80 (д, J=13,2Гц, 2H, CHCH_2CH_2), 1,65 (с, 1H, CHCH_2CH), 1,27 (с, 1H, CHCH_2CH), 1,25 (м, 2H, CHCH_2CH_2).

Приклад 157:

5-Етил-N-(1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метил]піримідин-2-амін



Реакційну суміш, що перемішується, (1-((1R,2R)-2-фенілциклопропіл)карбоніл)піперидин-4-іл)метиламіну (приклад 154, стадія 2) (0,100г, 0,387ммоль), 2-хлор-5-етилпіримідину ([111196-81-

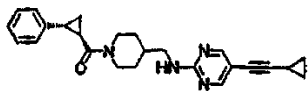
7], 0,055г, 0,387ммоль) і карбонату цезію (0,252г, 0,774ммоль) в ДМФ (5мл) нагрівали при 150°C протягом 7 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (100мл), промивали водою (5×20мл) і насиченим сольовим розчином (10мл), потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії на силікагелі 60, елюючи CH₂Cl₂/2-пропанолом/гексаном 10/1-20/89-70, з одержанням вказаної в заголовку сполуки.

(M+1): 365.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,13 (с, 2H, Pyr), 7,28 (т, J=6, 6Гц, 2H, Ar), 7,19 (т, J=7,2Гц, 1H, Ar), 7,11 (д, J=7,3Гц, 2H, Ar), 5,05 (с, 1H, NH), 4,64 (д, J=12,9Гц, 1H, NCH₂), 4,14 (д, J=12,8Гц, 1H, NCH₂), 3,32 (с, 2H, NHCH₂), 3,05 (кв., J=12,5Гц, 1H, NCH₂), 2,62 (т, J=12,6Гц, 1H, NCH₂), 2,46 (кв., J=7,5Гц, 2H, CH₂CH₃), 2,43 (ушир.с, 1H, ArCH), 1,97 (м, 1H, CHCO), 1,86 (м, 1H, CH₂CHCH₂), 1,82 (д, J=13,5Гц, 2H, CHCH₂CH₂), 1,64 (м, 1H, CHCH₂CH), 1,26 (м, 1H, CHCH₂CH), 1,22 (м, 2H, CHCH₂CH₂), 1,19 (т, J=7,6Гц, 3H, CH₃CH₂).

Приклад 158:

5-(Циклопропілетитл)-N-[(1-[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]піримідин-2-амін



Суміш

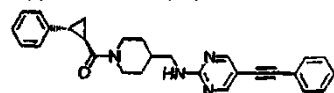
5-бром-N-(1-[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]піримідин-2-аміну (приклад 153) (0,050г, 0,120ммоль), етинілциклопропану (0,020г, 0,301ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,014г, 0,012ммоль) і йодиду міді (0,001г, 0,006ммоль) в ДМСО (1мл) і діетиламіні (1мл) нагрівали в герметичній трубці 100°C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (50мл), промивали водою (10мл) і насиченим сольовим розчином (10мл), потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії із оберненою фазою, елюючи 5-95% (0,1% ТФО в CH₃CN)/(0,1% ТФО у воді) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді ТФО-солі.

(M+1): 401.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,56 (с, 1H, Pyr), 8,02 (с, 1H, Pyr), 7,28 (т, J=7,4Гц, 2H, Ar), 7,20 (т, J=7,2Гц, 1H, Ar), 7,11 (д, J=7,5Гц, 2H, Ar), 4,64 (д, J=13,0Гц, 1H, NCH₂), 4,15 (д, J=11,7Гц, 1H, NCH₂), 3,50 (с, 1H, NHCH₂), 3,41 (с, 1H, NHCH₂), 3,07 (кв., J=12,8Гц, 1H, NCH₂), 2,64 (т, J=12,7Гц, 1H, NCH₂), 2,47 (ушир.с, 1H, ArCH), 1,98 (м, 1H, CHCO), 1,92 (м, 1H, CH₂CHCH₂), 1,79 (д, J=13,6Гц, 2H, CHCH₂CH₂), 1,64 (с, 1H, CHCH₂CH), 1,44 (м, 1H, CCH), 1,28 (м, 1H, CHCH₂CH), 1,26 (м, 2H, CHCH₂CH₂), 0,83 (м, 4H, CH₂).

