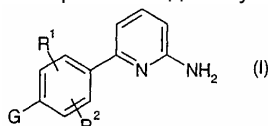


Даний винахід стосується певних похідних 6-фенілпіридил-2-аміну, які проявляють активність інгібіторів оксиду азоту синтази (NOS), фармацевтичних композицій, що їх містять та їх використання в лікуванні та попередженні розладів центральної нервової системи, запальних захворювань, септичного шоку та інших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

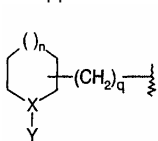
Відомі три ізоформи NOS - індукована форма (I-NOS) та дві утворені форми, що називаються, відповідно, як нейрональна NOS (N-NOS) та ендотеліальна NOS (E-NOS). Кожний з цих ензимів проводить перетворення аргініну в цитрулін з одночасним утворенням молекули оксиду азоту (NO) у відповідь на різні подразнювачі. Вважається, що надлишок утворення оксиду азоту (NO) за допомогою NOS відіграє роль в патології численних захворювань та станів у 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 індуючою 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 ад'ювантом 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 опіоїдною 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. Neuropharmacol., 13, p.269-293 (1995).

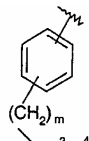
Цей винахід стосується сполук формули



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



(A)



(B)

в якій n дорівнює нулю або одиниці;

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

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

q є нуль, одиниця або два;

m є нуль, одиниця або два; і

R^3 та R^4 вибрані незалежно з (C_1 - C_6)алкілу, тетрагідронафталену та аралкілу, де арильний залишок згаданого аралкілу являє собою феніл або нафтил і алкіл є лінійним або розгалуженим і містить від 1 до 6 атомів вуглецю, і де згаданий (C_1 - C_6)алкіл та згаданий тетрагідронафтален і арильний залишок 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, (C_1 - C_4)алкокси та (C_1 - C_4)алкіламіно;

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

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

та фармацевтично прийнятних солей цих сполук.

Даний винахід також стосується фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот вказаних сполук формули I. Кислотами, які використовуються для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот вищезгаданих основних сполук даного винаходу, є такі, що утворюють нетоксичні солі приєднання, тобто, солі, які містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, нітратні, сульфатні, тартратні, бітартратні, сукцинатні, малеатні, фумаратні, глюконатні, сахаратні,

бензоатні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, п-толуолсульфонатні та памоатні (наприклад, 1,1-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)) солі.

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

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

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

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

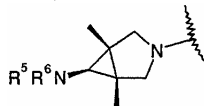
4-фенілетил піперазин 1-іл;

4-метил піперазин 1-іл;

фенетиламіно; або

3-азабіцикло[3.1.0]гекс-6-іламін.

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



в якій NR^5R^6 є NH_2 .

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Даний винахід також стосується способу інгібування NOS у ссавця, у тому числі людини, який полягає в призначенні згаданому ссавцю кількості 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, запальні захворювання (наприклад, астма), удар, гострий та хронічний біль, гіповолемічний шок, травматичний шок, реперфузивна травма, хвороба Крона, виразковий коліт, септичний шок, розсіяний склероз, недоумство, пов'язане зі СНІДом, нейродегенеративні захворювання, нейротоксичність, хвороба Альцгеймера, хімічна залежність та схильність (наприклад, залежність від ліків, алкоголю та нікотину), блювота, епілесія, неспокій, психози, травма голови, респіраторний дистрес-синдром дорослих (ARDS), морфін-викликана толерантність та симптоми відміни, запальні захворювання внутрішніх органів, остеоартрит, ревматоїдний артрит, овуляція, дилатаційна кардіоміопатія, гостре ушкодження спинного мозку, хвороба Хантингтона, 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 для інгібування, та фармацевтично прийнятний носій.

