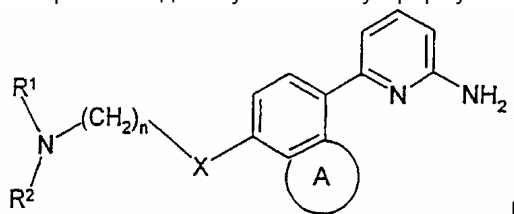


Даний винахід стосується деяких 2-амінопіридинів, які мають циклоконденсовані замісники, і які проявляють активність інгібіторів оксиду азоту синтази (NOS), фармацевтичних композицій, що їх містять та їх використання при лікуванні та попередженні розладів центральної нервової системи, запальних захворювань, септичного шоку та інших розладів.

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

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

Цей винахід стосується сполук формули



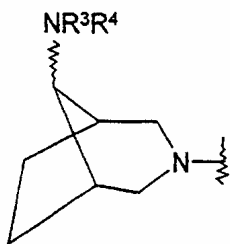
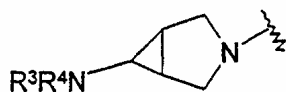
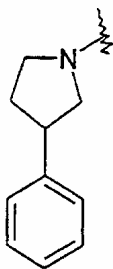
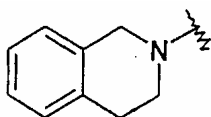
в яких кільце A є приконденсованим 5-7 членним насиченим або ненасиченим кільцем, в якому відсутні або присутні 1 або 2 гетероатоми вибрані з азоту, кисню і сірки, при умові, що два сусідні члени кільця не можуть бути гетероатомами;

X є киснем або зв'язком;

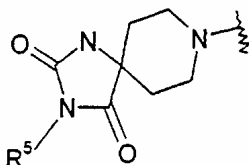
n лежить в інтервалі від двох до шести; і

R¹ та R² вибрані, незалежно, з (C₁-C₆)алкілу, арилу, тетрагідронафталену та аралкілу, де згаданий арильний і арильний фрагмент, згаданого аралкілу, являє собою феніл або нафтил і алкільний фрагмент є лінійним або розгалуженим і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, і де згаданий (C₁-C₆)алкіл, згаданий арил, згаданий тетрагідронафталін і арильний фрагмент, згаданого аралкілу, можуть, необов'язково, мати від одного до трьох замісників, переважно від нуля до двох замісників, що вибрані, незалежно, з галогену (наприклад, хлор, фтор, бром або йод), нітро, гідрокси, ціано, аміно, (C₁-C₄)алкокси та (C₁-C₄)алкіламіно;

або R¹ та R² утворюють, разом з азотом, до якого вони приєднані, піперазинове, азетидинове, піперидинове або піролідинове кільце або азабіциклічне кільце, що містить від 6 до 14 членів у кільці, в якому від 1 до 3 атомів азоту, а решта - атоми вуглецю, прикладами згаданої азабіциклічної системи є наступні:



та



також R^1 або R^2 можуть бути зв'язані через $(CH_2)_n$ групу утворюючи кільце 4-7 членне кільце;
в яких R^3 і R^4 вибирають з водню, (C_1-C_6) алкілу, фенілу, нафтилу, (C_1-C_6) алкіл- $C(=O)-$, $HC(=O)-$, (C_1-C_6) алкокси- $C(=O)-$, феніл- $C(=O)-$, нафтил- $C(=O)-$ і $R^6R^7NC(=O)-$, в якій R^6 і R^7 вибирають, незалежно, з водню і (C_1-C_6) алкілу;

R^5 вибирають з водню, (C_1-C_6) алкілу, фенілу, нафтилу, феніл- (C_1-C_6) алкілу- та нафтил- (C_1-C_6) алкілу- і де згадані піперазинове, азетидинове або піролідинове кільця, необов'язково, можуть бути заміщені одним або більшою кількістю замісників, переважно від нуля до двох, які незалежно вибрані з (C_1-C_6) алкілу, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, [ди- (C_1-C_6) алкіл]аміно, фенілу, заміщеного 5-6 членним гетероциклічним кільцем, що містить від 1 до 4 атомів азоту в кільці, бензоїлом, бензоїлметилом, бензилкарбонілом, феніламінокарбонілом, фенілетилом та феноксикарбонілом, і де фенільні фрагменти, будь яких попередніх замісників, необов'язково, можуть бути заміщені одним або більшою кількістю замісників, переважно від нуля до двох, які незалежно вибрані з галогену, (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) алкокси, нітро, аміно, ціано, CF_3 та OCF_3 ; та фармацевтично прийнятні солі цих сполук.

Наступні сполуки є переважними сполуками винаходу:

- 6-[4-(2-диметиламіноетокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
- 6-[4-(2-піролідін-1-ілетокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
- 6-[4-{2-[(бензо[1,3]діоксол-5-ілметил)аміно]етокси}нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
- 6-[4-[2-(6,7-диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етокси]нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
- 3-[2-[4-(6-амінопіридин-2-іл)нафтален-1-ілокси]етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іламін;
- 6-[4-[2-(4-фенетилпіперазин-1-іл)етокси]нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
- 6-[4-[2-(3-амінопіролідін-1-іл)етокси]нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
- 6-[4-(1-бензилпіперадин-4-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
- 6-[4-(1-бензилпіролідін-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
- 6-[4-(піперадин-4-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;

6-[4-(піролідін-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(1-ізобутилпіперидин-4-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-ілахвилине;
 6-[4-(1-фуран-2-ілметилпіперидин-4-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(1-ізобутилпіролідін-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(1-фуран-2-ілметил-піролідін-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-діізопропіламіноетокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(1-метилпіперидин-4-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(1-метилпіролідін-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(3-диметиламінопропокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-абіцикло[2.2.2]окт-3-илокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл)етокси]нафтален-1-yl]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)етокси]нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(третбутилметиламіно)етокси]нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(4-фенілпіперидин-1-іл)етокси]нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(7,8-дигідро-5Н-[1,3]діоксоло[4,5-*g*]ізохінолін-6-іл)етокси]нафтален-1-іл]-піридин-2-іламін;
 6-[4-(піперидин-2-ілметокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(1-метилпіперидин-2-ілметокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-аміноциклогексилокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(піперидин-3-ілметокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(1-ізобутилазетидин-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(1-фуран-2-ілметилазетидин-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(8-метил-8-азабіцикло[3.2.1]окт-3-илокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(азетидин-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(1-метилпіролідін-2-ілметокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(азетидин-2-ілметокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[7-(2-диметиламіноетокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[7-(2-піролідін-1-ілетокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[7-[2-(бензилметиламіно)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[7-[2-(4-фенетилпіперазин-1-іл)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[7-[2-(4-ізобутилпіперазин-1-іл)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[7-(2-морфолін-4-ілетокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[7-(2-діізопропіламіноетокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[7-[2-(7,8-дигідро-5Н-[1,3]діоксоло[4,5-*g*]ізохінолін-6-іл)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[7-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[7-[2-(третбутилметиламіно)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[7-[2-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[8-(2-диметиламіноетокси)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метаннафтален-5-іл]піридин-2-іламін;
 6-[8-(2-піролідін-1-ілетокси)-1,2,3,4-тетрагідро-1,4-метаннафтален-5-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-диметиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-піролідін-1-ілетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(третбутиламіно)етокси]-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-діізопропіламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-діетиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(3,4-дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл)етокси]-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-піперидин-1-ілетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-морфолін-4-ілетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(7,8-дигідро-5Н-[1,3]діоксоло[4,5-*g*]ізохінолін-6-іл)етокси]-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 іламін;
 6-[4-[2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси]-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(4-диметиламінопіперидин-1-іл)етокси]-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(7,8-дигідро-5Н-[1,3]діоксоло[4,5-*d*]ізохінолін-6-іл)етокси]-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 іламін;
 6-[4-(1-ізобутилпіперидин-3-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(1-метилпіперидин-3-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-[2-(2-діетиламіноетокси)етокси]-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(піперидин-3-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-аміноциклогексилокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(піролідін-2-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін; та
 6-[4-(2-диметиламіноетокси)-6,7,8-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іл]піридин-2-іламін;
 і фармацевтично прийнятні солі вищеперерахованих сполук.
 Далі ідуть додаткові приклади сполук цього винаходу:
 6-[4-(2-аміноциклопентилокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-аміноциклобутилокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-аміноциклопропілокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(3-аміноциклогексилокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(3-аміноциклопентилокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;

6-[4-(3-аміноциклобутилокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(4-аміноциклогексилокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-аміноциклопентилокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-аміноциклобутилокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-аміноциклопропілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(3-аміноциклогексилокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(3-аміноциклопентилокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(3-аміноциклобутилокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(4-аміноциклогексилокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-аміноциклопентилокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-аміноциклобутилокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-аміноциклопропілокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(3-аміноциклогексилокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(3-аміноциклопентилокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(3-аміноциклобутилокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(4-аміноциклогексилокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-піридин-3-ілметокси)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-піролідинілетокси)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-аміноциклогексилокси)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іл]піридин-2-іламін;
 6-[4-(2-(4-диметиламінопіридин-1-іл)етокси)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іл]піридин-2-іламін; та

6-[4-(2-(4-метилпіперазин-1-іл)етокси)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іл]піридин-2-іламін.

Даний винахід також стосується фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей сполук формули I. Кислотами, які використовуються для одержання фармацевтично прийнятих кислотно-адитивних солей вищезгаданих основних сполук цього винаходу, є такі, що утворюють нетоксичні солі, тобто, солі, які містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, нітратні, сульфатні, бісульфатні, фосфатні, кислофосфатні, ацетатні, лактатні, цитратні, кислцитратні, тартратні, бітартратні, сукцинатні, малеатні, фумаратні, глюконатні, сахаратні, бензоатні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні та памоатні (наприклад, 1,1-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)) солі.

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

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

Термін "гало" або "галоген", що використовується тут, якщо не вказано інше, включає хлор, фтор, бром та йод.

Приклади найбільш переважних втілень представленого винаходу включають:

- (а) сполуки формули I, в яких кільце А є піролом;
- (б) сполуки формули I, в яких кільце А є піридином;
- (в) сполуки формули I, в яких кільце Х є зв'язком;
- (г) сполуки формули I, в яких n дорівнює 2 або 3;
- (д) сполуки формули I, в яких Х є киснем;
- (е) сполуки формули I, в яких R¹ і R² вибирають, незалежно, з (C₁-C₆)алкілу;
- (є) сполуки формули I, в яких R¹ і R² не утворюють кільце з атомом азоту до якого вони приєднані;
- (ж) сполуки формули I, в яких R¹ і R² утворюють, разом з атомом азоту до якого вони приєднані піперазинове, азетидинове, піперидинове або піролідинове кільце;
- (з) сполуки формули I, в яких R¹ вибирають з (C₁-C₆)алкілу і R² вибирають з арилу, тетрагідронафталену і ааралкілу; і
- (і) сполуки формули I, в яких кільце А є тіеном або тіазолом.

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

Представлений винахід також стосується способу лікування або попередження стану, вибраного з групи, що складається з мігрень, запальовальні захворювання (наприклад, астма), удар, гострий та хронічний біль, гіповолемічний шок, травматичний шок, реперфузивна травма, хвороба Крона, виразковий коліт, септичний шок, мультисклероз, недоумство, пов'язане зі СНІДом, нейродегенеративні захворювання, нейротоксичність, депресія (наприклад, вікові депресивні захворювання і дистимія), хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хімічна залежність та схильність (наприклад, залежність від ліків, алкоголю та нікотину), блювота, епілепсія, неспокій, психози, травма голови, респіраторний дистрес-синдром дорослих (ARDS), морфін-викликана толерантність та симптоми відміни, запальовальні захворювання внутрішніх органів, остеоартрит, ревматоїдний артрит, овуляція, дилатаційна кардіоміопатія, гостре ушкодження спинного мозку, хвороба

Хантингтона, глаукома, дегенерація сітківки, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія та рак у ссавця, у тому числі людини, яка містить кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, що є ефективною у лікуванні або попередженні такого стану.

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

Представлений винахід також стосується способу інгібування NOS у ссавця, у тому числі людини, який полягає в призначенні згаданому ссавцю кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі, ефективною для інгібування NOS.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування або попередження станів, вибраних з групи: мігрень, запальовальні захворювання (наприклад, астма), удар, гострий та хронічний біль, гіповолемічний шок, травматичний шок, реперфузивна травма, хвороба Крона, виразковий коліт, септичний шок, мультисклероз, недоумство, пов'язане зі СНІДом, нейродегенеративні захворювання, нейротоксичність, депресія (наприклад, вікові депресивні захворювання і дистимія), хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хімічна залежність та схильність (наприклад, залежність від ліків, алкоголю та нікотину), блювота, епілепсія, неспокій, психози, травма голови, респіраторний дистрес-синдром дорослих (ARDS), морфін-викликана толерантність та симптоми відміни, запальовальні захворювання внутрішніх органів, остеоартрит, ревматоїдний артрит, овуляція, дилатаційна кардіоміопатія, гостре ушкодження спинного мозку, хвороба Хантингтона, глаукома, дегенерація сітківки, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія та рак у ссавця, у тому числі людини, яка містить ефективну, для інгібування NOS, кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, та фармацевтично прийнятний носій.

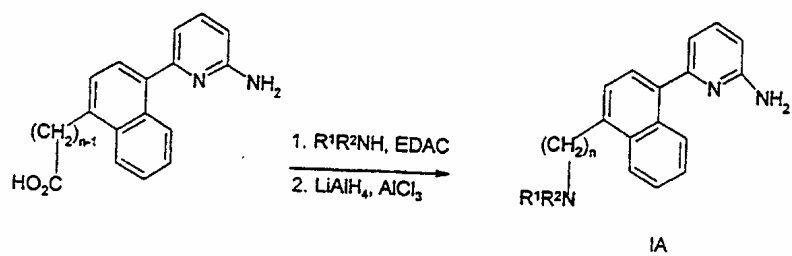
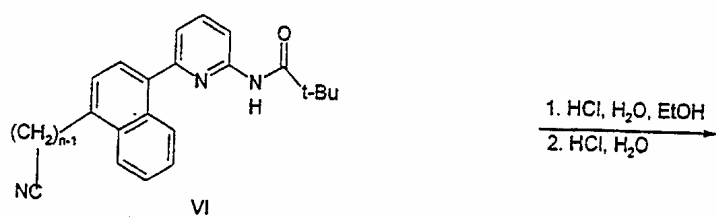
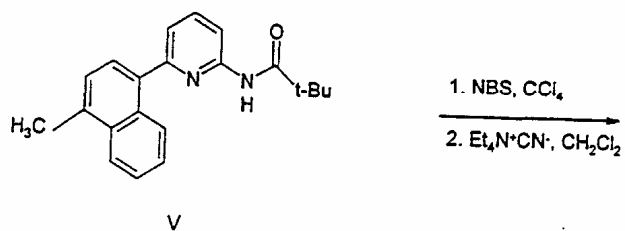
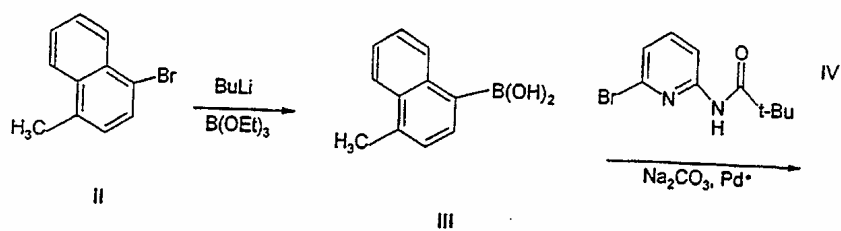
Представлений винахід також стосується способу лікування або попередження стану вибраного з групи: мігрень, запальовальні захворювання (наприклад, астма), удар, гострий та хронічний біль, гіповолемічний шок, травматичний шок, реперфузивна травма, хвороба Крона, виразковий коліт, септичний шок, мультисклероз, недоумство, пов'язане зі СНІДом, нейродегенеративні захворювання, нейротоксичність, депресія (наприклад, вікові депресивні захворювання і дистимія), хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хімічна залежність та схильність (наприклад, залежність від ліків, алкоголю та нікотину), блювота, епілепсія, неспокій, психози, травма голови, респіраторний дистрес-синдром дорослих (ARDS), морфін-викликана толерантність та симптоми відміни, запальовальні захворювання внутрішніх органів, остеоартрит, ревматоїдний артрит, овуляція, дилатаційна кардіоміопатія, гостре ушкодження спинного мозку, хвороба Хантингтона, глаукома, дегенерація сітківки, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія та рак у ссавця, у тому числі людини, який полягає в призначенні згаданому ссавцю ефективною, для інгібування NOS, кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполуки формули I можуть мати хіральні центри і тому можуть існувати в різних енантімерних та діастереомерних формах. Цей винахід стосується всіх оптичних ізомерів та всіх стереоізомерів сполук формули I та їх сумішей, а також, відповідно, всіх фармацевтичних композицій та способів лікування, визначених вище, що містять або застосовують їх.

Вищевказана формула і охоплює сполуки, ідентичні описаним, але за обставин, що один або більше атомів водню, вуглецю або інших атомів заміщені їх ізотопами. Такі сполуки можуть бути корисні як дослідницькі та діагностичні засоби при вивченні фармакокінетики метаболізму та в тестах на зв'язування.

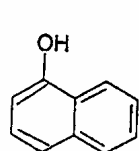
Сполуки формули I можуть бути одержані, як це описано в наступних реакційних схемах та дискусії. Якщо не вказано інше кільце A, X, n, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ та R⁷ і структурна формула I в реакційних схемах та дискусії, що витікає з них, такі, як визначено вище.