Приклад 159:

N-[(1-[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]-5-(фенілетиніл)піримідин-2-амін



Суміш

5-бром-N-(1-[(1R,2R)-2-фенілциклопропіл]карбоніл]піперидин-4-іл)метил]піримідин-2-аміну (приклад 153) (0,200г, 0,428ммоль), етинілбензолу (0,123г, 0,132ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,056г, 0,048ммоль) і йодиду міді (0,005г, 0,024ммоль) в ДМСО (1мл) і діетиламіні (1мл) нагрівали в герметичній трубці при 100°C протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (50мл), промивали водою (10мл) і насиченим сольовим розчином (10мл), потім сушили над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували. Залишок очищали методом хроматографії із оберненою фазою, елюючи 5-95% (0,1% ТФО в CH₃CN)/(0,1% ТФО у воді) з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді ТФО-солі.

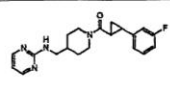
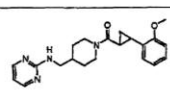
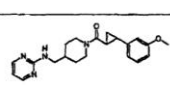
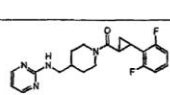
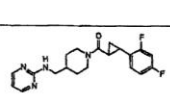
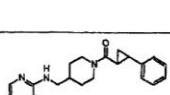
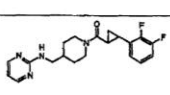
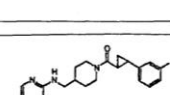
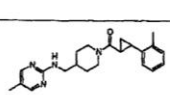
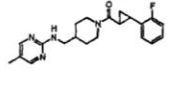
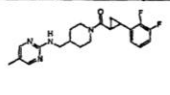
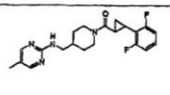
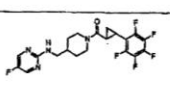
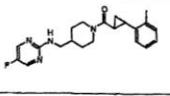
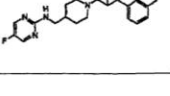
(M+1): 437.

¹H ЯМР (400МГц, CDCl₃): δ 8,50 (ушир.с, 2H, Pyr), 7,50 (м, 2H, Ar), 7,38 (м, 3H, Ar), 7,28 (т, J=7,9Гц, 2H, Ar), 7,20 (т, J=7,3Гц, 1H, Ar), 7,11 (д, J=7,5Гц, 2H, Ar), 4,66 (д, J=11,7Гц, 1H, NCH₂), 4,16 (д, J=13,2Гц, 1H, NCH₂), 3,46 (м, 2H, NHCH₂), 3,10 (м, 1H, NCH₂), 2,64 (т, J=11,9Гц, 1H, NCH₂), 2,47 (ушир.с, 1H, ArCH), 1,97 (м, 1H, CHCO), 1,93 (м, 1H, CH₂CHCH₂), 1,81 (д, J=11,5Гц, 2H, CHCH₂CH₂), 1,65 (ушир.с, 1H, CHCH₂CH), 1,28 (м, 1H, CHCH₂CH), 1,25 (м, 2H, CHCH₂CH₂).

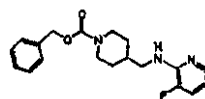
Приклади 160-180

Сполуки наступних прикладів одержували шляхом зв'язування відповідного аміну (сполука стадії 1 прикладу 143, сполука стадії 1 прикладу 145, або піперидин-4-ілметилпіримідин-2-іл-амін, одержаний способом, схожим з описаним на стадії 1 прикладу 143, замінюючи на стадії 1 12-хлор-5-метилпіримідин 2-хлорпіримідином) із заміщеною відповідним чином транс-фенілциклопропанкарбоною кислотою (одержаною способом, схожим з описаним в прикладі 136).

Приклад	Структура	Назва	МС (M+1)
160		[4-(Піримідин-2-іламінометил]піперидин-1-іл)-(2-пара-толілциклопропіл)метанон	351,2
161		[4-(Піримідин-2-іламінометил]піперидин-1-іл)-(2-орто-толілциклопропіл)метанон	351,4
162		[4-(Піримідин-2-іламінометил]піперидин-1-іл)-(2-мета-толілциклопропіл)метанон	351,4
163		[2-(4-Фторфеніл)циклопропіл]-[4-(піримідин-2-іламінометил]піперидин-1-іл)-метанон	355,2
164		[2-(4-Хлорфеніл)циклопропіл]-[4-(піримідин-2-іламінометил]піперидин-1-іл)-метанон	371,1
165		[2-(3-Хлорфеніл)циклопропіл]-[4-(піримідин-2-іламінометил]піперидин-1-іл)-метанон	371,3