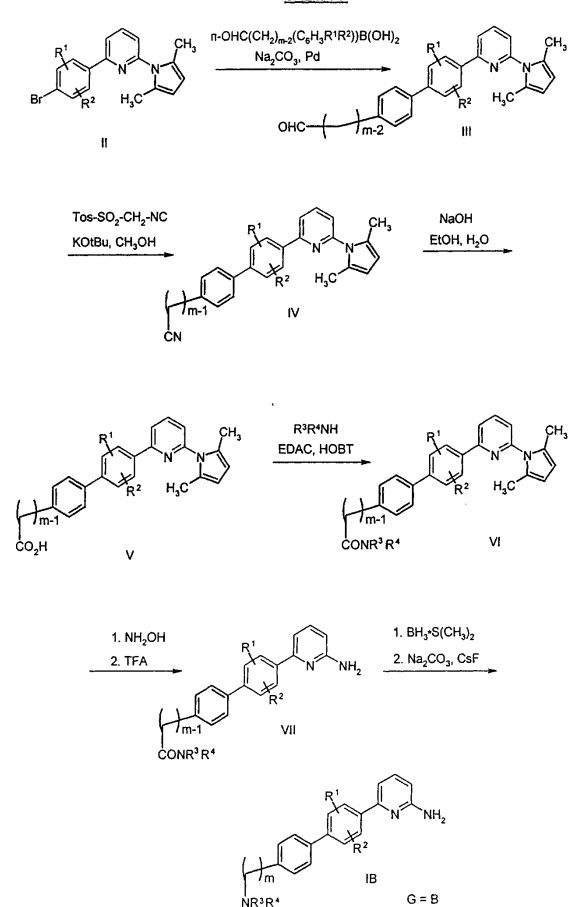
Даний винахід також стосується способу лікування або попередження стану вибраного з групи, що складається з мігрені, запальних захворювань (наприклад, астми), удару, гострого та хронічного болю, гіповолемічного шоку, травматичного шоку, реперфузивної травми, хвороби Крона, виразкового коліту, септичного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

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

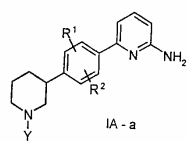
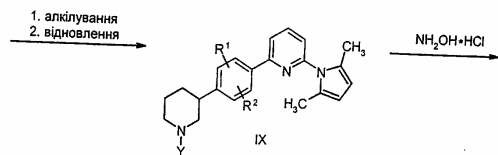
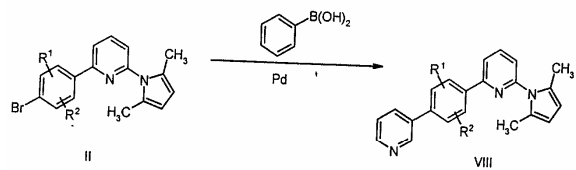
Вищевказана формула I охоплює сполуки, ідентичні описаним, але за обставин, що один або більше атомів водню, вуглецю або інших атомів заміщені їх ізотопами. Такі сполуки можуть бути корисні як дослідницькі та діагностичні засоби при вивченні фармакокінетики метаболізму та в тестах на зв'язування.

Сполуки формули I можуть бути одержані, як це описано в наступних реакційних схемах та дискусії. Якщо не вказано інакше, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 і R^9 та структурна формула I в реакційних схемах та дискусії, що витікає з них, такі, як визначено вище.

СХЕМА 1

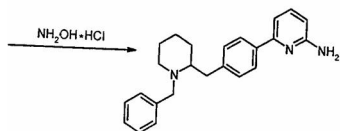
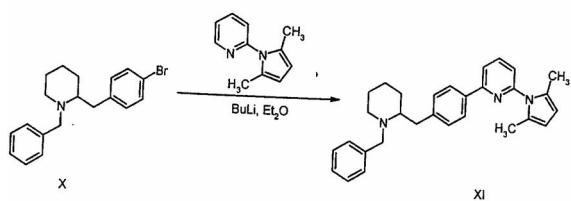


CXEMA 2



G = A
n = 1, q = 0

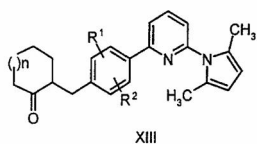
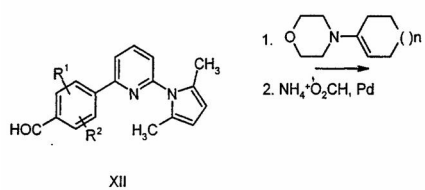
CXEMA 3