CXEMA 1

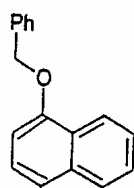
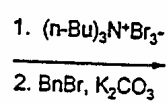


(X = зв'язок,
кільце A = бензо)

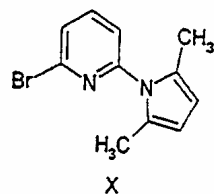
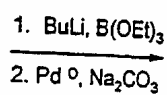
CXEMA 2



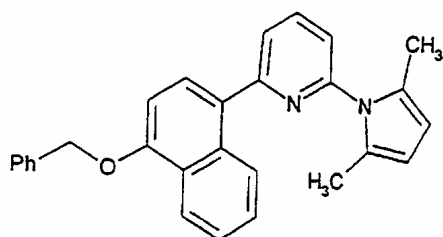
VIII



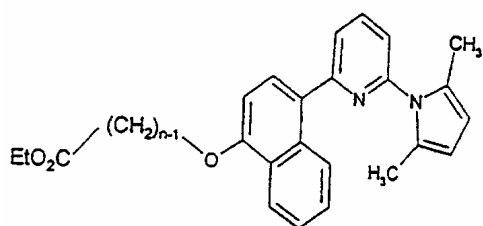
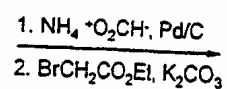
IX



X



XI



XII

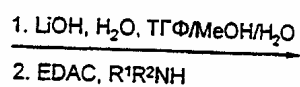
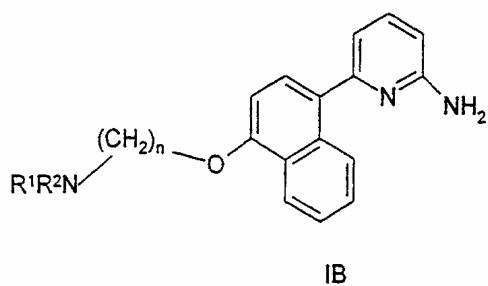
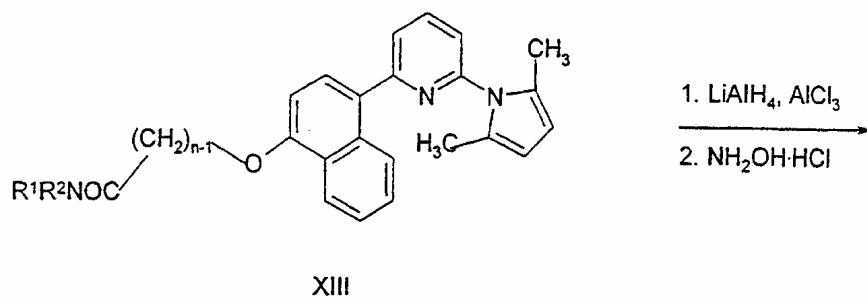


СХЕМА 2 продовження



(X = O, кільце A = бензо)

CXEMA 3

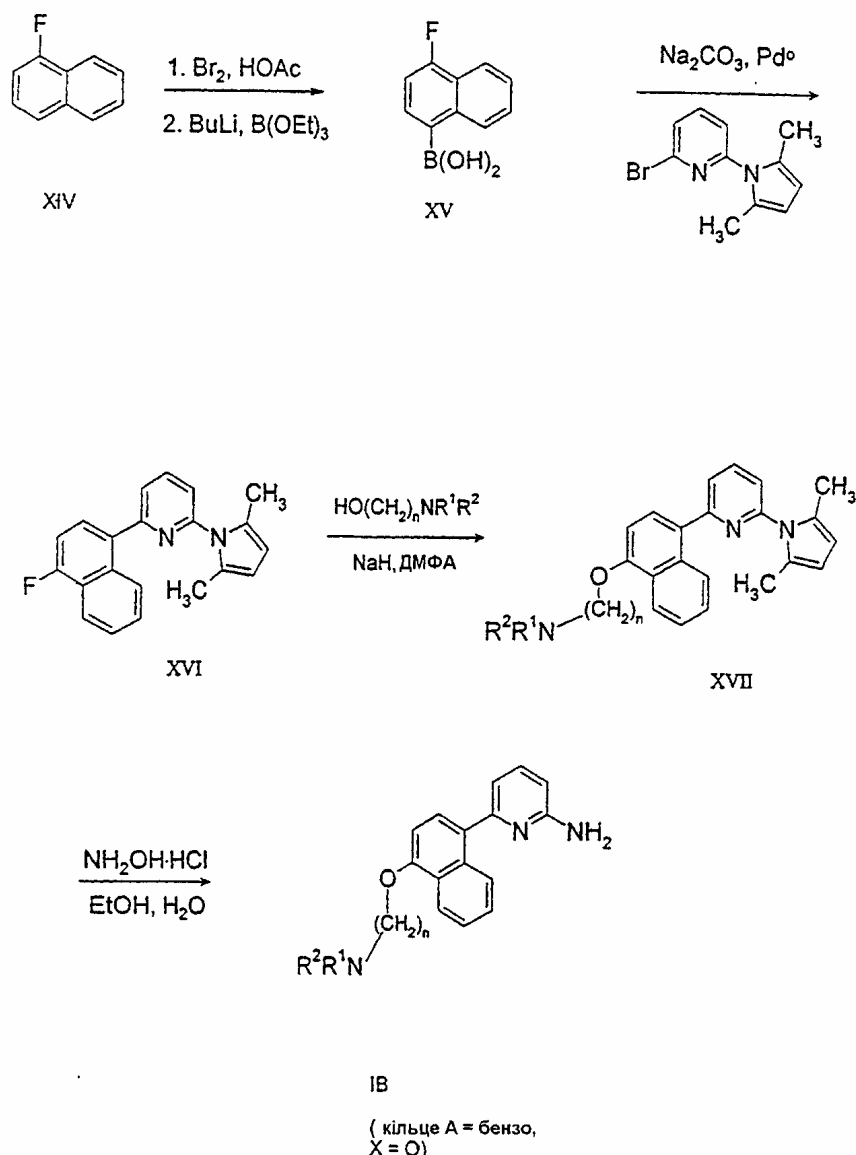


Схема 1 ілюструє спосіб одержання сполук формули I, в яких X є зв'язком і кільце A є бензолом. Схеми 2 і 3 ілюструють способи одержання сполук формули I, в яких X є киснем і кільце A є бензолом. Вихідні матеріали, що використовувались в методиках Схем 1 і 2 є комерційно доступними, відомими в цій галузі або такими, що легко одержуються з відомих сполук за методиками, що добре відомі середньому спеціалісту в цій галузі.

Пояснення до Схеми 1, сполуку формули II охолоджували до приблизно -70°C в сухому тетрагідрофурани (ТГФ) і потім до додавали розчин н-бутиллітію. Одержаний розчин обробляли триетилборатом і залишали при кімнатній температурі для одержання сполуки формули III.

Сполуку формули III піддавали взаємодії з сполукою формули IV для одержання сполуки формули V. Цю реакцію зазвичай проводять в водному етанольному розчині, в присутності карбонату натрію і тетракісфенілфосфінпаладію, приблизно при температурі кипіння розчинника.

Сполуку формули VI можна одержати наступним способом. По перше, сполуку формули V піддавали взаємодії з N-бромсукцинімідом (NBS) і біс(1-ціано-1-аза)-циклогексаном в тетраклориді вуглецю і кип'ятили приблизно 8 годин, з додаванням додаткових порцій ініціатора кожну 1, 2 і 4 годину. Після випарювання розчинника продукт цієї реакції піддавали взаємодії з ціанідом триетиламонію в метиленхлориді, приблизно при кімнатній температурі для одержання сполуки формули VI.

Насичений розчин сполуки формули VI в етанолі з хлоридом водню кип'ятили із зворотні холодильником для одержання сполуки формули VII.

Сполуку формули VII, що була одержана на попередній стадії може бути перетворена в сполуку формули IA за наступною методикою. Спочатку, сполуку формули VII піддавали взаємодії з прийнятною сполукою формули $\text{R}^2\text{R}^1\text{NH}$ і N-етил-N-диметиламінопропілкарбодіімиду (EDAC) в присутності основи. Прикладами прийнятних основ є основи, що вибирають з триалкіламінів, карбонатів лужних металів, карбонатів лужноземельних металів. Цю реакцію зазвичай проводять в розчиннику такому, як ацетонітрил, метиленхлорид або N,N-диметилформамід (ДМФА) при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно 100°C , переважно при кімнатній температурі. Переважно, реакцію проводять в присутності

каталізатора такого, як N-гідроксисукцинімід або гідроксибензотриазол.

Продукт вищеприписаної реакції потім піддавали відновленню використовуючи способи добре відомі спеціалістам в цій галузі. Наприклад, відновлення може бути здійснено використовуючи літіялломідрид в тетрагідрофурани в присутності або у відсутності хлориду алюмінію, або використовуючи метилсульфідобору в тетрагідрофурани, при температурі від приблизно -78°C до приблизно 0°C , переважно при приблизно -70°C , одержуючи бажану сполуку формули IA.

Пояснення до Схеми 2, сполуку формули VIII піддавали взаємодії з трибромідом тетрабутиламонію в 1,2-дихлоретані приблизно при кімнатній температурі. Продукт цієї реакції обробляли бензилбромідом і карбонатом калію в розчиннику такому, як ацетонітрил, приблизно при температурі кипіння реакційної суміші одержуючи сполуку формули IX.

Сполуку формули IX потім перетворювали в 1-бензилоксинафтаден-4-борну кислоту за методикою описаної вище для одержання похідного борної кислоти формули III в Схемі 1.

Реакцією 1-бензилоксинафтаден-4-борної кислоти з сполукою формули X в етанолі в присутності карбонату натрію і тетракістрифенілпаладію, приблизно при температурі кипіння реакційної суміші одержували сполуку формули XI.

Сполука формули XI може бути перетворена в сполуку формули XIII використовуючи наступний двостадійний процес. Сполуку формули XI піддавали взаємодії з форміатом амонію і 10% паладієм на вугіллі в етанолі, приблизно при температурі кипіння реакційної суміші, для одержання аналога сполуки формули XI, в якому бензилоксигрупа формули XI замінена на гідроксигрупу. Сполука формули XII одержувалась взаємодією гідроксипохідного з брометилацетатом і карбонатом натрію в ацетонітрилі, приблизно при температурі кипіння реакційної суміші.

Основний гідроліз сполуки формули XII з наступною взаємодією з N-етил-N-3-диметиламінопропілкарбодіїмідом (EDAC) і прийнятною сполукою, що має формулу $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ одержували бажану сполуку формули XIII. Основний гідроліз зазвичай проводили використовуючи гідроксиди лужних або лужноземельних металів в суміші з ТГФ, метанолом і водою при кімнатній температурі. Реакцію з $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ і EDAC в основному проводили використовуючи методику описану вище для одержання сполуки формули IA з сполуки формули VII в Схемі 1.

Сполука формули XIII може бути перетворена в бажану сполуку формули IB наступним чином. Сполуку формули XIII піддавали взаємодії з відповідною сполукою, в якій карбонільна група замінена на метиленову групу, після чого видаляли 2,5-диметилпіролілну захисну групу. Відновлення може бути здійснено використовуючи методики добре відомі спеціалістам в цій галузі, наприклад, використовуючи літіялломідрид в тетрагідрофурани при температурі від приблизно -78°C до приблизно 0°C , переважно приблизно при -70°C .

Видалення 2,5-диметилпіролільної захисної групи може бути здійснено реакцією з гідрохлоридом гідроксиламіну. Цю реакцію зазвичай проводять в спирті або водному розчині спирту при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння реакційної суміші, протягом від приблизно 8 до приблизно 72 годин.

Сполуки формули I, що мають формулу IB, але в яких кільце A інше ніж бензол можуть бути одержані за аналогічними методиками, виходячи з прийнятних сполук, що є аналогічними до сполуки формули VIII, в якій незаміщене бензокільце сполуки формули VIII замінене на інше ніж бензокільце, в межах значень кільця A.

Пояснення до Схеми 3, відомий 1-фторнафтаден (XIV) в оцтовій кислоті бромували охолодженням до -70°C бромом в сухому тетрагідрофурани (ТГФ) при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння реакційної суміші протягом від приблизно 1 години до приблизно 48 годин і потім додавали розчин н-бутиллітію. Одержаний розчин потім обробляли триетилборатом і залишали при кімнатній температурі для утворення сполуки формули XV. Сполуку формули XV піддавали взаємодії з сполукою формули IV для одержання сполуки формули XVI. Цю реакцію зазвичай проводять в водному етанолі в присутності карбонату натрію і тетракістрифенілфосфінпаладію, приблизно при температурі кипіння реакційної суміші. Сполуку формули XVI потім обробляли алкоголем лужного металу одержаного з сполуки формули $\text{HO}(\text{CH}_2)_n\text{NR}^1\text{R}^2$ і гідриду натрію в полярному розчиннику такому, як диметилформамід, при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно 140°C , протягом від приблизно 1 години до приблизно 48 годин. Цю реакцію проводили для відповідної сполуки формули XVII, з якої знімали захист видаляючи 2,5-диметилпіролілну захисну групу реакцією з гідрохлоридом гідроксиламіну. Цю реакцію зазвичай проводять в спирті або водному спиртовому розчині, при температурі від приблизно кімнатної до приблизно температури кипіння реакційної суміші, протягом від приблизно 8 до приблизно 72 годин.

Сполуки формули I, що позначені тут, як сполуки формули IA і IB, але в яких кільце A інше ніж бензол, можуть бути одержані за аналогічними методиками, виходячи з прийнятних вихідних матеріалів, що є аналогічними до сполук формули VIII і XIV, Схеми 1, 2 та 3 відповідно, в яких незаміщене бензокільце відповідного вихідного матеріалу замінене на інше ніж бензокільце, в межах значень кільця A.

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

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

Сполуки формули I ("активні сполуки даного винаходу"), що є основними за природою, здатні утворювати велику кількість різних солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Хоча ці солі повинні бути фармацевтично прийнятними для призначення тваринам, на практиці часто бажано спочатку виділити сполуку формули I з реакційної суміші у вигляді фармацевтично прийнятої солі, і потім просто перетворити останню в сполуку у вигляді вільної основи обробкою лужним реагентом і потім перетворити вказану вільну основу в фармацевтично прийнятну кислотно-адитивну сіль. Кислотно-адитивні солі активних основних сполук даного

винаходу легко одержуються обробкою основної сполуки, як правило, еквівалентною кількістю прийнятної мінеральної чи органічної кислоти в середовищі водного розчинника або приданого органічного розчинника, такого як метанол чи етанол. Обережним випаровуванням розчинника легко одержували бажану тверду сіль.

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

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

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

Для орального призначення таблетки, що містять різноманітні екіпієнти, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію та гліцин можуть бути використані разом з різноманітними дезінтегрантами, такими як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), алгінінова кислота та певні комплексні силікати, разом зі зв'язуючими гранулятом, такими як полівінілпіролідон, цукроза, желатин та акація. Додатково, змащуючі агенти, такі як стеарат магнію, лаурилсульфат натрію та тальк, є часто дуже корисними для цілей таблетування. Тверді композиції подібного типу можуть також бути застосовані як наповнювач в желатинових капсулах; переважні матеріали, у цьому зв'язку, також включають лактозу або молочний цукор, а також поліетиленгліколі з великою молекулярною вагою. Коли для орального призначення бажані водні суспензії і/або еліксири, активний інгредієнт може бути скомбінований з різноманітними підсоложуючими або ароматизуючими агентами, забарвлюючими речовинами або барвниками і, якщо це бажано, емульсифікуючими і/або суспендуючими агентами, а також з разом з такими розбавниками, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різні подібні їх комбінації.

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

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

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

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

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

Приклад 1

6-(4-[2-(4-Фенілпіперазиніл-1-іл)етил]нафтален-1-іл)піридин-2-іламін

A. N-Третбутилкарбоніл-6-бромпіридил-2-амін

До 125мл круглодонної колби спорядженої вводом N_2 додавали 0,865г (5ммоль) 6-бром-2-амінопіридин, 0,677мл (5,5 ммоль) триметилацетилхлориду, 15мл сухого ацетонітрилу і 1,045мл (7,5 ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 14 годин, виливали у воду і перемішували до утворення твердого осаду. Тверду речовину фільтрували, промивали водою і сушили одержуючи 1,04г (81%). Т.пл. 87 - 90°C.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,28 (с, 9H), 7,17 (д, J=8, 1H), 7,52 (т, J=8, 1H), 8,00 (шс, 1H), 8,19 (д, J=8, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 27,3, 39,8, 112,2, 123,3, 139,0, 140,5, 151,6, 177,1.

В. 4-Метилнафтаден-1-борна кислота

До 125мл круглодонної колби спорядженої вводом N_2 додавали 1,78г (11,4 ммоль) 1-бром-4-метилнафтаден і 20мл сухого тетрагідрофурану. Розчин охолоджували до -70°C, і протягом 5 хвилин додавали 5,49мл (13,7 ммоль) 2,5М розчину н-бутиллітію в гексані і реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 10 хвилин. Розчин обробляли 2,34мл (13,7 ммоль) триетилборату, перемішували 5 хвилин при -70°C, і потім нагрівали до кімнатної температури і перемішували 40 годин. Реакційну суміш гасили водним розчином хлориду амонію, виливали в 0,5N хлорводневу кислоту і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли одержуючи білу тверду речовину після розтирання з гексаном, Т.пл. 224 - 228°C, 1,9г (90%).

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 2,63 (с, 3H), 7,25 (м, 1H), 7,3 - 7,5 (м, 3H), 7,75 (м, 1H), 7,95 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 19,4, 124,5, 125,5, 125,7, 126,0, 128,5, 128,9, 129,9, 131,6, 134,9, 135,3.

С. N-Третбутилкарбоніл-6-(4-метилнафтаден-1-іл)піридин-2-іламін

До 100мл круглодонної колби спорядженої конденсатором і вводом N_2 додавали 975мг (3,795 ммоль) N-третбутилкарбоніл-6-бромпіридин-2-аміну, 706мг (3,795 ммоль) 4-метилнафтаден-1-борної кислоти, 1,61г (15,18 ммоль) карбонату натрію, 50мг (0,04 ммоль) тетракісфенілфосфінпаладію, 18мл етанолу і 2мл води і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 13 годин. ТШХ показала наявність основної плями з R_f = 0,2 в 15% етилацетаті в гексані, і РХМС показала основний пік при $R+1$ = 319. Реакційну суміш охолоджували, виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту гексан/етилацетат одержуючи 1,25г (\approx 100%) піни.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,32 (с, 9H), 2,73 (с, 3H), 7,25 (м, 1H), 7,3 - 7,5 (м, 4H), 7,81 (т, J=8, 1H), 8,00 (д, J=8, 1H), 8,05 (д, J=8, 1H), 8,145 (шс, 1H), 8,31 (д, J=8, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 19,7, 27,5, 60,4, 112,1, 121,1, 124,4, 125,8, 126,08, 126,11, 126,16, 126,9, 131,1, 132,9, 135,3, 1338,7, 151,3, 157,8, 177,3.

МС (%): 319 (основний+1, 100).

Д. N-Третбутилкарбоніл-6-(4-ціанометилнафтаден-1-іл)піридин-2-іламін

До 100мл круглодонної колби спорядженої вводом N_2 з конденсатором додавали 1,21г (3,795 ммоль) N-третбутилкарбоніл-6-(4-метилнафтаден-1-іл)піридин-2-іламіну, 810мг (4,554 ммоль) N-бромсукциніміду, 35мл тетрахлориду вуглецю і 10мг біс(1-ціано-1-азо)циклогексану. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником загалом 8 годин і додавали додаткові порції ініціатору на 1, 2 і 4 години. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували з тетрахлоридом вуглецю, і розчинник відганяли. Червоне масло 2,5г використовували безпосередньо.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,33 (6, 9H), 5,00 (с, 2H), 7,26 (д, J=7,5, 1H), 7,49 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,84 (т, J=8, 1H), 8,02 (д, J=8, 1H), 8,115 (шс, 1H), 8,22 (д, J=8, 1H), 8,36 (д, J=7,5, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 27,6, 31,6, 39,9, 112,6, 121,0, 124,1, 126,6, 126,7, 127,3, 131,5, 131,7, 134,1, 138,8, 139,5, 151,4, 157,1, 177,35.

МС (%): 397/399 (основний+1,100).