166		[2-(3-Фторфеніл)циклопропіл]-[4-(піримідин-2-іламінометил)піперидин-1-іл]метанон	355,3
167		[2-(2-Метоксифеніл)-циклопропіл]-[4-(піримідин-2-іламіно-метил)піперидин-1-іл]метанон	367,3
168		[2-(3-Метоксифеніл)-циклопропіл]-[4-(піримідин-2-іламінометил)піперидин-1-іл]метанон	367,3
169		[2-(2,6-Дифторфеніл)-циклопропіл]-[4-(піримідин-2-іламінометил)піперидин-1-іл]метанон	373,3
170		[2-(2,4-Дифторфеніл)-циклопропіл]-[4-(піримідин-2-іламінометил)піперидин-1-іл]метанон	373,4
171		(2-Фенілциклопропіл)-[4-(піримідин-2-іламінометил)піперидин-1-іл]метанон	337,2
172		[2-(2,3-Дифторфеніл)-циклопропіл]-[4-(піримідин-2-іламінометил)піперидин-1-іл]метанон	373,3
173		{4-[(5-Метилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-(2-мета-толілциклопропіл)-метанон	365,2
174		{4-[(5-Метилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-(2-орто-толілциклопропіл)-метанон	365,3
175		[2-(2-Фторфеніл)циклопропіл]-[4-[(5-метилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл]-метанон	369,3
176		[2-(2,3-Дифторфеніл)-циклопропіл]-[4-[(5-метилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл]-метанон	387,3
177		[2-(2,6-Дифторфеніл)-циклопропіл]-[4-[(5-метилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл]-метанон	387,3
178		{4-[(5-Фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-(2-пентафторфеніл-циклопропіл)-метанон	445,3
179		{4-[(5-Фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-(2-орто-толілциклопропіл)-метанон	369,3
180		{4-[(5-Фторпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-(2-мета-толілциклопропіл)-метанон	369,4

Приклад 181:
Бензиловий ефір 4-[(3-фторпіридин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти

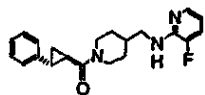


Розчин 2-хлор-3-фторпіридину (одержаний способом, схожим [з описаним W.L. Link, R.F. Borne і F.L. Setliff, J. Heterocyclic Chem. 4, 641-3, 1967]) (131мг, 1ммоль), бензил-4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату (приклад 13, стадія 1) (248мг, 1ммоль) і діізопропілетиламіну (129мг, 1ммоль) нагрівали із зворотним холодильником в 2-метоксietанолі протягом 2 діб в атмосфері азоту. Реакційну суміш концентрували, розподіляли між етилацетатом і водою, органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію і випаровували розчинник з одержанням неочищеного продукту, який очищали методом хроматографії на силікагелі.

МС (M+1): 344,3.

Приклад 182:

{4-[(3-Фторпіридин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-(2-фенілциклопропіл)метанон

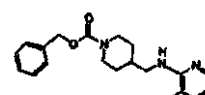


Вказану в заголовку сполуку одержували з бензилового ефіру 4-[(3-фторпіридин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти (приклад 181) способом, схожим з описаним в прикладі 145.

МС (M+1): 354,3.

Приклад 183:

Бензиловий ефір 4-[(3-фторпіридин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Стадія 1:

2-Хлор-3-фторпіридин



Одержували способом, схожим з описаним [W.J. Link, R.F. Borne і F.L. Setliff, J. Heterocyclic Chem. 4, 641-3, (1967)].

Стадія 2:

Суміш 2ммоль бензилового ефіру 4-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти, 1ммоль 2-хлор-3-фторпіридину і 1ммоль трибутиламіну нагрівали із зворотним холодильником в 2мл циклогексанолу протягом 3 діб (або 2-метоксietанолу протягом 14 діб) в атмосфері азоту. Очищали методом препаративної ТШХ, елюючи ефіром/гексаном 75/25 з одержанням бензилового ефіру 4-[(3-фторпіридин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,85 (1H, д.), 7,4-7,35 (5H, м), 7,1 (1H, дд), 6,5 (1H, м), 5,15 (2H, с), 4,65 (1H, ушир.м), 4,2 (2H, ушир.с), 3,4 (2H, ушир.м), 2,8 (2H, ушир.м), 1,8 (3H, м), 1,2 (2H, м).

МС: 344,32 (M+1).

Нижня лінія давала бензиловий ефір 4-[(2-хлорпіридин-3-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

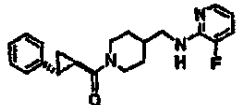
^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,7 (1H, д), 7,4-7,35 (5H, м), 7,1 (1H, дд), 6,82 (1H, д), 5,15 (2H, с), 4,4 (1H, ушир.м), 4,2 (2H, ушир.с), 3,05 (2H, м), 2,8 (2H, ушир.м), 1,8 (3H, м), 1,2 (2H, м).