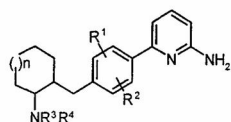
IA - b

G = A, X = N
n = 1, q = 1, Y - бензил

CXEMA 4



1. R³R⁴NH, NaCNB₃
2. NH₂OH·HCl



G = A, q = 1
X = CH, Y = NR³R⁴

$\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{Br})-\text{CH}(\text{CO}_2\text{H})-\text{CH}_3$

$\text{R}^1-\text{C}_6\text{H}_3(\text{Br})-\text{R}^2$

$\text{Y} = \text{бензил}$
 XIV

$\text{Y} = \text{бензил}$
 XV

BuLi

$\text{Y} = \text{бензил}$
 XVI

IA-d

$\text{G} = \text{A}, q = 0$
 $\text{X} = \text{N}, \text{Y} = \text{H}$

Згідно зі схемою I, сполука формули II одержується реакцією 1,4-дибромбензолу з органіолітєвим реагентом, переважно, бутиллїтєм, при температурї вїд -100°C до приблизно 0°C з наступним додаванням 2-(2,5-диметилпїрролїл)пїрїдїну при температурї вїд приблизно 0°C до приблизно 50°C в ефірному розчиннику, переважно діетїловому ефірі, протягом приблизно 1-24 годїн. Сполуку III одержують взаємодїєю II з похідними борної кислоти формули $p\text{-OH}(\text{CH}_2)_{m-2}(\text{C}_6\text{H}_3\text{R}^1\text{R}^2)\text{B}(\text{OH})_2$ в розчиннику, що містить спирт, переважно етанол, необов'язково змішаний з водою, та галогенований вуглеводень, при температурї вїд приблизно 25°C до приблизно 150°C протягом 1-24 годїн, з використанням каталїзатору на основї паладїю, або у станї металїчного паладїю або зі ступенем окислення 2, зазвичай з фосфїновими лїгандами, переважно тетракіс-трифенїлфосфїн палладїї.

Кінцеву сполуку в схемі 1, ІВ, в якій G=В одержують відновленням VII бораном, триалкілбораном, аланом або літій-алюміній гідридом в ефірному розчиннику, такому як етиловий ефір або тетрагідрофуран, при температурі від приблизно -100°C до приблизно 100°C протягом від приблизно 30 хвилин до 24 годин, і необов'язково з використанням фториду цезію і карбонату лужного або лужно-земельного металу у водному спиртовому розчиннику, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом 1-72 годин.

Згідно зі схемою 2 сполуку VIII одержують взаємодією II з 3-піридилборною кислотою на палладієвому каталізаторі, або у металічному стані, або у стані зі ступенем окиснення два, з лігандами, що зазвичай складаються з триалкіл- або триарилфосфінів, такому як тетракіс-трифенілфосфін палладій, у водно-спиртовому розчиннику при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-48 годин. Сполуку IX одержують з VIII алкілюванням алкіл- або арилалкілгалідом або сульфонатом, в ефірному, спиртовому, водно-спиртовому розчиннику або розчиннику на основі діалкіламіну, такому як диметилформамід, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 125°C протягом приблизно від 30 хвилин до 72 годин, з наступним відновленням реагентом на основі боргідриду або алюмінійгідриду, такого як натрій боргідрид, в ефірному, спиртовому, водно-спиртовому розчиннику, зазвичай в метанолі, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-72 годин. Кінцеву сполуку на

схеми 2, сполуку IA-a, в якій $G=A$, $n=1$ і $q=0$ одержують з IX деблокуванням за допомогою гідроксиламінів гідрохлориду в спиртовому або водноспиртовому розчиннику, зазвичай в водному етанолі, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-72 годин.

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

Згідно зі схемою 3 сполуку X одержують відновним амінуванням 2-(4-бромфенілметил)піридину бензальдегідом та реагентом на основі боргідриду, таким як натрій ціаноборгідрид або натрій триацетоксиборгідрид, в ефірному, галовуглеводневому, спиртовому або водноспиртовому розчиннику при температурі від 0°C до 100°C приблизно часу від 1 до 72 годин. Сполуку XI одержують із сполуки X взаємодією сполуки X з органолітєвим реагентом, зазвичай бутиллітєм, з наступним додаванням одержаного органолітєвого реагенту до 2-(2,5-диметилпірроліл)піридину в ефірному розчиннику, такому як етиловий ефір, при температурі від приблизно -70°C до приблизно 100°C протягом приблизно від 30 хвилин до 48 годин. Кінцеву сполуку на схемі 3, IA-b, в якій $G=A$, $n=1$ $q=1$ і Y є бензилом, одержують із сполуки XI деблокуванням гідроксиламінів гідрохлоридом в спиртовому або водноспиртовому розчиннику, зазвичай у водному етанолі, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-72 годин.