Вищеописане масло переносили в 35мл сухого метиленхлориду і обробляли 593мг (3,795 ммоль) тетраетиламонійціанід і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 13 годин. РХМС показала основний пік $R+1$ = 344 і ТШХ показала основну пляму з R_f = 0,6 в 10% етилацетат в метиленхлориді. Реакційну суміш упарювали і залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту етилацетат в метиленхлориді одержуючи 1,00г (77%) піни.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,32 (с, 9H), 4,18 (с, 3H), 7,26 (д, J=7,5, 1H), 7,53 (м, 2H), 7,63 (м, 2H), 7,84 (т, J=8, 1H), 7,92 (д, J=8, 1H), 8,04 (д, J=8,5, 1H), 8,10 (шс, 1H), 8,34 (д, J=8, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 22,0, 27,5, 39,9,112,6, 121,0, 122,75, 126,0, 126,7, 126,9, 127,2, 131,2, 131,4, 138,9, 139,1, 151,4, 156,9, 177,35.

МС (%): 344 (основний+1, 100).

Е. 6-(4-Карбоксиметилнафтаден-1-іл)піридин-2-іламін

До 100мл круглодонної колби спорядженої вводом N_2 з конденсатором додавали 1,00г (2,915 ммоль) N-третбутилкарбоніл-6-(4-ціанометилнафтаден-1-іл)піридин-2-іламіну і 35мл етанолу. Розчин насичували HCl і нагрівали із зворотнім холодильником 14 годин, до якого одразу при закипанні додавали дві краплі води. Реакційну суміш (РХМС показала $R+1$ = 391) охолоджували і розчинник відганяли, і залишок переносили в етилацетат, промивали водним розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли одержуючи масло, 1,09г (96%), яке використовували безпосередньо.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,21 (т, J=7, 3H), 1,31 (с, 9H), 4,09 (с, 2H), 4,13 (к, J=7, 2H), 7,25 (д, J=7,5, 1H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 7,82 (т, J=7,5, 1H), 7,99 (д, J=8, 1H), 8,06 (д, J=8, 1H), 8,13 (шс, 1H), 8,31 (д, J=8, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 14,2, 27,5, 39,5, 60,4, 61,0, 112,3, 121,1, 124,2, 126,3, 126,4, 126,8, 127,5, 131,4, 131,7, 132,5, 137,8, 138,7, 151,3, 157,5, 171,4, 177,3.

МС (%): 391 (основний+1,100).

Вищеописане масло переносили в 25мл 6 N хлорводневої кислоти і нагрівали до 95 - 100°C протягом 12 годин. РХМС показала $R+1$ = 279. Реакційну суміш охолоджували, промивали ефіром, і розчинник відганяли,

кінцевий продукт сушили під вакуумом, одержуючи білу тверду речовину, 0,85г (93% загальна кількість) продукту у вигляді хлорводневої солі.

МС (%): 279 (основний+1,100).

F. 6-{4-[4-(2-Фенілетил)піперазин карбоніл]метилнафтален-1-іл}піридин-2-іламін

До 100мл круглодонної колби спорядженої конденсатором і вводом N₂ додавали 157мг (0,50 ммоль) 6-(4-карбоксиметилнафтален-1-іл)піридин-2-іламіну, 95мг (0,50 ммоль) N-фенетилпіперазину, 96мг (0,50 ммоль) N-етил-N-3-диметиламінопропіл-карбодііміду, 0,230мл (1,65 ммоль) триетиламіну, 10мг N-гідроксибензотриазолу і 7мл сухого ацетонітрилу. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 12 годин (РХМС показала P+1 = 451 і ТШХ показала R_f = 0,3 в 10% метанол/метиленхлорид), і потім розчинник відганяли і залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту метанол/метиленхлорид одержуючи продукт у вигляді піни, 230мг (≈100%).

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,37 (м, 2H), 2,52 (м, 2H), 2,59 (м, 2H), 2,76 (м, 2H), 3,46 (м, 2H), 3,76 (м, 2H), 4,17 (с, 2H), 4,73 (шс, 2H, NH₂), 6,46 (д, J=8, 1H), 6,83 (д, J=7,5, 1H), 7,1 - 7,6 (м, 10H), 7,98 (д, J=8, 1H), 8,14 (д, J=8,5, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 33,4, 38,5, 41,8, 46,1, 52,8, 53,2, 60,2, 137,2, 115,2, 123,5, 125,6, 126,1, 126,2, 126,3, 126,5, 127,0, 128,5, 128,7, 131,6, 132,2, 138,1, 138,5, 139,9, 157,4, 158,3, 169,7.

МС (%): 451 (основний+1,100).

G. 6-{4-[2-(4-Фенілетилпіперазин-1-іл)етил]нафтален-1-іл}піридин-2-іламін

До 100мл круглодонної колби спорядженої вводом N₂ і конденсатором додавали 200мг хлориду алюмінію і 5мл сухого тетрагідрофурану. Розчин охолоджували до 0°C, і додавали 3,50мл (3,50 ммоль) 1,0M розчину літіяалюмогідриду в тетрагідрофурани. Вміст перемішували при кімнатній температурі 20 хвилин, і потім розчин охолоджували до -70°C, і додавали розчин 225мг (0,50 ммоль) 6-{4-[4-(2-фенілетил)піперазинкарбоніл]-метилнафтален-1-іл}піридин-2-іламіну в 7мл сухого тетрагідрофурану. Вміст перемішували 1 годину при -70°C і 2 години при кімнатній температурі (РХМС показала P+1 = 437), після чого обережно гасили 5мл 1N хлорводневої кислоти. Після перемішування 20 хвилин реакційну суміш обробляли 6мл 6 N водним розчином гідроксиду натрію і екстрагували декількома порціями метиленхлориду. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли одержуючи масло, яке перетворювали в хлорводневу сіль використовуючи HCl в ефірі, одержуючи продукт, 175мг (64%) у вигляді білої твердої речовини, Т.пл. 80 - 105°C.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,65 (м, 6H), 2,76 (м, 4H), 2,84 (м, 4H), 3,33 (м, 2H), 4,68 (шс, 2H, NH₂), 6,44 (д, J=8, 1H), 6,85 (д, J=7, 1H), 7,1 - 7,6 (м, 10H), 8,11 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 30,9, 33,7, 53,3, 59,7, 60,6, 106,9, 115,2, 123,9, 125,77, 125,83, 126,1, 126,7, 126,9, 128,4, 128,7, 131,4, 132,3, 136,9, 137,8, 138,0, 140,4, 157,9, 158,2.

МС (%): 437 (основний+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₉H₃₂N₄·HCl·3/2H₂O·1/2(C₄H₁₀O): С 69,32, Н 7,69, N 10,43. Знайдено: С 69,46, Н 7,35, N 10,36.

Приклад 2

3-{2-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)нафтален-1-іл]етил}-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-2-іламін

Одержували як в Прикладі 1, з додатковою стадією зняття захисту використовуючи трифтороцтову кислоту в метиленхлориді для видалення третбутоксикарбонільної захисної групи, з виходом 71%, Т.пл. 250 - 260°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,24 (шс, 2H), 1,36 (шс, 1H), 2,43 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 3,1-3,2 (м, 4H), 4,63 (шс, 2H, NH₂), 6,45 (д, J=8, 1H), 6,83 (д, J=7, 1H), 7,3 - 7,6 (м, 5H), 8,07 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,8, 29,7, 32,7, 55,0, 56,7, 106,8, 115,2, 123,9, 125,7, 125,9, 126,6, 126,8, 131,5, 132,2, 137,1, 137,6, 138,0, 157,9, 158,1.

МС (%): 345 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₂H₂₄N₄·7/4HCl·(C₄H₁₀O): С 64,74, Н 7,47, N 11,61. Знайдено: С 64,34, Н 6,94, N 11,20.

Приклад 3

6-{4-[2-(4-Бензгідрилпіперидин-1-іл)етил]нафтален-1-іл}піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 1, вихід 74%, Т.пл. 225 - 235°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,32 (м, 1H), 1,64 (м, 1H), 2,07 (м, 2H), 2,17 (м, 1H), 2,70 (м, 2H), 3,06 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 3,55 (д, J=8, 1H), 3,75 (м, 2H), 4,64 (шс, 2H, NH₂), 6,45 (д, J=8, 1H), 6,85 (д, J=7, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,2 - 7,6 (м, 14H), 8,10 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,7, 31,0, 31,5, 39,7, 54,0, 59,0, 60,1, 68,0, 106,8, 115,2, 123,9, 125,7, 125,8, 126,1, 126,2, 126,7, 126,9, 128,1, 128,6, 131,6, 132,3, 137,1, 137,7, 138,0, 143,9, 157,9, 158,2.

МС (%): 498 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₃₅H₃₅M₃·2HCl: С 73,67, Н 6,54, N 7,36. Знайдено: С 73,86, Н 6,97, N 7,04.

Приклад 4

6-{4-[2-(6,7-Диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)етил]нафтален-1-іл}піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 1, вихід 56,5%, Т.пл. 172 - 176°C.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,87 (м, 6H), 3,41 (м, 2H), 3,71 (м, 2H), 3,826 (с, 3H), 3,831 (с, 3H), 4,60 (шс, 2H, NH₂), 6,47 (д, J=8, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,84 (д, J=7,5, 1H), 7,4 - 7,6 (м, 5H), 8,12 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 28,7, 31,3, 51,1, 55,7, 55,80, 55,83, 59,3, 106,8, 109,4, 111,3, 115,15, 123,8, 125,67, 125,74, 126,0, 126,5, 126,8, 131,5, 132,2, 136,8, 137,7, 138,0, 147,1, 147,4, 157,8, 158,0.

МС (%): 440 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₈H₂₉N₃O₂·1/4H₂O: С 75,73, Н 6,70, N 9,46. Знайдено: С 75,66, Н 6,54, N 9,17.

Приклад 5

6-{4-[2-(6-Метокси-1,3,4,9-тетрагідро-β-карболін-2-іл)етил]нафтален-1-іл}піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 1, вихід 60%, Т.пл. 132 - 138°C.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,81 (м, 2H), 2,91 (м, 4H), 3,31 (м, 2H), 3,51 (шс, 2H), 3,83 (с, 3H), 4,61 (шс, 2H, NH₂), 6,46 (д, J=8, 1H), 6,75 (дд, J=2,5, 8,7, 1H), 6,84 (д, J=7, 1H), 6,92 (д, J=2,5, 1H), 7,08 (д, J=8, 1H), 7,36 (д, J=7, 1H), 7,4-7,6 (м, 3H), 8,08 (д, J=8, 1H), 8,13 (дд, J=1,8, 1H), 8,39 (шс, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,5, 50,2, 51,1, 55,8, 58,7, 67,9, 100,2, 103,9, 107,8, 110,7, 111,3, 115,2, 123,8, 125,7, 125,8, 126,1, 126,6, 126,8, 127,5, 131,1, 131,6, 132,1, 132,8, 136,8, 137,6, 138,1, 153,7, 157,7, 158,0.

МС (%): 449 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₉H₂₈N₄O·(C₄H₁₀O): С 75,83, Н 7,33, N 10,72. Знайдено: С 75,80, Н 7,00, N 11,33.

Приклад 6

6-(4-[2-[Бензо[1,3]діоксол-5-метил)аміно]етил]нафтален-1-іл)піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 1, вихід 77%, Т.пл. 80 - 110°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 3,00 (т, J=7, 2H), 3,31 (т, J=7, 2H), 3,70 (с, 2H), 4,62 (шс, 2H, NH₂), 5,90 (с, 2H), 6,48 (д, J=8, 1H), 6,72 (с, 1H), 6,73 (м, 1H), 6,81 (м, 1H), 6,85 (д, J=7, 1H), 7,4 - 7,6 (м, 5H), 8,09 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 33,7, 49,7, 53,7, 100,9, 106,9, 108,1, 108,7, 115,2, 121,2, 123,9, 125,76, 125,80, 126,1, 126,5, 126,8, 131,7, 132,3, 134,2, 136,5, 137,8, 138,1, 146,5, 147,7, 157,8, 158,1.

МС (%): 398 (основний+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₅H₂₃N₃O₂·2HCl·H₂O·(C₄H₁₀O): С 61,72, Н 6,14, N 8,00. Знайдено: С 61,81, Н 5,97, N 7,56.

Приклад 7

6-{4-[2-(3,4-Дифторбензиламіно)етил]нафтален-1-іл}піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 1, вихід 91%, Т.пл. 70 - 80°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,93 (т, J=7, 2H), 3,315 (т, J=7, 2H), 3,70 (с, 2H), 4,76 (шс, 2H, NH₂), 6,47 (д, J=8, 1H), 6,81 (д, J=7, 1H), 7,0 - 7,2 (м, 3H), 7,4 - 7,6 (м, 5H), 8,06 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 32,9, 49,2, 52,2, 107,1, 115,0, 117,1, 123,7, 124,2, 125,9, 126,1, 126,4, 126,7, 131,6, 132,0, 135,8, 137,8, 138,1, 148,1, 148,3, 148,8, 149,0, 150,6, 150,7, 151,3, 151,4, 157,4, 158,1.

МС (%): 390 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₄H₂₁N₃F₂·3/2HCl·1/2H₂O·(C₄H₁₀O): С 63,78, Н 6,40, N 7,97. Знайдено: С 63,94, Н 5,95, N 7,89.

Приклад 8

6-{4-[2-(3,4,5-Триметоксибензиламіно)етил]нафтален-1-іл}піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 1, вихід 80%, Т.пл. 75 - 95°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 3,02 (т, J=7, 2H), 3,34 (т, J=7, 2H), 3,73 (с, 2H), 3,78 (с, 6H), 3,795 (с, 3H), 4,655 (шс, 2H, NH₂), 6,46 (д, J=8, 1H), 6,49 (с, 2H), 6,82 (д, J=7,5, 1H), 7,4 - 7,6 (м, 5H), 8,08 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 33,5, 49,7, 54,0, 55,9, 60,7, 104,7, 106,9, 115,0, 123,8, 125,4, 125,70, 125,74, 126,1, 126,4, 126,7, 131,6, 132,1, 135,8, 136,3, 136,6, 137,8, 138,0, 153,1, 157,6, 158,1.

МС (%): 444 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₇H₂₉N₃O₃·2HCl·(C₄H₁₀O): С 63,05, Н 7,00, N 7,11. Знайдено: С 63,04, Н 6,70, N 6,96.

Приклад 9

6-{4-[2-(3-Хлорбензиламіно)етил]нафтален-1-іл}піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 1, використовуючи в якості вихідного 3,4-дихлорбензиламін. В цьому випадку відновленням літійалюмогідридом/хлоридом алюмінію видаляли один атом хлору, одержуючи 3-хлорбензилову сполуку. Кінцевий продукт одержували з виходом 73%, Т.пл. 60 - 75°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,99 (т, J=7, 2H), 3,30 (т, J=7, 2H), 3,73 (шс, 2H), 4,675 (шс, 2H, NH₂), 6,46 (д, J=8, 1H), 6,83 (д, J=7, 1H), 7,2 - 7,6 (м, 9H), 8,07 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 33,6, 49,7, 68,0, 107,0, 115,1, 123,9, 125,8, 126,1, 126,5, 126,8, 128,5, 129,5, 131,7, 132,2, 136,3, 137,8, 138,1, 157,7, 158,2.

МС (%): 388 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₄H₂₂N₃Cl·HCl·H₂O·1/2(C₄H₁₀O): С 65,13, Н 6,31, N 8,76. Знайдено: С 64,84, Н 6,25, N 8,35.

Приклад 10

6-(4-[2-[(Фуран-2-ілметил)аміно]етил]нафтален-1-іл)піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 1, вихід 44%, Т.пл. 185 - 205°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 3,00 (д, J=7, 2H), 3,295 (д, J=7, 2H), 3,79 (с, 2H), 4,68 (шс, 2H, NH₂), 6,13 (шс, 1H), 6,26 (шс, 1H), 6,45 (д, J=8, 1H), 6,83 (д, J=7,5, 1H), 7,3 - 7,6 (м, 6H), 8,08 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 33,4, 46,1, 49,5, 106,9, 107,0, 110,0, 115,05, 123,8, 125,7, 126,0, 126,4, 126,7, 131,6, 132,1, 136,2, 137,7, 138,0, 141,75, 153,5, 157,6, 158,1.

МС (%): 344 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₂H₂₁N₃O·HCl·3/2H₂O: С 64,23, Н 6,25, N 10,21. Знайдено: С 64,42, Н 6,04, N 9,86.

Приклад 11

6-{4-[2-(3,4-Дихлорбензиламіно)етил]нафтален-1-іл}піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 1, використовуючи метилсульфідборан замість літійалюмогідрида/хлориду алюмінію в кінцевій стадії відновлення. Кінцевий продукт одержували з виходом 68,5%, Т.пл. 145 - 170°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,98 (т, J=7, 2H), 3,295 (т, J=7, 2H), 3,71 (с, 2H), 4,60 (шс, 2H, NH₂), 6,49 (д, J=8, 1H), 6,85 (д, J=7,5, 1H), 7,2 - 7,6 (м, 7H), 8,08 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 33,6, 49,7, 52,7, 107,0, 115,3, 123,8, 125,8, 125,9, 126,2, 126,5, 126,9, 127,3, 127,4, 129,9, 130,0, 130,2, 130,7, 131,7, 132,2, 132,3, 136,2, 138,1, 140,7, 157,8, 158,1.

МС (%): 388 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₄H₂₁N₃Cl₂·HCl·2H₂O·1/2(C₄H₁₀O): С 58,71, Н 5,87, N 7,90. Знайдено: С 58,35, Н 5,92, N 6,62.

Приклад 12

6-[4-(2-Диметиламіноетокси)нафтаден-1-іл]піридин-2-іламін

Пояснення до Схеми 2

А. 4-Бром-1-бензилоксинафтаден:

До 250мл круглодонної колби спорядженої вводом N₂ і лійкою додавали 2,88г (20 ммоль) 1-нафтолу і 50мл 1,2-дихлоретану і по краплям протягом 10 хвилин додавали перемішуємий розчин 9,64г (20 ммоль) тетрабутиламонітриброміду в 30мл 1,2-дихлоретану. Після перемішування протягом 10 хвилин при кімнатній температурі розчин промивали розведеним розчином бісульфату натрію і водою, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Суміш продукту і трибутиламонієвої солі використовували безпосередньо.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 7,22 (д, J=8, 1H), 7,43 (м, 2H), 7,50 (дт, J=1,8, 1H), 8,05 (д, J=8, 1H), 8,18 (д, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 109,8, 111,4, 122,7, 125,3, 126,25, 126,7, 137,4, 129,9, 132,5, 153,0.

Вищеописане масло розчиняли в 100мл ацетонітрилу і обробляли 3,57мл (30 ммоль) бензилброміду і 5,53г (40 ммоль) карбонату калію, нагрівали із зворотнім холодильником 14 годин. ТШХ показала основну пляму з R_f = 0,2 в 5% метилехлорид/гексан. Реакційну суміш охолоджували, виливали в розведений розчин хлорводневої кислоти/етилацетат, і органічний шар відділяли, промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту метилехлорид/гексан одержуючи 5,8г (93%) масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 5,22 (с, 2H), 6,74 (д, J=8, 1H), 7,4 - 7,7 (м, 8H), 8,21 (д, J=8, 1H), 8,39(д, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 70,3, 105,9, 113,6, 122,7, 126,1, 126,9, 127,0, 127,4, 127,9, 128,1, 128,7, 129,5, 132,6, 136,7, 154,3.