МС: 360,29 (M+1).

Альтернативно, використання 2,3-дифторпіридину [G.C. Finger; L.D. Starr; A. Roe; W.J. Link, J. Org. Chem, 27, 3965-68, 1962.] замість 2-хлор-3-фторпіридину в нагрітому із зворотним холодильником 2-бутанолі давало більш високі виходи продукту без побічного бензилового ефіру 4-[(2-хлорпіридин-3-іламіно)-метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

Приклад 184:

[R,R]{4-[(3-Фторпіридин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-(2-фенілциклопропіл)метанон



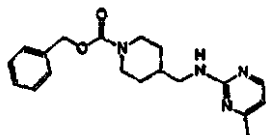
Одержували з бензилового ефіру 4-[(3-фторпіридин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти шляхом гідрогенолізу бензилоксикарбонільної групи, з подальшим зв'язуванням EDC, HOBT з [R,R]транс-2-феніл-1-циклопропанкарбонною кислотою в ДМФ звичайним способом, як описано вище в прикладі 143.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 7,85 (1H, д), 7,35 (2H, м), 7,2 (1H, дд), 7,1 (3H, м), 6,5 (1H, м), 4,65 (2H, ушир.м), 4,18 (1H, ушир.д), 3,4 (2H, ушир.м), 3,1 (1H, комплекс м), 2,6 (1H, м), 2,45 (1H, м), 2,0-1,8 (4H, м), 1,62 (1H, м), 1,2 (3H, м).

МС: 354,35 (M+1).

Приклад 185:

Бензиловий ефір 4-[(4-метилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти



Суміш 1,6ммоль бензилового ефіру 4-амінометилпіперидин-1-карбонової кислоти, 2,4ммоль 2-метансульфоніл-4-метилпіримідину і 3ммоль N,N-діетилетиламіну нагрівали із зворотним холодильником в 5мл 2-бутанолу протягом 24 год. в атмосфері азоту. Очищали методом препаративної ТШХ, елюючи етилацетатом з одержанням 460мг бензилового ефіру 4-[(3-фтор-

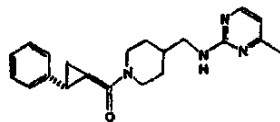
піридин-2-іл-аміно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,1 (1H, д), 7,4-7,35 (5H, м), 6,4 (1H, д), 5,15 (2H, с), 4,2 (2H, ушир.с), 3,35 (2H, м), 2,8 (2H, ушир.м), 2,3 (3H, с), 1,8 (4H, м), 1,2 (2H, м).

МС: 341,4 (M+1).

Приклад 186:

[R,R]{4-[(4-Метилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-іл}-(2-фенілциклопропіл)метанон

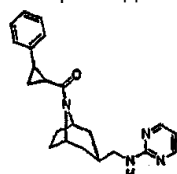


Одержували з 4-[(4-метилпіримідин-2-іламіно)метил]піперидин-1-карбонової кислоти шляхом гідрогенолізу бензилоксикарбонільної групи, з подальшим зв'язуванням EDC, HOBT з [R,R]транс-2-феніл-1-циклопропанкарбонною кислотою в ДМФ звичайним способом, як описано вище в прикладі 143. Продукт одержували шляхом очищення методом препаративної ТШХ, елюючи етилацетатом/метанолом 90/10.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,1 (1H, д), 7,35 (2H, м), 7,2 (1H, дд), 7,1 (2H, м), 6,4 (1H, д), 5,3 (1H, ушир.м), 4,6 (1H, ушир.д), 4,15 (1H, ушир.д), 3,35 (2H, м), 3,05 (1H, дд), 2,6 (1H, т), 2,45 (1H, м), 2,3 (3H, с), 2,0 (1H, м), 1,8 (4H, м), 1,6 (1H, с), 1,2 (4H, м).

МС: 351,4 (M+1).

Приклад 187:



(+)-N-({8-[(транс-2-Фенілциклопропіл)карбоніл]-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-екзо-іл}метил)піримідин-2-амін одержували способом, схожим з описаним вище.

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 8,25 (2H, м), 7,28 (2H, м), 7,19 (1H, м), 7,11 (2H, м), 6,52 (1H, м), 5,13 (1H, м), 4,71 (1H, ушир.с), 4,39 (1H, ушир.с), 3,32 (2H, м), 2,51 (1H, м), 2,23 (1H, м), 2,05-1,88 (3H, м), 1,80-1,32 (7H, м), 1,25 (1H, м).

МС: 363,4 (M+1).