МС (%): 314 (основний+1,100).

В. 1-Бензилоксинафтаден-4-борна кислота

Використовуючи методику прикладу 1А, 5,95 г (19 ммоль) 4-бром-1-бензилокси-нафтаден перетворювали в продукт з виходом 55% у вигляді білої твердої речовини, Т.пл. 149 - 152°C.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 5,18 (с, 2H), 6,82 (м, 1H), 7,2 - 7,8 (м, 8H), 8,28 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 69,9, 104,5, 104,7, 122,2, 122,4, 124,8, 125,0, 126,5, 126,6, 127,6, 127,7, 127,9, 128,0, 128,5, 130,9, 132,9, 136,9.

С. 2-(2,6,5-Диметилпіроліл)-6-(4-бензилокси-1-нафтил)піридин

Одержували як в Прикладі 1В, вихід ≈100% у вигляді масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,25 (с, 6H), 5,29 (с, 2H), 5,92 (с, 2H), 6,95 (д, J=8, 1H), 7,21 (д, J=7,5, 1H), 7,3 - 7,6 (м, 9H), 7,89 (т, J=8, 1H), 8,14 (м, 1H), 8,45 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,5, 70,1, 104,8, 106,8, 119,7, 122,5, 123,4, 125,2, 125,3, 125,9, 126,4, 126,9, 127,3, 127,9, 128,2, 128,6, 130,5, 132,0, 136,9, 138,0, 151,8, 155,0, 159,1.

МС (%): 405 (основний+1,100).

Д. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-(4-гідрокси-1-нафтил)піридин

До 125мл круглодонної колби спорядженої вводом N₂ і конденсатором додавали 1,53г (3,795 ммоль) 2-(2,5-диметилпіроліл)-6-(4-бензилокси-1-нафтил)піридин, 1,20г (18,975 ммоль) форміатуамонію, 100мг 10% паладію на вугіллі і 30мл етанолу. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 4 годин, додавали додаткові порції каталізатору і форміату на 2 і 3 годину, охолоджували і фільтрували крізь Целіт з етанолом і метилехлоридом. Фільтрат упарювали і залишок переносили в етилацетат/водний розчин бікарбонату натрію. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли одержуючи світло-коричневу тверду речовину, 1,21г (≈100%).

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,105 (с, 6H), 5,775 (с, 2H), 6,66 (д, J=8, 1H), 7,04 (д, J=8, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,38 (д, J=8, 1H), 7,72 (т, J=8, 1H), 7,95 (м, 1H), 8,18 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,8, 106,7, 106,8, 107,6, 119,6, 122,55, 124,5, 124,7, 125,0, 126,5, 128,4, 128,5, 128,7, 132,0, 138,2, 151,5, 153,9, 159,3.

МС (%): 315 (основний+1,100).

Е. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-(4-(2-карбоетоксиметилокси)-1-нафтил)піридин

До 125мл круглодонної колби спорядженої вводом N₂ і конденсатором додавали 1,19г (3,795 ммоль) 2-(2,5-диметилпіроліл)-6-(4-гідрокси-1-нафтил)піридину, 505мл (4,554 ммоль) етилбромацетату, 1,05г (7,59 ммоль) карбонату калію і 25мл ацетонітрилу. Суміш нагрівали із зворотнім холодильником 12 годин, охолоджували (ТШХ R_f = 0,6 в 1/1-етилацетат/гексан), виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту гексан/етилацетат одержуючи 2,05г (≈100%) масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,31 (т, J=7, 3H), 2,26 (с, 6H), 4,29 (к, J=7, 2H), 4,82 (с, 2H), 5,94 (с, 2H), 6,78 (д, J=8, 1H), 7,20 (д, J=8, 1H), 7,5-7,6 (м, 5H), 7,87 (т, J=8, 1H), 8,15 (м, 1H), 8,50 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,6, 14,2, 61,4, 65,7, 104,6, 107,0, 119,9, 122,6, 123,6, 125,3, 125,6, 125,8, 127,2, 128,0, 128,6, 131,4, 132,1, 138,3, 151,8, 154,3, 158,9, 168,6.

МС (%): 401 (основний+1,100).

Ф. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-(4-(2-карбоксиметилокси)-1-нафтил)піридин

До 125мл круглодонної колби спорядженої вводом N₂ і конденсатором додавали 1,52г (3,795 ммоль) of 2-

(2,5-диметилпіроліл)-6-(4-(2-карбоетоксиметилокси)-1-нафтил)-піридину, 15мл тетрагідрофурану, і 478мг (11,385 ммоль) гідрату гідроксиду літію в 15мл води, і додавали метанол до одержаного розчину. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 12 годин, (РХМС Р+1 = 373), виливали розведений водний розчин хлорводневої кислоти і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли одержуючи тверду речовину, 1,27г (90%).

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,20 (с, 6H), 4,74 (с, 2H), 5,89 (с, 2H), 6,765 (д, J=8, 1H), 7,20 (д, J=8, 1H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 7,885 (т, J=8, 1H), 8,04 (м, 1H), 8,44 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,3, 65,3,104,5, 106,9, 120,3, 122,6, 124,0, 125,0, 125,6, 125,7, 127,2, 128,0, 128,7, 130,8, 132,0, 138,6, 151,7, 154,3, 158,9, 170,9.

МС (%): 373 (основний+1, 100).

G. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-(4-(2-диметиламінокарбоніл)метилокси)-1-нафтил)-піридин

Одержували як в Прикладі 1D, вихід ≈100%, у вигляді масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,225 (с, 6H), 2,97 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 4,90 (с, 2H), 5,89 (с, 2H), 6,93 (д, J=8, 1H), 7,21 (д, J=8, 1H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 7,90 (т, J=8, 1H), 8,09 (м, 1H), 8,38 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,5, 35,8, 36,8, 67,9, 104,7, 106,8, 119,9, 122,2, 123,5, 125,4, 125,56, 125,63, 127,1, 128,1, 128,6, 131,2, 132,1, 138,2, 151,8, 154,1, 159,0, 167,7.

МС (%): 400 (основний+1,100).

H. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-(4-(2-диметиламіноетил)метилокси)-1-нафтил)-піридин

Одержували як в Прикладі 1E, вихід ≈100%, у вигляді масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,24 (с, 6H), 2,42 (с, 6H), 2,915 (т, J=6, 2H), 4,30 (т, J=6, 2H), 5,91 (с, 2H), 6,90 (д, J=8, 1H), 7,20 (д, J=8, 1H), 7,5 - 7,7 (м, 4H), 7,89 (т, J=8, 1H), 8,13 (м, 1H), 8,37 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,5, 46,2, 58,2, 67,0, 104,3, 106,8, 119,7, 122,5, 123,5, 125,2, 125,3, 123,8, 126,9, 128,3, 138,6, 130,4, 132,0, 138,1, 151,8, 155,3, 159,1.

МС (%): 386 (основний+1,100).

I. 6-[4-(2-Диметиламіноетокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

До 100мл круглодонної колби спорядженої вводом N₂ і конденсатором додавали 155мг (0,403 ммоль) 2-(2,5-диметилпіроліл)-6-(4-(2-диметиламіноетил)метилокси)-1-нафтил)піридину, 500мг гідрохлориду гідроксиламіну, 9мл етанолу і 1мл води. Розчин нагрівали із зворотнім холодильником 40 годин (РХМС Р+1 = 308), охолоджували, виливали у розведений водний розчин хлорводневої кислоти і промивали етилацетатом. Водний шар підлговували до рН 12 6N водним розчином гідроксиду натрію і екстрагували декількома порціями метиленхлориду. Органічний шар сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли одержуючи тверду речовину, 81мг (65%). Т.пл. 98 - 106°C.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,395 (с, 6H), 2,89 (т, J=6, 2H), 4,27 (т, J=6, 2H), 4,65 (шс, 2H, NH₂), 6,43 (д, J=8, 1H), 6,84 (м, 2H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,32 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 46,2, 58,2, 66,9, 104,2, 106,6, 115,2, 122J2, 125,1, 125,7, 125,8, 126,7, 127,2, 131,4, 132,2, 138,0, 154,7, 157,8, 158,2.

МС (%): 308 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₂₁N₃O·1/4H₂O: С 73,17, Н 6,95, N 13,47. Знайдено: С 73,18, Н 7,00, N 13,43.

Приклад 13

6-[4-(2-Піролідін-1-ілетокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 12, вихід 69%, Т.пл. 245 - 255°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,79 (шс, 4H), 2,685 (шс, 2H), 3,035 (т, J=6, 2H), 4,30 (т, J=6, 2H), 4,68 (шс, 2H, NH₂), 6,41 (д, J=8, 1H), 6,82 (м, 2H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,31 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 23,6, 54,9, 55,0, 67,8, 104,2, 106,6, 115,1, 122,2, 125,0, 125,7, 125,8, 126,6, 127,3, 131,4, 132,2, 138,0, 154,7, 157,7, 158,2.

МС (%): 334 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₅H₂₃N₃O·2HCl·1/2(C₄H₁₀O): С 63,30, Н 6,82, N 9,48. Знайдено: С 62,23, Н 6,41, N 9,56.

Приклад 14

6-(4-{2-[(Бензо[1,3]діоксол-5-метил)аміно]стокси}нафтален-1-іл)піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 12, вихід 75%, Т.пл. 60 - 80°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 3,12 (т, J=6, 2H), 3,81 (с, 2H), 4,25 (т, J=6, 2H), 5,91 (с, 2H), 6,41 (д, J=8, 1H), 6,7 - 6,8 (м, 4H), 6,89 (с, 1H), 7,4 - 7,5 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,28 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 47,9, 53,5, 67,7, 100,9, 104,4, 106,6, 108,1, 108,7, 115,1, 121,3, 122,0, 125,1, 125,7, 125,8, 126,7, 127,3, 131,5, 132,2, 134,1, 138,0, 146,6, 147,8, 154,6, 157,6, 158,3.

МС (%): 414 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₅H₂₃N₃O₃·HCl·3/2H₂O: С 62,96, Н 5,71, N 8,81. Знайдено: С 63,17, Н 5,63, N 8,48.

Приклад 15

6-{4-[2-(6,7-Диметокси-3,4-дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)стокси]нафтален-1-іл}піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 12, вихід 61%, Т.пл. 130 - 150°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,83 (м, 2H), 2,90 (м, 2H), 3,105 (т, J=6, 2H), 3,74 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,80 (с, 3H), 4,37 (т, J=6, 2H), 4,69 (шс, 2H, NH₂). 6,39 (д, J=8, 1H), 6,49 (с, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,84 (м, 2H), 7,4 - 7,5 (м, 4H), 8,11 (м, 1H), 8,33 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 28,6, 51,6, 55,9, 56,1, 56,8, 67,0, 104,3, 106,6, 109,5, 111,3, 115,1, 122,2, 125,1, 125,7, 125,8, 125,9, 126,4, 126,7, 127,3, 147,2, 147,5, 154,6, 157,6, 158,2.

МС (%): 456 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{28}H_{29}N_3O_3 \cdot 2HCl \cdot H_2O$: С 61,54, Н 6,09, N 7,69. Знайдено: С 61,77, Н 6,04, N 7,35.

Приклад 16

3-[2-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)нафтаген-1-ілокси]етил]-3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-иламін

Одержували як в Прикладі 12, вихід 63% (після стадії зняття захисту трифтороцтовою кислотою в метилехлориді для видалення третбуксикарбонільної захисної групи), Т.пл. 140 - 155°C, у вигляді хлорводневої солі

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,35 (шс, 2H), 1,41 (с, 1H), 2,53 (шс, 2H), 2,93 (т, J=6, 2H), 3,11 (м, 4H), 4,185 (т, J=6, 2H), 4,67 (шс, 2H, NH_2), 6,42 (д, J=8, 1H), 6,81 (м, 2H), 7,4 - 7,5 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,29 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 25,8, 32,6, 54,0, 55,6, 67,7, 104,2, 106,6, 115,2, 122,2, 125,1, 125,7, 125,9, 126,6, 127,3, 132,1, 133,7, 138,0, 154,7, 157,7, 158,2.

МС (%): 361 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{22}H_{24}N_4O \cdot 2HCl \cdot 1/2(C_4H_{10}O)$: С 61,28, Н 6,64, N 11,91. Знайдено: С 61,89, Н 6,44, N 11,83.

Приклад 17

6-[4-[2-(4-Фенетилпіперазин-1-іл)етокси]нафтаген-1-іл]піридин-2-иламін

Одержували як в Прикладі 12, вихід 78%, Т.пл. 45 - 80°C, у вигляді хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 2,5 - 2,9 (м, 12H), 3,00 (т, J=6, 2H), 4,325 (т, J=6, 2H), 4,62 (шс, 2H), 6,47 (д, J=8, 1H), 6,84 (д, J=8, 1H), 6,85 (д, J=7, 1H), 7,20 (м, 3H), 7,8 (м, 2H), 7,46 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,31 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 33,53, 53,14, 53,64, 57,135, 60,43, 66,61, 104,26, 106,49, 115,165, 122,10, 125,04, 125,43, 125,61, 125,94, 126,57, 127,15, 128,29, 128,61, 131,41, 132,40, 137,92, 140,23, 154,61, 157,67, 158,03.

МС (%): 453 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{29}H_{32}N_4O \cdot 3HCl \cdot 3/2H_2O \cdot 1/2(C_4H_{10}O)$: С 59,77, Н 7,30, N 8,45. Знайдено: С 59,42, Н 7,19, N 8,05.

Приклад 18

6-[4-[2-(3-Амінопіролідін-1-іл)етокси]нафтаген-1-іл]піридин-2-иламін

Одержували як в Прикладі 12, вихід 59%, Т.пл. 70 - 90°C, у вигляді хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,25 (м, 2H), 2,5 (м, 1H), 2,6 (м, 1H), 2,88 (м, 2H), 3,035 (т, J=6, 2H), 4,30 (т, J=6, 2H), 4,59 (шс, 2H), 6,47 (д, J=8, 1H), 6,85 (м, 2H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,09 (м, 1H), 8,31 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 35,14, 50,90, 53,95, 54,71, 64,63, 67,60, 104,19, 106,45, 115,21, 122,12, 125,00, 125,60, 126,54, 126,72, 127,16, 137,92, 142,45, 147,38, 154,66, 156,33, 157,92.

МС (%): 349 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{24}N_4O \cdot 2HCl \cdot 2(C_4H_{10}O) \cdot 1/3CH_2Cl_2$: С 58,92, Н 7,87, N 9,37. Знайдено: С 58,93, Н 7,84, N 7,77.

Приклад 19

6-[4-(2-Діізопропіламіноетокси)нафтаген-1-іл]піридин-2-иламін

Одержували як в Прикладі 12, вихід 97,5%, у вигляді аморфної твердої речовини.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,09 (д, J=6,6, 12H), 3,01 (т, J=7, 2H), 3,11 (м, 2H), 4,12 (т, J=7, 2H), 4,62 (шс, 2H), 6,43 (д, J=8, 1H), 6,86 (м, 2H), 7,47 (м, 4H), 8,14 (м, 1H), 8,35 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 20,94, 44,49, 49,61, 69,61, 104,27, 106,50, 115,22, 124,97, 125,70, 125,86, 126,59, 127,34, 131,20, 132,17, 137,98, 154,93, 157,90, 158,14.

МС (%): 364 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для $C_{23}H_{30}N_3O$: 364,2389. Знайдено: 364,2383.

Приклад 20

6-[4-(2-Морфолін-4-ілетокси)нафтаген-1-іл]піридин-2-иламін

Одержували як в Прикладі 12, вихід 60%, у вигляді аморфної твердої речовини.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 2,66 (м, 4H), 2,96 (т, J=6, 2H), 3,74 (м, 4H), 4,32 (т, J=6, 2H), 4,60 (шс, 2H), 6,48 (д, J=8, 1H), 6,86 (м, 2H), 7,46 (м, 4H), 8,11 (м, 1H), 8,30 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 54,10, 57,55, 66,54, 66,94, 104,32, 106,49, 115,19, 122,02, 125,07, 125,61, 125,78, 126,60, 127,13, 131,42, 132,10, 137,97, 154,56, 157,59, 157,93.

МС (%): 350 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{23}N_3O_2 \cdot 1/4H_2O$: С 72,18, Н 6,63, N 12,03. Знайдено: С 71,62, Н 6,67, N 11,69.

Приклад 21

6-[4-(2-Піперидин-1-ілетокси)нафтаген-1-іл]піридин-2-иламін

Одержували як в Прикладі 12, вихід 68%, у вигляді аморфної твердої речовини хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,45 (м, 2H), 1,60 (м, 4H), 2,58 (м, 4H), 2,93 (т, J=6, 2H), 4,30 (т, J=6, 2H), 4,66 (шс, 2H), 6,38 (д, J=8, 1H), 6,82 (м, 2H), 7,45 (м, 4H), 8,11 (м, 1H), 8,32 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 24,19, 26,07, 55,08, 57,91, 66,66, 104,33, 106,54, 115,09, 122,22, 125,07, 125,75, 125,86, 126,62, 127,18, 131,46, 132,17, 137,94, 154,71, 157,75, 158,24.

МС (%): 348 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{22}H_{25}N_3O \cdot 2HCl \cdot 3H_2O \cdot 1/4(C_4H_{10}O)$: С 56,04, Н 7,26, N 8,52. Знайдено: С 56,20, Н 7,11, N 8,27.

Приклад 22

6-[4-[2-(3,4-Дигідро-1H-ізохінолін-2-іл)стокси]нафтаген-1-іл]піридин-2-иламін

Одержували як в Прикладі 12, вихід 26%, у вигляді аморфної твердої речовини хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 2,96 (м, 4H), 3,16 (т, J=6, 2H), 3,87 (м, 2H), 4,42 (т, J=6, 2H), 4,58 (шс, 2H), 6,48 (д, J=8, 1H), 6,88 (м, 2H), 7,01 (м, 1H), 7,11 (м, 3H), 7,50 (м, 4H), 8,12 (м, 1H), 8,36 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 28,96, 51,46, 56,43, 56,79, 66,94, 104,34, 106,45, 115,21, 122,10, 125,04, 125,57, 125,64,

125,84, 126,11, 126,52, 126,57, 127,16, 128,61, 131,46, 132,13, 133,98, 134,48, 137,92, 154,63, 157,73, 157,96.

МС (%): 396 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для $C_{26}H_{26}N_3O$: 396,2076. Знайдено: 396,2080.

Приклад 23

6-[4-[2-(4-Диметиламінопіперидин-1-іл)етокси]нафтаген-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 12, вихід 73%, у вигляді аморфної твердої речовини хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,56 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 2,18 (м, 3H), 2,26 (с, 6H), 4,28 (т, J=6, 2H), 3,10 (м, 2H), 4,28 (т, J=6, 2H), 4,58 (шс, 2H), 6,43 (д, J=8, 1H), 6,83 (м, 2H), 7,44 (м, 4H), 8,09 (м, 1H), 8,29 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 28,33, 29,70, 41,61, 53,65, 57,12, 62,11, 66,77, 76,76, 104,33, 106,51, 115,22, 122,15, 125,09, 125,70, 125,85, 126,64, 127,23, 131,49, 132,15, 137,97, 154,65, 157,80, 158,08.

МС (%): 391 (основний+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{24}H_{30}N_4O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O \cdot 1/2(C_4H_{10}O)$: C 52,84, H 7,50, N 9,48. Знайдено: C 52,65, H 7,78, N 9,38.

ВРМС розраховано для $C_{24}H_{31}N_4O$: 391,2498. Знайдено: 391,2485.

Приклад 24

6-[4-(1-Бензилпіперидин-4-ілокси)нафтаген-1-іл]піридин-2-іламін

A. 4-Бром-1-фторнафтаген

До 50мл круглодонної колби спорядженої вводом N_2 і конденсатором додавали 3,75мл (5,0г, 34,25 ммоль) 1-фторнафтаген і 10мл тетрахлориду вуглецю, після чого по краплям протягом 3 хвилин додавали 1,7мл (5,5г, 34,375 ммоль) бром. Реакційну суміш нагрівали до 50 - 60°C доки HBr не відлітав, 2 години, охолоджували і концентрували. Залишок розчиняли в метанолі і залишали на ніч при 0°C. Після фільтрування з охолодженим метанолом, продукт нагрівали до кімнатної температури, одержуючи 4,62г (60%) жовтого масла.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 7,02 (т, J=8, 1H), 7,6 - 7,7 (м, 3H), 8,10 (д, J=8,5, 1H), 8,20 (д, J=8,5, 1H).

ГХМС (%): 224/226 (основний. Br^{79}/Br^{81} 100).

B. 4-Фторнафтаген-1-борна кислота

До 250мл трьохгорлої круглодонної колби спорядженої перетинкою і вводом N_2 додавали 4,62г (20,53 ммоль) 4-бром-1-фторнафтагену і 100мл сухого тетрагідрофурану. Розчин охолоджували до -70°C і 15,4мл (24,64 ммоль) і по краплям протягом 5 хвилин додавали 1,6М розчин бутилітію в гексані. Реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 10 хвилин і додавали 4,2мл (3,59г, 24,64 ммоль) триетилборату і реакційну суміш перемішували при -70°C 20 хвилин і нагрівали до кімнатної температури. Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш гасили насиченим водним розчином хлориду амонію, підкислювали 1N хлорводневою кислотою і екстрагували етилацетатом (двічі). Об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Залишок розтирали з гексаном одержуючи майже білий порошок. 1,97г (51%), суміш моноарил і діарил борних кислот.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 7,2 - 7,4 (м, 1H), 7,5 - 7,7 (м, 3H), 8,0 - 8,5 (м, 1H), 8,5 і 9,2 (м, 1H).

APCI (-) (%): 189 (основний-1, 60).

C. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-(4-фторнафт-1-іл)піридин

До 50мл круглодонної колби спорядженої вводом N_2 і конденсатором додавали 404мг (2,13 ммоль) 4-фторнафтаген-1-борної кислоти, 534мг (2,13 ммоль) 2-(2,5-диметилпіроліл)-6-бромпіридину, 902мг (8,51 ммоль) карбонату натрію, 150мг тетракістрифенілфосфіну, 10мл етанолу і 2мл води. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником протягом ночі, охолоджували, виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Після об'єднання з іншими більшими спробами об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту гексан/етилацетат одержуючи 4,72г (85%) масла.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 2,25 (с, 6H), 5,92 (с, 2H), 7,1 - 7,2 (м, 2H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 7,95 (т, J=8, 1H), 8,12 (д, J=8, 1H), 8,19 (д, J=8, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 13,41, 106,97, 108,82, 109,02, 120,18, 120,78, 120,84, 123,42, 123,81, 123,96, 125,48, 126,20, 127,32, 127,68, 127,76, 128,56, 132,35, 133,90, 138,22, 151,87, 157,82, 158,30, 160,34.

МС (%): 317 (основний+1, 100).

ВРМС розраховано для $C_{21}H_{18}N_2F$ (основний+1): 317,1454. Знайдено: 317,1462.

D. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-(4-((N-бензил)-4-піперидинілокси)нафт-1-іл)піридин

До 20мл круглодонної колби спорядженої вводом N_2 і конденсатором додавали 121мг (0,633 мл) 4-гідрокси-N-бензилпіперидину і 5мл сухого диметилформаміду, після чого додавали 32мг (0,791 ммоль) гідриду натрію (60% в маслі). Реакційну суміш нагрівали до 70°C до повного утворення алкоксиду і додавали 100мг (0,316 ммоль) 2-(2,5-диметилпіроліл)-6-(4-фторнафтил-1-іл)піридину в 2мл сухого диметилформаміду і реакційну суміш нагрівали при 80°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджували, виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Після об'єднання з іншими більшими спробами об'єднані органічні шари промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту метанол/метиленхлорид одержуючи 489мг (54%) масла.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 2,04 (м, 2H), 2,10 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,44 (м, 2H), 2,79 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 4,65 (м, 1H), 5,91 (с, 2H), 6,92 (д, J=8, 1H), 7,2 - 7,6 (м, 7H), 7,90 (т, J=8, 1H), 8,12 (м, 1H), 8,39 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 13,55, 30,69, 50,43, 63,19, 72,54, 105,94, 106,84, 119,72, 122,68, 123,50, 125,22, 126,69, 126,90, 127,08, 128,27, 128,32, 128,67, 129,09, 129,19, 130,12, 132,22, 138,09, 138,40, 151,83, 153,75, 159,16.

МС (%): 488 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для $C_{33}H_{34}N_3O$ (основний+1): 488,2702. Знайдено: 488,2703.

Е. 6-[4-(1-Бензилпіперидин-4-ілокси)нафтаден-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 12I, вихід 93%, Т.пл. 265 - 285°C (розк.), у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,9 - 2,1 (м, 4H), 2,41 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 4,61 (м, 1H), 4,68 (шс, 2H, NH₂), 6,42 (д, J=8, 1H), 6,86 (м, 2H), 7,2 - 7,5 (м, 9H), 8,12 (м, 1H), 8,37 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 30,65, 50,37, 63,10, 72,53, 106,05, 106,49, 115,08, 122,37, 124,97, 125,67, 126,52, 126,70, 126,97, 127,12, 128,16, 129,11, 131,24, 132,38, 137,89, 138,35, 153,16, 157,66, 158,16.

МС (%): 410 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₇H₂₇N₃O·2HCl·5/3H₂O: С 63,28, Н 6,36, N 8,20. Знайдено: С 63,18, Н 6,40, N 7,88.

Приклад 25

6-[4-(1-Бензилпіролідін-3-ілокси)нафтаден-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 98%, Т.пл. 160 - 170°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,15 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,67 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 3,69 (AB_q, J=13, D_n = 20, 2H), 4,74 (шс, 2H), 5,00 (м, 1H), 6,37 (д, J=8, 1H), 6,72 (д, J=8, 1H), 6,83 (д, J=8, 1H), 7,2 - 7,6 (м, 9H), 8,14 (м, 1H), 8,38 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 32,37, 52,84, 60,17, 60,35, 77,0, 105,32, 106,52, 114,95, 122,40, 125,02, 125,70, 126,11, 126,62, 127,03, 127,12, 128,28, 128,82, 131,33, 132,8, 137,88, 138,70, 153,59, 157,59, 158,26.

МС (%): 396 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₆H₂₅N₃O·2HCl·5/3H₂O: С 62,65, Н 6,13, N 8,43. Знайдено: С 62,73, Н 6,06, N 8,40.

Приклад 26

6-[4-(1-Диметиламінобутоксинафтаден-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 71%, Т.пл. 78 - 90°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,75 (м, 2H), 1,94 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,37 (м, 2H), 4,16 (т, J=6, 2H), 4,63 (шс, 2H), 6,43 (д, J=8, 1H), 6,83 (м, 2H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,08 (м, 1H), 8,32 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 24,33, 27,12, 45,31, 59,34, 67,90, 104,06, 106,44, 115,11, 122,09, 124,91, 125,57, 125,83, 126,49, 127,17, 131,12, 132,08, 137,88, 154,86, 157,73, 158,06.

МС (%): 336 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₁H₂₅N₃O·2HCl·1/2(H₂CO₃)·5/3H₂O: С 55,91, Н 6,66, N 9,10. Знайдено: С 55,89, Н 6,89, N 8,80.

Приклад 27

6-[4-(1-Піперидин-3-ілокси)нафтаден-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 88%, Т.пл. 65 - 75°C у вигляді вільної основи, і Т.пл. 205 - 220°C у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,80 (м, 2H), 2,01 (м, 2H), 2,72 (м, 2H), 3,12 (м, 2H), 4,59 (м, 1H), 4,71 (шс, 2H), 6,38 (д, J=8, 1H), 6,82 (м, 2H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,34 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 32,01, 43,63, 73,20, 106,09, 106,44, 114,95, 122,30, 124,94, 125,66, 126,49, 126,67, 127,05, 131,32, 132,35, 137,84, 153,03, 157,64, 158,19.

МС (%): 320 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₂₁N₃O·3/4(C₄H₈O₂)·1/2H₂O: С 70,03, Н 7,15, N 10,65. Знайдено: С 70,30, Н 6,77, N 10,99.

Приклад 28

6-[4-(Піролідін-3-ілокси)нафтаден-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 75%, Т.пл. 60 - 70°C у вигляді вільної основи, і 180 - 200°C у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,05 (м, 2H), 2,87 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 3,14 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 4,73 (шс, 2H), 4,94 (м, 1H), 6,37 (д, J=8, 1H), 6,74 (д, J=8, 1H), 6,79 (д, J=7, 1H), 7,42 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,24 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 33,44, 46,13, 53,62, 76,81, 105,43, 106,47, 114,91, 122,06, 124,98, 125,70, 126,13, 126,54, 127,00, 131,35, 132,23, 137,82, 153,29, 157,56, 158,23.

МС (%): 306 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для C₁₉H₂₀N₃O: 306,1606. Знайдено: 306,1608.

Приклад 29

6-[4-(1-Ізобутилпіперидин-4-ілокси)нафтаден-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 38%, Т.пл. 198 - 210°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 0,92 (д, J=7, 6H), 1,81 (м, 1H), 2,01 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 2,16 (д, J=7, 2H), 2,39 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 4,59 (м, 3H), 6,46 (д, J=8, 1H), 6,87 (м, 2H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,09 (м, 1H), 8,33 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 20,92, 25,59, 30,46, 50,83, 66,81, 72,56, 106,06, 106,42, 115,16, 122,30, 124,92, 125,63, 126,49, 126,70, 127,07, 131,24, 132,33, 137,89, 153,14, 157,76, 158,00.

МС (%): 376 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₄H₂₉N₃O·HCl·3/2H₂O: С 60,63, Н 7,21, N 8,84. Знайдено: С 60,77, Н 7,30, N 8,48.

Приклад 30

6-[4-(1-Фуран-2-ілметилпіперидин-4-ілокси)нафтаден-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 38%, Т.пл. 178 - 195°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,07 (м, 4H), 2,48 (м, 2H), 2,76 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 4,5 (шс, 2H), 4,62 (м, 1H), 6,21 (м, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,45 (д, J=8, 1H), 6,85 (м, 2H), 7,4 - 7,6 (м, 5H), 8,09 (м, 1H), 8,32 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 30,42, 49,93, 54,93, 72,00, 106,08, 106,44, 108,69, 109,98, 115,16, 122,30, 124,95, 125,61, 126,49, 126,70, 127,05, 131,29, 132,33, 137,89, 142,07, 151,74, 153,06, 157,73, 158,02.

МС (%): 400 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{25}H_{25}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 9/4H_2O$: С 58,54, Н 6,19, N 8,19. Знайдено: С 58,66, Н 6,13, N 8,04.

Приклад 31

6-[4-(1-Ізобутилпіролідін-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 45%, Т.пл. 78 - 85°C, у вигляді хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 0,94 (д, J=7, 6H), 1,76 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 2,2 - 2,4 (м, 3H), 2,6 - 2,9 (м, 3H), 3,10 (м, 1H), 4,59 (шс, 2H), 5,03 (м, 1H), 6,45 (д, J=8, 1H), 6,75 (д, J=8, 1H), 6,85 (д, J=8, 1H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,33 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 20,35, 21,02, 27,31, 32,20, 53,31, 60,50, 64,82, 105,29, 106,42, 115,15, 122,37, 124,92, 125,56, 126,16, 126,56, 127,05, 131,20, 132,21, 137,88, 153,66, 157,73, 158,03.

МС (%): 362 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для $C_{23}H_{28}N_3O$: 362,2232. Знайдено: 362,2217.

Приклад 32

6-[4-(1-Фуран-2-ілметилпіролідін-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 46%, Т.пл. 140 - 160°C, у вигляді хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 2,15 (м, 1H), 2,38 (м, 1H), 2,7 - 2,9 (м, 3H), 3,21 (м, 1H), 3,72 (AB_d, J=7, Dn = 20, 2H), 4,60 (шс, 2H), 5,03 (м, 1H), 6,21 (м, 1H), 6,31 (м, 1H), 6,44 (д, J=8, 1H), 6,72 (д, J=8, 1H), 6,84 (д, J=7, 1H), 7,37 (м, 1H), 7,44 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,32 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 32,34, 51,72, 52,53, 59,80, 76,70, 105,19, 106,47, 107,98, 110,03, 115,12, 122,37, 124,95, 125,57, 126,06, 126,59, 127,02, 131,30, 132,21, 137,89, 141,98, 152,21, 153,53, 157,67, 158,05.

МС (%): 386 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{24}H_{23}N_3O_2 \cdot 2HCl \cdot 9/4H_2O$: С 57,78, Н 5,96, N 8,42. Знайдено: С 57,96, Н 5,98, N 8,14.

Приклад 33

6-[4-(1-Метилпіперидин-4-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 90%, Т.пл. 179 - 187°C у вигляді хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 2,00 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,33 (м, 2H), 2,645 (м, 2H), 4,54 (м, 1H), 4,76 (шс, 2H), 6,35 (д, J=8, 1H), 6,78 (д, J=7, 1H), 6,81 (д, J=8, 1H), 7,41 (м, 4H), 8,09 (м, 1H), 8,33 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 30,46, 46,13, 52,35, 71,64, 105,93, 106,51, 114,88, 122,27, 124,95, 125,66, 126,47, 126,59, 127,07, 131,26, 132,32, 137,84, 153,02, 157,47, 158,26,

МС (%): 334 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{23}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O \cdot (C_4H_8O)$: С 60,48, Н 7,11, N 8,46. Знайдено: С 60,19, Н 7,61, N 9,94.

Приклад 34

6-[4-(1-Метилпіролідін-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 77%, Т.пл. 138 - 145°C, у вигляді хлорводневої солі

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 2,10 (м, 1H), 2,35 (м, 1H), 2,395 (с, 3H), 2,55 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 2,89 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 4,69 (шс, 2H), 5,01 (м, 1H), 6,41 (д, J=8, 1H), 6,70 (д, J=8, 1H), 6,81 (д, J=8, 1H), 7,43 (м, 4H), 8,07 (м, 1H), 8,32 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 32,97, 42,10, 55,09, 62,34, 77,39, 105,13, 106,51, 115,04, 122,39, 124,94, 125,54, 126,03, 126,57, 126,99, 131,26, 132,21, 137,88, 153,53, 157,57, 158,15.

МС (%): 320 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{21}N_3O \cdot 2HCl \cdot 3H_2O$: С 53,82, Н 6,55, N 9,41. Знайдено: С 54,02, Н 6,45, N 9,13.

Приклад 35

6-[4-(3-Диметиламінопропокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 91,5%, Т.пл. 105 - 120°C у вигляді хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 2,08 (м, 2H), 2,26 (с, 6H), 2,54 (т, J=7, 2H), 4,18 (т, J=6, 2H), 4,72 (шс, 2H), 6,40 (д, J=8, 1H), 6,81 (м, 2H), 7,45 (м, 4H), 8,08 (м, 1H), 8,32 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 27,47, 45,41, 56,52, 66,39, 104,16, 106,47, 115,01, 122,03, 124,91, 125,63, 125,77, 126,47, 127,20, 131,17, 132,08, 137,85, 154,78, 157,63, 158,17.

МС (%): 322 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{23}N_3O \cdot 2HCl \cdot 7/2H_2O$: С 52,52, Н 7,05, N 9,19. Знайдено: С 52,62, Н 6,77, N 8,73.

Приклад 36

6-[4-(1-Азабіцикло[2.2.2]окт-3-илокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 89%, Т.пл. 220 - 228°C, у вигляді хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,41 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 1,71 (м, 1H), 2,09 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,78 (м, 3H), 2,96 (м, 2H), 3,30 (м, 1H), 4,56 (м, 1H), 4,71 (шс, 2H), 6,39 (д, J=8, 1H), 6,70 (д, J=8, 1H), 6,81 (д, J=7, 1H), 7,43 (м, 4H), 8,09 (м, 1H), 8,32 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 19,61, 24,37, 25,15, 46,53, 47,33, 55,73, 73,44, 105,38, 106,47, 114,95, 122,07, 125,01, 125,73, 126,24, 126,54, 127,05, 131,29, 132,33, 137,84, 153,00, 157,56, 158,20.

МС (%): 346 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{22}H_{23}N_3O \cdot 2HCl \cdot 5/2H_2O$: С 57,02, Н 6,52, N 9,07. Знайдено: С 57,07, Н 6,27, N 8,88.

Приклад 37

6-[4-(2-Диметиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

А. 4-Бром-5,6,7,8-тетрагідро-1-бензилоксинафтален

До 250мл круглодонної колби спорядженої лійкою і вводом N_2 додавали 2,96г (20 ммоль) 5,6,7,8-

тетрагідронафтален-1-олу і 50мл 1,2-дихлоретану, і по краплям протягом 10 хвилин додавали перемішуваний розчин 9,64г (20 ммоль) трибутиламоній триброміду в 30мл 1,2-дихлоретану. Після перемішування ще 10 хвилин при кімнатній температурі, розчин промивали водою, розведеним водним розчином бісульфіту натрію і водою, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Суміш продукту і трибутиламонійброміду використовували безпосередньо.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,70 (м, 4H), 2,56 (т, J=6, 2H), 2,61 (т, J=6, 2H), 7,02 (AB, 2H), 8,0 (шс, 1H, OH).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,2, 22,9, 23,8, 30,5, 114,0, 114,7, 126,6, 129,0, 136,7, 154,1,

Вищеописане масло розчиняли в 100мл ацетонітрилу і обробляли 3,57мл (30 ммоль) бензилброміду і 5,53г (40 ммоль) карбонату калію і нагрівали із зворотнім холодильником 14 годин. ТШХ показала основну пляму з R_f = 0,3 в 10% метиленхлорид/гексан (з бензилбромідом R_f = 0,4). Реакційну суміш охолоджували, виливали в розведений водний розчин хлорводневої кислоти/етилацетат і органічний шар відділяли, промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту метиленхлорид/гексан одержуючи 4,0г (63%) масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,77 (м, 4H), 2,75 (м, 4H), 5,045 (с, 2H), 6,62 (д, J=9, 1H), 7,3 - 7,5 (м, 6H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,2, 22,9, 24,0, 30,7, 69,9, 109,8, 116,7, 127,1, 127,9, 128,6, 129,1, 129,3, 137,2, 137,5, 155,6.

В. 5,6,7,6-Тетрагідро-1-бензилоксинафтален-4-борна кислота

Одержували як в Прикладі 12В у вигляді білої твердої речовини після розтирання з гексаном, Т.пл. 199 - 205°C, вихід 72%.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,72 (м, 4H), 2,70 (м, 4H), 5,005 (с, 2H), 6,66 (м, 1H), 7,01 (д, J=8, 1H), 7,2 - 7,4 (м, 5H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,6, 22,9, 23,4, 30,0, 107,8, 125,9, 127,0, 127,6, 128,4, 131,1, 137,5, 140,8, 156,9.

С. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-[4-бензилокси-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин

Одержували як в Прикладі 12С, вихід 100%, у вигляді масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,81 (м, 2H), 1,91 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,93 (м, 4H), 5,19 (с, 2H), 6,02 (с, 2H), 6,91 (д, J=8, 1H), 7,21 (д, J=8, 1H), 7,32 (д, J=8, 1H), 7,4 - 7,6 (м, 6H), 7,89 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,5, 22,5, 23,0, 24,0, 28,9, 69,8, 106,8, 108,2, 119,6, 123,1, 126,8, 127,2, 127,8, 12,9, 128,6, 128,7, 132,8, 136,8, 137,6, 138,0, 151,4, 156,8, 160,4.

МС (%): 409 (основний+1,100).

Д. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-[4-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин

Одержували як в Прикладі 12D, вихід 100%, у вигляді низькоплавкої твердої речовини.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,67 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 2,16 (с, 6H), 2,63 (м, 2H), 2,73 (м, 2H), 5,89 (с, 2H), 6,3 (шс, 1H, OH), 6,51 (д, J=8, 1H), 7,02 (д, J=8, 1H), 7,13 (д, J=8, 1H), 7,35 (д, J=8, 1H), 7,83 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,3, 22,3, 22,8, 23,3, 28,6, 106,6, 112,1, 119,7, 123,3, 124,2, 127,8, 128,7, 131,9, 136,6, 138,1, 151,2, 154,4, 160,5.

МС (%): 319 (основний+1,100).

Е. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-[4-карбоетоксиметокси-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин

Одержували як в Прикладі 12Е, вихід 83,5%, у вигляді масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,31 (т, J=7, 3H), 1,71 (м, 2H), 1,83 (м, 2H), 2,19 (с, 6H), 4,26 (к, J=7, 2H), 4,66 (с, 2H), 5,90 (с, 2H), 6,64 (д, J=8, 1H), 7,12 (д, J=8, 1H), 7,20 (д, J=8, 1H), 7,35 (д, J=8, 1H), 7,82 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,4, 14,2, 22,3, 22,9, 23,7, 28,7, 61,2, 65,5, 106,7, 107,8, 119,6, 123,0, 126,9, 127,7, 128,5, 133,4, 137,0, 138,1, 151,3, 156,0, 160,1, 169,0.

МС (%): 405 (основний+1,100).

Ф. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-[4-карбоксиметокси-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин

Одержували як в Прикладі 12F, вихід 100%, у вигляді твердої речовини, Т.пл. 199 - 206°C.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,62 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 2,08 (с, 6H), 2,66 (м, 2H), 2,75 (м, 2H), 4,56 (с, 2H), 5,81 (с, 2H), 6,58 (д, J=8, 1H), 7,09 (м, 2H), 7,31 (д, J=8, 1H), 7,80 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 12,95, 22,1, 22,6, 23,4, 28,4, 65,0, 106,5, 107,7, 119,9, 123,3, 126,7, 127,4, 128,5, 132,8, 136,6, 138,3, 151,1, 155,9, 160,1, 171,2.

МС (%): 377 (основний+1, 100).

Г. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-[4-(N,N-диметилкарбоксамідо)метокси-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин

Одержували як в Прикладі 12G, вихід 100%, у вигляді масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,67 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 2,14 (с, 6H), 2,76 (м, 4H), 2,96 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 4,71 (с, 2H), 5,86 (с, 2H), 6,75 (д, J=8, 1H), 7,11 (д, J=8, 1H), 7,16 (д, J=8, 1H), 7,34 (д, J=8, 1H), 7,82 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,3, 22,2, 22,8, 23,6, 28,6, 35,7, 36,7, 67,7, 106,5, 107,7, 119,6, 122,9, 126,5, 127,8, 128,6, 133,2, 136,8, 138,0, 151,2, 155,9, 160,2, 168,1.

МС (%): 404 (основний+1, 100).

Н. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-[4-(N,N-диметиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-1-іл]піридин

Одержували як в Прикладі 12H, вихід 93%, у вигляді масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,69 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 2,16 (с, 6H), 2,36 (с, 6H), 2,73 (т, J=7, 2H), 2,78 (м, 4H), 4,11 (т, J=7, 2H), 5,88 (с, 2H), 6,74 (д, J=8, 1H), 7,11 (д, J=8, 1H), 7,20 (д, J=8, 1H), 7,36 (д, J=8, 1H), 7,81 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,3, 22,3, 22,9, 23,7, 28,7, 46,2, 58,4, 66,6, 106,6, 107,6, 119,5, 122,95, 126,5, 127,7, 128,6, 132,4, 136,6, 137,9, 151,2, 156,9, 160,35.

МС (%): 390 (основний+1, 100).

І. 6-[4-(N,N-диметиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 12I, вихід 57%, у вигляді хлорводневої солі Т.пл. 239 - 242°C з суміші метанол/ізопропіловий етер.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,64 (м, 2H), 1,71 (м, 2H), 2,33 (с, 6H), 2,67 (м, 4H), 2,74 (т, J=6, 2H), 4,07 (т, J=6, 2H),

4,55 (шс, 2H), 6,36 (д, J=8, 1H), 6,62 (д, J=8, 1H), 6,67 (д, J=8, 1H), 7,07(д, J=8, 1H), 7,40 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,3, 22,8 23,6, 28,1, 46,0, 58,2, 66,4, 106,0, 107,4, 114,3, 126,2, 126,8, 133,5, 136,2, 137,6, 156,3, 157,6, 158,8.

МС (%): 312 (основний+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₂₅N₃O·2HCl·1/4H₂O: С 58,69, Н 7,13, N 10,81. Знайдено: С 58,72, Н 7,14, N 10,79.

6-[4-(N,N-Диметиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін також може бути одержаний за наступною методикою:

І. 4-Бром-1-(N,N-диметиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален

До 1л круглодонної колби спорядженої вводом N₂ і конденсатором додавали 10,0г (44 ммоль) 4-бром-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-олу (Приклад 37А), 19г (130 ммоль) гідрохлориду 2-диметиламіноетилхлориду 30,3г (220 ммоль) гашеного карбонатом калію, і 600мл ацетонітрилу. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 60 годин, після чого додавали додаткову порцію хлориду і вміст колби кип'ятили 24 години. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували і концентрували. Залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту метанол/метиленхлорид одержуючи 8,55г (65%) світло-коричневого масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,72 (м, 4H), 2,33 (с, 6H), 2,63 (м, 2H), 2,68 (м, 2H), 2,73 (т, J=6, 2H), 4,01 (т, J=6, 2H), 6,53 (д, J=8, 1H), 7,28 (д, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,1, 22,8, 23,7, 30,5, 46,0, 538,2, 66,6, 109,2, 116,4, 128,8, 129,2, 137,2, 155,6.

МС: 298/300 (основний+1).

К. 1-(N,N-Диметиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-4-борна кислота

До 1л 3N круглодонної колби спорядженої вводом N₂ і перетинкою додавали 8,55г (28,7 ммоль) 4-бром-1-(2-диметиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафталену і 300мл сухого тетрагідрофурану. Розчин охолоджували до -70°C і додавали 13,8мл (34,4 ммоль) 2,5М розчину бутиллітію в гексані. Реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 1 години, додавали 5,9мл (34,4 ммоль) триетилборату і реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 2 годин, нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим водним розчин хлориду амонію і три рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили сульфатом натрію і розчинник відганяли. Залишок розтирали з гексаном одержуючи білу тверду речовину 6,3г (83,5%).

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,79 (м, 4H), 2,44 (с, 6H), 2,68 (м, 2H), 2,89 (м, 2H), 3,32 (м, 2H), 4,19 (м, 2H), 6,74 (д, J=8, 1H), 8,03 (д, J=8, 1H).

Л. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-[4-(N,N-диметиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-1-іл]піридин

До 500мл круглодонної колби спорядженої вводом N₂ і конденсатором додавали 6,3г (23,4 ммоль) 1-(N,N-диметиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-4-борної кислоти, 6,0г (23,4 ммоль) 6-бром-2-(2,5-диметилпіроліл)піридину, 10,1г (95,6 ммоль) карбонату натрію, 552мг тетракістрифенілфосфінпаладію, 200мл етанолу і 20мл води. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 20 годин, охолоджували і фільтрували. Фільтрат концентрували, переносили в 1N розчин гідроксид натрію і три рази екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту метанол/метиленхлорид одержуючи 7,67г (82%) продукт у вигляді масла.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,69 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 2,16 (с, 6H), 2,36 (с, 6H), 2,73 (т, J=7, 2H), 2,78 (м, 4H), 4,11 (т, J=7, 2H), 5,88 (с, 2H), 6,74 (д, J=8, 1H), 7,11 (д, J=8, 1H), 7,20 (д, J=8, 1H), 7,36 (д, J=8, 1H), 7,81 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 13,3, 22,3, 22,9, 23,7, 28,7, 46,2, 58,4, 66,6, 106,6, 107,6, 119,5, 122,95, 126,5, 127,7, 128,6, 132,4, 136,6, 137,9, 151,2, 156,9, 160,35.

МС (%): 390 (основний+1,100).

Цю сполуку перетворювали в 6-[4-(N,N-диметиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-1-іл]піридин-2-іламін за методикою приведеною в Прикладі 37І, вихід 83%.

Приклад 38

6-[4-(2-Піролідін-1-ілетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 58%, у вигляді гігроскопічної твердої речовини хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,64 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,77 (м, 4H), 2,62 (м, 4H), 2,68 (м, 4H), 2,89 (т, J=6, 2H), 4,10 (т, J=6, 2H), 4,52 (шс, 2H), 6,37 (д, J=8, 1H), 6,63 (д, J=8, 1H), 6,65 (д, J=8, 1H), 7,07 (д, J=8, 1H), 7,40 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,4, 22,9, 23,5, 23,7, 28,2, 54,9, 55,0, 67,4, 106,1, 107,5, 114,4, 126,3, 126,9, 133,5, 136,3, 137,7, 156,4, 157,7, 158,9.

МС (%): 338 (основний+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₁H₂₇N₃O·2HCl·3H₂O: С 54,31, Н 7,60, N 9,05. Знайдено: С 54,00, Н 7,83, N 9,19.

Приклад 39

6-[4-[2-(Третбутилметиламіно)етокси]-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 93%, Т.пл. 65 - 90°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,08 (с, 9H), 1,64 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 2,325 (с, 3H), 2,68 (м, 4H), 2,79 (т, J=6, 2H), 4,01 (т, J=6, 2H), 4,50 (шс, 2H), 6,37 (д, J=8, 1H), 6,64 (д, J=8, 1H), 6,68 (д, J=8, 1H), 7,08 (д, J=8, 1H), 7,41 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,44, 22,89, 23,72, 26,07, 28,24, 36,67, 50,50, 67,89, 106,05, 107,50, 114,52, 126,21, 126,88, 133,32, 136,19, 137,73, 156,56, 157,65, 158,97.

МС (%): 354 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₂H₃₁N₃O·2HCl·3H₂O: С 55,00, Н 8,18, N 8,75. Знайдено: С 55,29, Н 8,25, N 8,57.

Приклад 40

6-[4-(2-Діізопропіламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 83%, Т.пл. 50 - 60°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,04 (д, J=7, 6H), 1,65 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 2,69 (м, 4H), 2,83 (т, J=7, 2H), 3,05 (септет, J=7, 1H), 3,90 (т, J=7, 2H), 4,55 (шс, 2H), 6,38 (д, J=8, 1H), 6,65 (д, J=8, 1H), 6,70 (д, J=8, 1H), 7,09 (д, J=8, 1H), 7,42 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 20,79, 22,37, 22,81, 23,63, 28,16, 44,51, 49,42, 69,26, 105,99, 107,53, 114,39, 126,14, 126,79, 133,18, 136,12, 137,67, 156,51, 157,60, 158,88.

МС (%): 368 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₃H₃₃N₃O·2HCl·5/2H₂O·(C₄H₁₀O): С 57,95, Н 9,01, N 7,51. Знайдено: С 57,74, Н 8,62, N 7,25.

Приклад 41

6-[4-(2-Діетиламіноетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 42%, у вигляді гігроскопічної твердої речовини хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,07 (т, J=7, 6H), 1,66 (м, 2H), 1,735 (м, 2H), 2,6 - 2,8 (м, 8H), 2,91 (т, J=6, 2H), 4,05 (т, J=6, 2H), 4,49 (шс, 2H), 6,39 (д, J=8, 1H), 6,65 (д, J=8, 1H), 6,69 (д, J=8, 1H), 7,09 (д, J=8, 1H), 7,43 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 11,92, 22,35, 22,80, 23,60, 25,28, 28,11, 47,78, 51,67, 66,62, 105,96, 107,43, 114,43, 126,20, 126,77, 133,39, 136,20, 137,64, 156,43, 157,54, 158,91.

МС (%): 340 (основний+1,100).

Приклад 42

6-[4-[2-(3,4-Дигідро-1Н-ізохінолін-2-іл)етокси]-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 67%, у вигляді аморфної твердої речовини хлорводневої солі

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,67 (м, 2H), 1,79 (м, 2H), 2,73 (м, 4H), 2,94 (м, 4H), 3,03 (т, J=6, 2H), 3,83 (с, 2H), 4,24 (т, J=6, 2H), 4,87 (шс, 2H), 6,37 (д, J=8, 1H), 6,65 (д, J=8, 1H), 6,74 (д, J=8, 1H), 7,0 - 7,2 (м, 5H), 7,43 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,39, 22,81, 23,73, 28,17, 28,82, 32,46, 51,37, 56,38, 56,86, 66,47, 106,29, 107,47, 114,25, 125,56, 126,10, 126,14, 126,53, 126,95, 128,61, 133,25, 133,98, 134,47, 136,30, 137,84, 156,31, 157,79, 158,46.

МС (%): 400 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для C₂₆H₃₀N₃O: 400,2383. Знайдено: 400,2389.

Приклад 43

6-[4-(2-Піперидин-1-ілетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 93%, у вигляді піни хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,42 (м, 2H), 1,58 (м, 6H), 1,74 (м, 2H), 2,51 (м, 4H), 2,67 (м, 4H), 2,79 (т, J=6, 2H), 4,10 (т, J=6, 2H), 4,535 (шс, 2H), 6,34 (д, J=8, 1H), 6,63 (д, J=8, 1H), 6,67 (д, J=8, 1H), 7,08 (д, J=8, 1H), 7,39 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,43, 22,87, 23,71, 24,18, 26,04, 28,23, 55,04, 58,01, 66,24, 106,05, 107,56, 114,37, 126,26, 126,88, 133,55, 136,26, 137,70, 156,38, 157,72, 158,90.

МС (%): 352 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₂H₂₃N₃O·2HCl·2H₂O·1/2(C₄H₁₀O): С 57,94, Н 8,10, N 8,45. Знайдено: С 58,25, Н 7,78, N 8,69.

Приклад 44

6-[4-(2-Морфолін-4-ілетокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 67%, у вигляді білої аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,64 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 2,58 (м, 4H), 2,68 (м, 4H), 2,81 (т, J=6, 2H), 3,71 (м, 4H), 4,11 (т, J=6, 2H), 4,45 (шс, 2H), 6,39 (д, J=8, 1H), 6,66 (м, 2H), 7,09 (д, J=8, 1H), 7,43 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,39, 22,85, 23,72, 28,21, 54,16, 57,73, 66,26, 67,03, 106,12, 107,61, 114,53, 126,36, 126,88, 136,39, 137,80, 156,30, 157,57, 158,83.

МС (%): 354 (основний+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₁H₂₇N₃O₂·1/2H₂O: С 69,59, Н 7,79, N 11,59. Знайдено: С 69,61, Н 7,51, N 11,56.

Приклад 45

6-[4-[2-(7,8-Дигідро-5Н-[1,3]діоксоло[4,5-*g*]ізохінолін-6-іл)стокс]-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 82%, у вигляді аморфної білої твердої речовини хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,65 (м, 2H), 1,76 (м, 2H), 2,72 (м, 4H), 2,84 (м, 4H), 2,98 (т, J=6, 2H), 3,69 (с, 2H), 4,20 (т, J=6, 2H), 4,52 (шс, 2H), 5,86 (с, 2H), 6,37 (д, J=8, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,65 (д, J=8, 1H), 6,68 (д, J=8, 1H), 7,11 (д, J=8, 1H), 7,42 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,44, 22,89, 23,79, 28,25, 29,09, 51,47, 56,57, 56,87, 66,69, 100,59, 106,11, 106,47, 107,57, 108,43, 114,46, 126,31, 126,92, 127,04, 127,51, 133,65, 136,38, 137,76, 145,67, 146,03, 156,35, 157,68, 158,87.

МС (%): 444 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₇H₂₉N₃O₃: С 73,11, Н 6,59, N 9,47. Знайдено: С 73,37, Н 7,19, N 8,96.

ВРМС розраховано для C₂₇H₃₀N₃O₃: 444,2287. Знайдено: 444,2287.

Приклад 46

6-[4-[2-(4-Метилпіперазин-1-іл)стокс]-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 100%, у вигляді аморфної твердої речовини хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,62 (м, 2H), 1,72 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,4 - 2,8 (м, 12H), 2,81 (т, J=6, 2H), 4,09 (т, J=6, 2H), 4,50 (шс, 2H), 6,35 (д, J=8, 1H), 6,63 (м, 2H), 7,07 (д, J=8, 1H), 7,39 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,4, 22,9, 23,37, 28,2, 46,1, 53,37, 55,2, 57,3, 66,3, 106,1, 107,6, 114,4, 126,3, 126,9, 133,6, 136,3, 137,7, 156,3, 157,7, 158,9.

МС (%): 367 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{22}H_{30}N_4O \cdot 3HCl \cdot H_2O \cdot 1/2(C_4H_{10}O)$: С 54,29, Н 7,59, N 10,55. Знайдено: С 54,20, Н 7,59, N 10,50.

Приклад 47

6-[4-[2-(4-Диметиламінопіперидин-1-іл)стокси]-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 92%, у вигляді аморфної твердої речовини хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,54 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,77 (м, 4H), 2,12 (м, 3H), 2,26 (с, 6H), 2,66 (м, 4H), 2,80 (т, J=6, 2H), 3,03 (м, 2H), 4,09 (т, J=6, 2H), 4,48 (шс, 2H), 6,37 (д, J=8, 1H), 6,64 (д, J=8, 1H), 6,67 (д, J=8, 1H), 7,07 (д, J=8, 1H), 7,41 (т, J=8, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 22,32, 22,78, 23,61, 28,27, 41,56, 53,55, 57,15, 62,04, 66,31, 105,96, 107,51, 114,36, 126,23, 126,79, 133,52, 136,22, 137,62, 149,63, 156,25, 157,56, 158,85.

МС (%): 395 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для $C_{24}H_{35}N_4O$: С 395,2807. Знайдено: 395,281.

Приклад 48

6-[4-(Піперидин-3-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

А. 2-(2,5-Диметилпіроліл)-6-[4-N-(4-толуолсульфоніл)-(піперидин-3-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин

До 125мл круглодонної колби спорядженої вводом N_2 і конденсатором додавали 2,0г (6,3 ммоль) 2-(2,5-диметилпіроліл)-6-(4-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл)піридину, 4,0г (9,4 ммоль) 3-(гідроксиметил)піперидин-ди-п-толуолсульфонату, 3,5г (25,2 ммоль) карбонату калію і 60мл сухого диметилформаміду. Реакційну суміш нагрівали при 140°C протягом 14 годин, охолоджували і виливали у воду. Суміш екстрагували етилацетатом, і органічний шар промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту гексан/етилацетат одержуючи 3,1г (86%) білої твердої речовини.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,25 (м, 2H), 1,67 (м, 4H), 1,77 (м, 4H), 2,15 (с, 6H), 2,42 (с, 3H), 2,66 (м, 2H), 2,76 (м, 2H), 3,6 - 3,9 (м, 5H), 5,87 (с, 2H), 6,66 (д, J=8, 1H), 7,12 (д, J=8, 1H), 7,18 (д, J=8, 1H), 7,3 - 7,4 (м, 3H), 7,63 (м, 2H), 7,82 (т, J=8, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 21,43, 22,19, 22,74, 23,53, 23,97, 26,44, 28,53, 35,74, 46,60, 49,30, 69,59, 106,48, 107,31, 119,42, 122,83, 126,39, 127,63, 128,55, 129,51, 132,52, 133,17, 136,62, 137,77, 143,34, 151,14, 156,50, 160,11.

МС (%): 570 (основний+1,100).

В. 6-[4-N-(4-Толуолсульфоніл)-(піперидин-3-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

До 500мл круглодонної колби спорядженої вводом N_2 і конденсатором додавали 3,1г (5,4 ммоль) 2-(2,5-диметилпіроліл)-6-[4-N-(4-толуолсульфоніл)-(піперидин-3-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридину, 7,6г (109 ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну, 250мл етанолу і 25мл води. Реакційну суміш нагрівали із зворотнім холодильником 5 днів, охолоджували і розчинник відганяли. Залишок переносили в етилацетат і 1N хлорводневу кислоту, органічний шар промивали етилацетатом і підлюговували до рН 12 додаючи 6N розчин гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли одержуючи 2,87г (100%) світло-коричневої піни.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,16 (м, 1H), 1,6 - 1,8 (м, 7H), 2,2 - 2,4 (м, 3H), 2,41 (с, 3H), 2,7 (м, 4H), 3,7 - 3,9 (м, 4H), 4,51 (шс, 2H), 6,395 (д, J=8, 1H), 6,61 (д, J=8, 1H), 6,64 (д, J=8, 1H), 7,08 (д, J=8, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,42 (т, J=8, 1H), 7,62 (м, 2H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 21,53, 22,39, 22,85, 23,62, 24,09, 26,52, 28,23, 35,84, 46,70, 49,43, 69,70, 106,19, 107,36, 114,43, 126,35, 126,87, 127,73, 129,61, 133,16, 133,71, 136,44, 137,80, 143,42, 156,18, 157,67, 158,73.

МС (%): 492 (основний+1,100).

С. 6-[4-(Піперидин-3-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

До трьохгорлої круглодонної колби спорядженої вводом N_2 , конденсатором і перетинкою додавали 4,5г (33,6 ммоль) хлориду алюмінію і 150мл сухого 1,2-диметоксиетану. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали 79мл (79 ммоль) 1,0М розчин літіялюмогідриду в тетрагідрофурані. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин, охолоджували до -70°C, і протягом 10 хвилин додавали розчин 2,77г (5,6 ммоль) 6-[4-N-(4-толуолсульфоніл)-(піперидин-3-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламіну в 150мл сухого 1,2-диметоксиетану. Реакційну суміш перемішували і нагрівали до кімнатної температури, і потім кип'ятили протягом 3 днів. Реакційну суміш охолоджували, обережно гасили 1N розчином хлорводневої кислоти і підлюговували до рН 12 6N розчином гідроксиду натрію. Суміш екстрагували декількома порціями метиленхлориду, і органічний шар промивали водним розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли. Залишок хроматографували використовуючи в якості елюенту метанол/метиленхлорид/триетиламін одержуючи 784мг (41,5%) майже білої твердої речовини, яку перетворювали в хлорводневу сіль.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,21 (м, 1H), 1,46 (м, 1H), 1,6 - 2,0 (м, 8H), 2,4 - 2,6 (м, 2H), 2,66 (м, 3H), 3,1 (м, 2H), 3,76 (м, 2H), 4,57 (шс, 2H), 6,35 (д, J=8, 1H), 6,60 (д, J=8, 1H), 6,63 (д, J=8, 1H), 7,39 (т, J=8, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 22,4, 22,9, 23,6, 25,3, 27,6, 28,2, 36,6, 46,2, 49,3, 70,7, 106,2, 107,3, 114,4, 126,4, 126,8, 133,5, 135,3, 137,8, 156,5, 157,8, 158,7.

МС (%): 338 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{27}N_3O \cdot 1/2H_2O$: С 72,80, Н 8,15, N 12,13. Знайдено: С 73,11, Н 8,29, N 11,89.

Приклад 49

6-[4-(1-Метилпіперидин-3-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 48 відновним амінуванням з використанням формальдегіду в мурашиній кислоті, вихід 84,5%, у вигляді жовтої аморфної твердої речовини хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,12 (м, 2H), 1,6 - 2,0 (м, 8H), 2,18 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,69 (м, 4H), 2,79 (м, 1H), 3,00 (м,

1H), 3,81 (м, 2H), 4,44 (шс, 2H), 6,40 (д, J=8, 1H), 6,65 (м, 2H), 7,08 (д, J=8, 1H), 7,43 (т, J=8, 1H).
¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,32, 22,80, 23,54, 24,83, 26,71, 28,16, 36,45, 46,60, 56,13, 59,30, 70,68, 105,98, 107,24, 114,49, 126,26, 126,74, 127,83, 133,29, 136,16, 137,68, 156,44, 157,49, 158,89.
 МС (%): 352 (основний+1,100).
 ВРМС розраховано для C₂₂H₃₀N₃O: 352,2389. Знайдено: 352,2365.
 Приклад 50
 6-[4-(1-Ізобутилпіперидин-3-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін
 Одержували як в Прикладі 48 відновним амінуванням з використанням ізобутиляльдегіду, вихід 5,7%, у вигляді жовтувато-коричневої аморфної твердої речовини хлорводневої солі.
¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 0,90 (д, J=6, 6H), 1,19 (м, 1H), 1,6 - 2,0 (м, 10H), 2,15 (м, 3H), 2,68 (м, 4H), 2,83 (м, 1H), 2,98 (м, 1H), 3,83 (м, 2H), 4,54 (шс, 2H), 6,41 (д, J=8, 1H), 6,65 (м, 2H), 7,08 (д, J=8, 1H), 7,435 (т, J=8, 1H).
¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 20,99, 21,06, 22,42, 22,87, 23,61, 24,44, 25,36, 27,34, 28,22, 35,98, 54,48, 57,44, 67,05, 70,71, 106,19, 107,36, 114,54, 126,33, 126,86, 133,14, 136,24, 137,86, 156,58, 157,59, 158,82.
 МС (%): 394 (основний+1,100).
 ВРМС розраховано для C₂₅H₃₆N₃O: С 394,2858. Знайдено: 394,2893.
 Приклад 51
 6-[4-[2-(7,8-Дигідро-5H-[1,3]діоксоло[4.5-g]ізохінолін-6-іл)стокси]-5,6,7,8-тетрагідро-нафтален-1-іл]піридин-2-іламін
 Одержували як в Прикладі 12, вихід 65%, у вигляді аморфної твердої речовини.
¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,85 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 3,15 (т, J=6, 2H), 3,77 (с, 2H), 4,415 (т, J=6, 2H), 4,56 (шс, 2H), 5,87 (с, 2H), 6,48 (с, 1H), 6,51 (д, J=8, 1H), 6,56 (с, 1H), 6,88 (м, 2H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,31 (м, 1H).
¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 28,9, 51,4, 56,6, 56,6, 66,8, 100,5, 104,3, 106,4, 106,5, 108,3, 115,3, 122,1, 125,1, 125,6, 125,8, 126,6, 126,8, 127,2, 131,3, 132,1, 138,0, 145,7, 146,0, 154,6, 157,6, 157,8.
 МС (%): 440 (основний+1,100).
 ВРМС розраховано для C₂₇H₂₆N₃O₃: 440,1974. Знайдено: 440,1971.
 Приклад 52
 6-[7-(2-Диметиламіноетокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін
 Одержували як в Прикладі 37, виходячи 1-індонолу, вихід 57%, Т.пл. 215 - 218°C, у вигляді хлорводневої солі.
¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,00 (квін, J=6, 2H), 2,32 (с, 6H), 2,72 (т, J=6, 2H), 2,86 (т, J=7, 2H), 3,06 (т, J=7, 2H), 4,10 (т, J=6, 2H), 4,63 (шс, 2H), 6,32 (д, J=8, 1H), 6,71 (д, J=8, 1H), 6,76 (д, J=8, 1H), 7,39 (м, 2H).
¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,31, 29,56, 33,78, 46,07, 58,24, 66,46, 106,02, 109,34, 112,88, 127,97, 129,99, 132,66, 137,80, 144,30, 155,24, 157,34, 158,08.
 МС (%): 298 (основний+1,100).
 Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₂₃N₃O·2HCl·1/2H₂O: С 56,99, Н 6,91, N 11,08. Знайдено: С 56,59, Н 6,93, N 11,01.
 Приклад 53
 6-[7-(2-Діізопропіламіноетокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін
 Одержували як в Прикладі 37, вихід 63%, у вигляді жовто-коричневої аморфної твердої речовини хлорводневої солі.
¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,06 (д, J=6, 12H), 2,02 (квін, J=7, 2H), 2,875 (м, 4H), 3,10 (м, 4H), 3,98 (м, 2H), 4,52 (шс, 2H), 6,35 (д, J=8, 1H), 6,74 (д, J=8, 1H), 6,80 (д, J=8, 1H), 7,41 (м, 2H).
¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 20,71, 25,33, 29,56, 33,81, 44,65, 49,86, 68,95, 105,94, 109,31, 112,99, 127,99, 129,76, 132,48, 137,83, 144,27, 155,39, 157,45, 157,94.
 МС (%): 354 (основний+1,100).
 Елементний аналіз розраховано для C₃₃H₃₁N₃O·2HCl·H₂O·1/2(C₄H₁₀O): С 59,87, Н 8,37, N 8,73. Знайдено: С 59,69, Н 8,19, N 8,75.
 Приклад 54
 6-[7-(2-Морфолін-4-ілетокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін
 Одержували як в Прикладі 37, вихід 93%, у вигляді жовто-коричневої аморфної твердої речовини.
¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,01 (квін, J=7, 2H), 2,58 (м, 4H), 2,79 (т, J=6, 2H), 2,86 (т, J=7, 2H), 3,09 (т, J=7, 2H), 3,71 (м, 4H), 4,14 (т, J=6, 2H), 4,57 (шс, 2H), 6,33 (д, J=8, 1H), 6,72 (д, J=8, 1H), 6,79 (д, J=8, 1H), 7,40 (м, 2H).
¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,20, 29,50, 33,73, 54,10, 57,56, 66,18, 66,92, 105,89, 109,33, 112,81, 127,91, 130,07, 132,59, 137,71, 144,29, 155,04, 157,26, 157,95.
 МС (%): 340 (основний+1,100).
 Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₂₅N₃O₂: С 70,77, Н 7,42, N 12,38. Знайдено: С 70,49, Н 7,58, N 12,02.
 Приклад 55
 6-[7-[2-(7,8-Дигідро-5H-[1,3]діоксоло[4.5-g]ізохінолін-6-іл)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін
 Одержували як в Прикладі 37, вихід 81%, у вигляді піни.
¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,04 (квін, J=7, 2H), 2,8 - 3,0 (м, 8H), 3,11 (т, J=7, 2H), 3,70 (с, 2H), 4,24 (т, J=6, 2H), 4,63 (шс, 2H), 5,86 (с, 2H), 6,35 (д, J=8, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 6,76 (д, J=8, 1H), 6,81 (д, J=8, 1H), 7,4 - 7,5 (м, 2H).
¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,25, 28,83, 29,56, 33,75, 51,24, 56,29, 56,46, 66,49, 100,52, 105,99, 106,39, 108,34, 109,30, 112,86, 126,89, 127,28, 127,98, 129,88, 132,59, 137,82, 144,32, 145,63, 145,99, 155,12, 157,13, 157,87.
 МС (%): 430 (основний+1,100).
 ВРМС розраховано для C₂₆H₂₈N₃O₃: 430,2160. Знайдено: 430,2131.
 Приклад 56
 6-[7-[2-(4-Метилпіперазин-1-іл)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 81%, у вигляді жовто-коричневої твердої речовини, Т.пл. > 205°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,00 (квін, J=7, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,4 - 2,7 (м, 8H), 2,8 - 2,9 (м, 4H), 3,08 (т, J=7, 2H), 4,13 (т, J=6, 2H), 4,49 (шс, 2H), 6,34 (д, J=8, 1H), 6,71 (д, J=8, 1H), 6,79 (д, J=8, 1H), 7,40 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,20, 29,46, 33,72, 45,96, 53,55, 55,04, 57,08, 66,24, 105,85, 109,32, 112,86, 127,86, 129,97, 132,61, 137,69, 144,23, 155,08, 157,31, 157,87.

МС (%): 353 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для C₂₁H₂₉N₄O: 353,2345. Знайдено: 353,2341.

Приклад 57

6-{7-[2-(Третбутилметиламіно)етокси]індан-4-іл}піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 96%, Т.пл. піни 110°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,10 (с, 9H), 2,005 (квін, J=7, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,81 (т, J=7, 2H), 2,87 (т, J=7, 2H), 3,07 (т, J=7, 2H), 4,09 (т, J=7, 2H), 4,79 (шс, 2H), 6,34 (д, J=8, 1H), 6,75 (м, 2H), 7,40 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 14,11, 25,26, 25,89, 29,47, 32,51, 33,65, 36,50, 50,31, 67,47, 106,04, 109,13, 112,84, 128,01, 129,50, 132,33, 137,81, 144,07, 155,34, 156,10, 157,24, 158,05.

МС (%): 340 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для C₂₁H₃₀N₃O: 340,2381. Знайдено: 340,2389.

Приклад 58

6-{7-[2-(4-Диметиламінопіперидин-1-іл)етокси]індан-4-іл}піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 100%, у вигляді аморфної твердої речовини, хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,60 (м, 2H), 1,82 (м, 3H), 2,00 (квін, J=7, 2H), 2,13 (м, 2H), 2,27 (с, 6H), 2,80 (т, J=6, 2H), 2,85 (т, J=7, 2H), 3,06 (т, J=7, 2H), 4,15 (т, J=6, 2H), 4,75 (шс, 2H), 6,35 (д, J=8, 1H), 6,72 (д, J=8, 1H), 6,76 (д, J=8, 1H), 7,405 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,22, 27,83, 29,47, 32,47, 33,63, 41,37, 53,51, 56,96, 61,98, 66,14, 106,04, 109,30, 112,86, 127,99, 129,77, 132,49, 137,81, 144,16, 155,09, 155,91, 157,20, 158,00.

МС (%): 381 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для C₂₃H₃₃N₄O: 381,2669. Знайдено: 381,2654.

Приклад 59

6-[7-(2-Піролідин-1-ілетокси)індан-4-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 72%, Т.пл. 113 - 117°C, у вигляді хлорводневої солі

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,77 (м, 4H), 2,01 (квін, J=7, 2H), 2,62 (м, 4H), 2,89 (м, 4H), 3,08 (т, J=7, 2H), 4,15 (т, J=6, 2H), 4,52 (шс, 2H), 6,34 (д, J=8, 1H), 6,73 (д, J=8, 1H), 6,79 (д, J=8, 1H), 7,40 (м, 4H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 23,53, 25,30, 29,57, 33,78, 54,88, 54,98, 67,37, 105,94, 109,36, 112,99, 127,97, 129,94, 132,65, 137,80, 144,28, 155,27, 157,45, 157,95.

МС (%): 324 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₂₅N₃O·2HCl·3/2H₂O: С 56,74, Н 7,14, N 9,92. Знайдено: С 56,40, Н 7,07, N 9,84.

Приклад 60

6-[7-[2-(N-Бензил; N-метиламіно)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 48%, Т.пл. 110 - 130°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,045 (квін, J=7, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,87 (т, J=6, 2H), 2,92 (т, J=7, 2H), 3,13 (т, J=7, 2H), 3,65 (с, 2H), 4,16 (т, J=6, 2H), 4,65 (шс, 2H), 6,34 (д, J=8, 1H), 6,74 (д, J=8, 1H), 6,82 (д, J=8, 1H), 7,2 - 7,6 (м, 7H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,37, 29,67, 33,86, 43,04, 55,84, 62,74, 66,54, 106,04, 109,25, 112,94, 127,07, 128,04, 128,32, 129,06, 129,98, 132,62, 137,84, 139,06, 144,34, 155,34, 157,42, 158,13.

МС (%): 374 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₄H₂₇N₃O·2HCl: С 64,57, Н 6,55, N 9,41. Знайдено: С 64,52, Н 6,88, N 9,38.

Приклад 61

6-[7-[(4-Фенетилпіперазин-1-іл)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 41%, Т.пл. 105 - 130°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,995 (квін, J=7, 2H), 2,5 - 2,9 (м, 16H), 3,08 (т, J=7, 2H), 4,13 (т, J=6, 2H), 4,61 (шс, 2H), 6,30 (д, J=8, 1H), 6,70 (д, J=8, 1H), 6,76 (д, J=8, 1H), 7,2 - 7,5 (м, 7H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,31, 29,57, 33,60, 33,82, 53,20, 53,69, 57,22, 60,55, 66,27, 105,95, 109,35, 112,82, 126,02, 128,00, 128,37, 128,66, 128,69, 130,07, 132,62, 137,76, 140,29, 144,30, 155,17, 157,34, 158,10.

МС (%): 443 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₈H₃₄N₄O·2HCl: С 65,24, Н 7,04, N 10,87. Знайдено: С 65,03, Н 7,23, N 10,81.

Приклад 62

6-[7-[(4-Ізобутилпіперазин-1-іл)етокси]індан-4-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, вихід 92%, Т.пл. 170 - 190°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 0,85 (д, J=6, 6H), 1,73 (м, 1H), 2,0 (м, 2H), 2,04 (д, J=7, 2H), 2,40 (м, 4H), 2,60 (м, 4H), 2,79 (т, J=7, 2H), 2,84 (т, J=7, 2H), 3,07 (т, J=7, 2H), 4,13 (т, J=6, 2H), 4,57 (шс, 2H), 6,32 (д, J=8, 1H), 6,70 (д, J=8, 1H), 6,76 (д, J=8, 1H), 7,38 (м, 2H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,16, 25,28, 29,45, 33,69, 53,47, 53,70, 57,16, 66,22, 66,84, 105,82, 109,32, 112,79, 127,88, 129,96, 132,56, 137,65, 144,20, 155,12, 157,33, 157,92.

МС (%): 395 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₄H₃₄N₄O·3HCl·H₂O: С 55,23, Н 7,53, N 10,73. Знайдено: С 55,51, Н 7,72, N 10,46.

Приклад 63

6-[4-(2-Аміноциклогексилокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 96%, Т.пл. 218 - 230°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,36 (м, 4H), 1,76 (м, 2H), 2,0 - 2,4 (м, 2H), 3,05 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 4,62 (шс, 2H), 6,45 (д, J=8, 1H), 6,84 (д, J=8, 1H), 6,93 (д, J=8, 1H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,08 (м, 1H), 8,32 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 24,30, 24,49, 29,60, 33,36, 54,87, 83,58, 106,14, 106,51, 115,12, 122,07, 125,00, 125,71, 126,50, 126,57, 127,12, 131,32, 132,28, 137,94, 153,86, 157,64, 15 158,05.

МС (%): 334 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₁H₂₃N₃O·2HCl·1/4H₂O·1/2(C₄H₁₀O): С 60,73, Н 6,54, N 9,24. Знайдено: С 60,63, Н 6,58, N 9,10.

Приклад 64

6-[4-(Піперидин-3-ілметокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 38%, Т.пл. 164 - 185°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,2 - 1,4 (м, 1H), 1,54 (м, 1H), 1,69 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 2,07 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,8 - 3,0 (м, 1H), 3,04 (м, 1H), 3,25 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 4,71 (шс, 2H), 6,43 (д, J=8, 1H), 6,78 (д, J=8, 1H), 6,82 (д, J=8, 1H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,08 (м, 1H), 25 8,29 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,72, 27,81, 36,93, 46,67, 49,84, 71,04, 103,97, 106,55, 115,05, 122,04, 125,02, 125,60, 125,73, 126,60, 127,17, 131,17, 132,05, 137,95, 154,79, 157,60, 158,13.

МС (%): 334 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₁H₂₃N₃O·2HCl·1/2H₂O·1/2(C₄H₈O): С 60,41, Н 6,45, N 9,61. Знайдено: С 60,33, Н 6,50, N 9,28.

Приклад 65

6-[4-(1-Ізобутилазетидин-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 57%, Т.пл. 133 - 148°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 0,91 (д, J=6, 6H), 1,65 (септет, J=6, 1H), 2,37 (д, J=7, 2H), 3,18 (м, 2H), 3,98 (м, 2H), 4,56 (шс, 2H), 5,01 (м, 1H), 6,47 (д, J=8, 1H), 6,59 (д, J=8, 1H), 6,84 (д, J=8, 1H), 7,3 - 7,5 (м, 4H), 8,09 (м, 1H), 8,30 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 20,89, 27,19, 62,17, 67,03, 68,54, 104,60, 106,61, 115,26, 122,16, 125,20, 125,66, 125,73, 126,78, 127,05, 131,87, 132,25, 138,04, 152,89, 157,70, 158,04.

МС (%): 348 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₂H₂₅N₃O·2HCl·1/2H₂O·(C₄H₈O): С 60,35, Н 7,01, N 8,12. Знайдено: С 60,50, Н 7,05, N 8,00.

Приклад 66

6-[4-(8-Метил-8-аза-біцикло[3,2,1]окт-3-илокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 93%, Т.пл. 260 - 275°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,0 - 2,3 (м, 8H), 2,305 (с, 3H), 3,15 (м, 2H), 4,59 (шс, 2H), 4,75 (м, 1H), 6,43 (д, J=8, 1H), 6,79 (д, J=8, 1H), 6,84 (д, J=7, 1H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,09 (м, 1H), 8,29 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,81, 35,97, 40,52, 59,84, 69,09, 104,46, 106,38, 115,09, 122,16, 125,00, 125,70, 126,31, 126,47, 127,12, 130,74, 132,39, 137,89, 153,06, 157,79, 158,00.

МС (%): 360 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₃H₂₅N₃O·1/2(CO₂) (наприклад, 1/2 карбоксилат): С 73,99, Н 6,61, N 11,02. Знайдено: С 74,00, Н 6,65, N 10,85.

Приклад 67

6-[4-(1-Фуран-2-ілметилазетидин-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 50%, Т.пл. 75 - 90°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 3,34 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,97 (м, 2H), 4,58 (шс, 2H), 5,01 (м, 1H), 6,20 (м, 1H), 6,30 (м, 1H), 6,48 (д, J=8, 1H), 6,57 (д, J=8, 1H), 6,84 (д, J=7, 1H), 7,3 - 7,5 (м, 5H), 8,09 (м, 1H), 8,30 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 54,99, 61,12, 66,84, 104,54, 106,57, 107,86, 110,06, 115,18, 122,07, 125,15, 125,63, 126,72, 126,95, 131,79, 132,16, 138,01, 142,28, 151,47, 152,74, 157,49, 157,90.

МС (%): 372 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для C₂₃H₂₂N₄O₂: 372,1712. Знайдено: 372,1690.

Приклад 68

6-[4-(Піролідин-2-ілметокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 48, використовуючи R-N-t-BOC-піролідин-2-метанол, після чого перетворювали в тозилат і алкілювали 2-(2,5-диметилпіролід)-6-(4-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл)піридин, знімали захист одержуючи жовто-коричневу аморфну тверду речовину, вихід 95%, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,63 (м, 3H), 1,74 (м, 4H), 1,90 (м, 1H), 2,68 (м, 4H), 2,96 (AB, 2H), 3,50 (м, 1H), 3,90 (м, 2H), 4,56 (шс, 2H), 6,37 (д, J=8, 1H), 6,63 (д, J=7, 1H), 6,67 (д, J=8, 1H), 7,07 (д, J=8,1H), 7,40 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 22,31, 22,77, 23,57, 25,26, 27,91, 28,13, 46,50, 57,42, 70,65, 106,06, 107,50, 114,32, 126,16, 126,80, 133,51, 136,22, 137,67, 156,28, 157,63, 158,72.

МС (%): 324 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для C₂₀H₂₆N₃O: 324,2076. Знайдено: 324,2055.

Приклад 69

6-[4-(1-Метилпіролідин-2-ілметокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, використовуючи S-(-)-1-метил-2-піролідин метанол для одержання після зняття захисту з виходом 88% жовто-коричневу тверду речовину, Т.пл. 80 - 95°C, α_D = -36,47° (с = 1, CH₂Cl₂).

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,8 (м, 2H), 1,9 (м, 1H), 2,12 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,83 (м, 1H), 3,13 (м, 1H), 4,13 (AB, 2H), 4,63 (шс, 2H), 6,41 (д, J=8, 1H), 6,83 (м, 2H), 7,46 (м, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,31 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 23,00, 28,92, 41,87, 57,79, 64,27, 71,57, 104,06, 106,45, 115,09, 122,07, 124,97, 125,64, 125,73, 126,01, 126,53, 127,20, 131,29, 132,06, 137,89, 154,78, 157,69, 158,07.

МС (%): 334 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{23}N_3O \cdot 1/3H_2O$: С 74,31, Н 7,03, N 12,38. Знайдено: С 74,11, Н 7,19, N 12,22.

Приклад 70

6-[4-(2-Аміноциклогексилокси)-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 48, використовуючи чотирьохстадійний процес: 2-(2,5-диметилпіроліл)-6-[4-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідронафтален-1-іл]піридин спочатку алкілували 2-хлорциклогексаном, використовуючи карбонат калію, в якості основи і каталітичну кількість йодиду натрію в диметилформаміді при 80°C протягом 24 годин, вихід 92%. Одержаний кетон перетворювали в оксимметиловий ефір використовуючи гідрохлорид О-метилгідроксиламіну і триетиламін в метанолі шляхом кип'ятіння 16 годин і з виходом 81%. Ефір оксиму відновлювали до аміну використовуючи борметилсульфід в тетрагідрофурані при кип'ятінні 2 дні, після чого кип'ятили в етанолі з карбонатом натрію і фторидом цезію протягом 16 годин, вихід 12%. З аміну знімали захист гідрохлоридом гідроксиламіну при кип'ятінні у водному етанолі, одержуючи бажаний кінцевий продукт з виходом 89%, у вигляді жовто-коричневої твердої речовини після перетворення у хлорводневу сіль.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 1,2 - 1,5 (м, 6H), 1,6 - 1,9 (м, 6H), 2,70 (м, 4H), 2,94 (м, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,55 (шс, 2H), 6,39 (д, J=8, 1H), 6,65 (д, J=6, 1H), 6,72 (д, J=8, 1H), 7,07 (д, J=8, 1H), 7,43 (т, J=8, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 20,3, 22,4, 22,37, 23,7, 23,9, 27,4, 28,2, 30,9, 52,1, 75,8, 106,1, 108,6, 114,4, 126,8, 127,0, 133,1, 136,5, 137,7, 154,9, 157,6, 158,7.

МС (%): 338 (основний+1,100).

ВРМС розраховано для $C_{21}H_{23}N_3O$: 338,232. Знайдено: 338,2256.

Приклад 71

6-[4-(Азетидин-2-ілметокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24 використовуючи L-азетидин-2-карбонову кислоту в якості вихідного реагенту для N-t-BOC-азетидин-2-метанолу, який реагував при додаванні до 2-(2,5-диметилпіроліл)-6-(4-фторнафт-1-ил)піридину, після чого видаляли захисні групи одержуючи з виходом 45% тверду речовину, Т.пл. 135 - 150°C.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 2,33 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 3,4 (шс, 1H), 3,54 (м, 1H), 3,67 (м, 1H), 4,20 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 4,625 (шс, 2H), 6,45 (д, J=8, 1H), 6,84 (м, 2H), 7,45 (шс, 4H), 8,10 (м, 1H), 8,31 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 23,93, 44,25, 57,45, 72,10, 104,39, 106,54, 115,15, 122,00, 125,04, 125,63, 125,73, 126,63, 127,15, 131,50, 132,06, 137,95, 154,59, 157,62, 158,03.

МС (%): 306 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{19}N_3O \cdot 2HCl \cdot 3/2H_2O \cdot 1/2(C_4H_8O)$: С 56,13, Н 6,28, N 9,35. Знайдено: С 56,24, Н 6,52, N 9,05.

Приклад 72

6-[4-(1-Піридин-3-ілметилазетидин-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 24%, Т.пл. 150 - 180°C, у вигляді хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 3,29 (м, 2H), 3,71 (с, 2H), 3,92 (м, 2H), 4,57 (шс, 2H), 5,005 (м, 1H), 6,47 (д, J=8, 1H), 6,56 (д, J=8, 1H), 6,83 (д, J=7,1H), 7,24 (м, 1H), 7,39 (д, J=8, 1H), 7,5 - 7,6 (м, 4H), 7,63 (м, 1H), 8,09 (м, 1H), 8,29 (м, 1H), 8,50 (м, 1H), 8,54 (с, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 60,9, 61,4, 66,8, 104,5, 106,6, 115,1, 122,0, 123,4, 125,5, 125,7, 126,7, 126,9, 132,0, 132,2, 133,3, 136,0, 138,0, 148,7, 149,8, 152,7, 157,5, 158,0.

МС (%): 383 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{24}H_{22}N_4O \cdot 3HCl \cdot 3H_2O \cdot 1/3(C_4H_8O)$: С 53,39, Н 5,95, N 9,83. Знайдено: С 53,22, Н 6,18, N 9,43.

Приклад 73

6-[4-(Азетидин-2-ілметокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, в якій N-BOC-азетидин-3-метанол додавали до 2-(2,5-диметилпіроліл)-6-(4-фторнафт-1-іл)піридину, як у Прикладі 240 після чого обережно видаляли BOC і піроліл захисні групи, з виходом на кінцевий стадії 75%, загальний вихід 75%, Т.пл. 88 - 110°C, у вигляді хлорводневої солі.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 3,27 (м, 1H), 3,64 (м, 2H), 3,78 (м, 2H), 4,25 (д, J=6, 2H), 4,63 (шс, 2H), 6,45 (д, J=8, 1H), 6,83 (м, 2H), 7,4 - 7,6 (м, 4H), 8,09 (м, 1H), 8,29 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 34,2, 49,8, 69,8, 104,2, 106,5, 115,1, 122,0, 125,0, 125,4, 125,6, 125,7, 126,6, 127,1, 131,4, 132,0, 138,0, 154,7, 157,6, 158,1.

МС (%): 306 (основний+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{19}N_3O \cdot 2HCl \cdot 2H_2O \cdot 3/2(C_4H_8O)$: С 57,25, Н 7,00, N 8,04. Знайдено: С 57,47, Н 7,14, N 8,21.

Приклад 74

6-[4-(1-Піридин-2-ілметилазетидин-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, вихід 24%, Т.пл. 97 - 120°C, у вигляді хлорводневої солі з тетрагідрофурану.

1H -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 3,42 (м, 2H), 3,89 (с, 2H), 4,015 (м, 2H), 4,62 (шс, 2H), 5,045 (м, 1H), 6,47 (д, J=8, 1H), 6,57 (д, J=8, 1H), 6,82 (д, J=7, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,3 - 7,5 (м, 5H), 7,64 (т, J=8, 1H), 8,07 (м, 1H), 8,30 (м, 1H), 8,55 (м, 1H).

^{13}C -ЯМР (δ , $CDCl_3$): 61,62, 64,89, 67,10, 104,52, 106,64, 115,14, 122,09, 122,13, 122,42, 125,18, 125,60, 126,73, 126,92, 131,75, 132,16, 136,58, 138,04, 149,30, 152,77, 157,41, 157,76, 157,96.

МС (%): 383 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для $C_{22}H_{22}N_4O \cdot 3HCl \cdot 7/4H_2O$: С 55,08, Н 5,49, N 10,70. Знайдено: С 55,44, Н 5,61, N 10,31.

Приклад 75

6-[4-(N-Метилазетидин-3-ілокси)нафтален-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Приклад 241, використовуючи формальдегід в метанолі в присутності ціаноборгідриду

натрію при кімнатній температурі, вихід 30%, Т.пл. 240 - 255°C, у вигляді хлорводневої солі з тетрагідрофурану.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,45 (с, 3H), 2,75 (шс, 2H), 3,30 (м, 2H), 3,99 (м, 2H), 4,96 (м, 1H), 6,47 (д, J=8, 1H), 6,55 (д, J=8, 1H), 6,80 (д, J=7, 1H), 7,3 - 7,5 (м, 4H), 8,03 (м, 1H), 8,28 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 45,81, 63,07, 66,19, 104,44, 106,84, 115,08, 121,97, 125,23, 125,43, 125,57, 126,76, 126,87, 131,82, 132,15, 138,14, 152,56, 157,13, 158,05.

МС (%): 306 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₉N₃O·2HCl·2H₂O: С 55,08, Н 6,08, N 10,14. Знайдено: С 55,34, Н 6,01, N 9,82.

Приклад 76

6-[4-(N-Ізопропілазетидин-3-ілокси)нафтаден-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 24, для одержання використовували продукт реакції Прикладу 75, з ацетону в метанолі, вихід 19%, Т.пл. 120 - 135°C, у вигляді хлорводневої солі з тетрагідрофурану.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 0,99 (д, J=6, 6H), 2,49 (септет, J=6, 1H), 3,25 (с, 2H), 3,96 (м, 2H), 4,65 (шс, 2H), 4,97 (м, 1H), 6,48 (д, J=8, 1H), 6,60 (д, J=8, 1H), 6,81 (д, J=6, 1H), 7,4 - 7,5 (м, 4H), 8,03 (м, 1H), 8,27 (м, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 19,30, 50,44, 58,78, 65,40, 104,52, 106,81, 115,12, 122,00, 125,20, 125,45, 125,56, 126,73, 126,89, 131,78, 132,15, 138,15, 152,66, 157,21, 158,02.

МС (%): 332 (основний+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₁H₂₃N₃O·2HCl·2H₂O: С 57,02, Н 6,61, N 9,50. Знайдено: С 57,04, Н 6,51, N 9,29.

Приклад 77

6-[4-(2-Диметиламіноетокси)-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен-1-іл]піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 37, використовуючи 4-гідрокси-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептен, в якості вихідної сполуки, яку одержували наступним чином: 8г (71,4 ммоль) 2-гідроксипірону (Syn. Commun., 5, 461, (1975)) і 20мл циклогептану піддавали взаємодії в запаяній пробірці при 150°C протягом 24 годин для одержання 1-оксо-3,4,5,7,8,9-гексагідро-5Н-бензоциклогептану, з виходом 49,5%, після чого реакційну суміш з ізопропенілацетатом, для одержання енолацетату, обробляли 2,3-дихлор-5,6-диціанобензохіноном при 90°C протягом 1,5 годин (дивіться J. Med. Chem., 37, 3803 (1994)), одержуючи 4-ацетокси-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептан, з виходом 69%, у вигляді масла. Гідроліз з використанням 3,7 еквівалентів порошкоподібного гідроксиду калію в етанолі при кімнатній температурі протягом 2 годин давав з виходом 44% бажаний 4-гідрокси-6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептан, після очищення за допомогою колонкової хроматографії, у вигляді білої твердої речовини. Наступні стадії виконували, як описано в Прикладі 48. Вихід на кінцевий стадії становив 89% і одержаний продукт у вигляді хлорводневої солі з ефіру мав вигляд аморфної твердої речовини.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,58 (м, 4H), 1,79 (м, 2H), 2,34 (с, 6H), 2,75 (м, 4H), 2,93 (м, 2H), 4,06 (т, J=6, 2H), 4,48 (шс, 2H), 6,39 (д, J=8, 1H), 6,62 (д, J=8, 1H), 6,74 (д, J=8, 1H), 7,10 (д, J=8, 1H), 7,41 (д, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 25,51, 27,36, 27,75, 31,21, 32,46, 46,03, 58,35, 67,43, 105,94, 109,95, 114,72, 127,58, 132,85, 133,74, 137,54, 142,88, 155,43, 157,74, 159,32.

МС (%): 326 (основний+1,100).