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

Згідно зі схемою 4 сполуку формули XII одержують з 6-бромо-2-(2,5-диметилпірроліл)піридину та 4-формілфенілборної кислоти в присутності паладієвого каталізатору, або у стані металічного паладію, або у стані зі ступенем окиснення два, з лігандами, що зазвичай складаються з триалкіл- або триарилфосфінів, такому як тетракіс-трифенілфосфін паладій, у водно-спиртовому розчиннику при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-48 годин. Сполуку XIII одержують потім з XII шляхом взаємодії XII з енаміном кетону або альдегіду, зазвичай з морфолін- або піролідинаміном, в ароматичному вуглеводневому, вуглеводневому або галогенованому вуглеводневому розчиннику, переважно толуолі, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 150°C протягом приблизно 1-72 годин, з наступною стадією водного гідролізу, зазвичай у водній хлороводневій кислоті, і потім відновленням воднем або формиатом амонію в присутності каталізатору на основі благородного металу, такого як паладій, в ефірному, галовуглеводневому, спиртовому або водно-спиртовому розчиннику при температурі від 0°C до 100°C протягом часу приблизно від 30 хвилин до 24 годин. Кінцеву сполуку схеми 4, IA, в якій $G=A$, $q=1$, $X=CH$ і $Y=NR^3R^4$, одержують відновним амінуванням сполуки XIII аміаком, первинним аміном або вторинним аміном в присутності реагенту на основі гідриду бору, такого як натрій ціаноборгідрид або натрій триацетоксиборгідрид, в ефірному, галовуглеводневому, спиртовому або водноспиртовому розчиннику при температурі від 0°C до 100°C протягом часу приблизно від 1 до 72 годин, з наступним деблокуванням гідроксиламінів гідрохлоридом в спиртовому або водно-спиртовому розчиннику, зазвичай у водному етанолі, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-72 годин.

Згідно зі схемою 5 сполуку XIV одержують з 3-(4-бромфеніл)глутарової кислоти дегідратацією за допомогою оцтового ангідриду або подібного дегідратуючого реагенту, з наступною взаємодією з бензиламіном в вуглеводневому, ароматичному вуглеводневому або галогенованому вуглеводневому розчиннику, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 180°C протягом приблизно 1-48 годин, з наступною дегідратацією за допомогою оцтового ангідриду або подібного дегідратуючого реагенту, при температурі від приблизно 25°C до приблизно температури кипіння протягом приблизно 1-48 годин. Сполуку XV одержують відновленням XIV бораном, боран метилсульфідом, аланом або літій алюміній гідридом в ефірному або вуглеводневому розчиннику, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 100°C протягом приблизно від 30 хвилин до 48 годин. Сполуку XVI одержують зі сполуки XV реакцією сполуки XV з органолітєвим реагентом, зазвичай бутиллітєм, з наступним додаванням одержаного органолітєвого реагенту до 2-(2,5-диметилпірроліл)піридину в ефірному розчиннику, такому як етиловий ефір, при температурі від приблизно -70°C до приблизно 100°C протягом приблизно від 30 хвилин до 48 годин. Кінцеву сполуку схеми 5, IA-d, в якій $G=A$, $Y=H$, $q=0$ і $X=N$, одержували дебензилюванням сполуки XVI з використанням водню або формиату амонію в присутності каталізатору на основі благородного металу, такого як паладій, в ефірному, галовуглеводневому, спиртовому або водному спиртовому розчиннику при температурі від 0°C до 100°C протягом часу від 30 хвилин до 24 годин, з наступним деблокуванням гідроксиламінів гідрохлоридом в спиртовому або водно-спиртовому розчиннику, зазвичай водному етанолі, при температурі від приблизно 25°C до приблизно 125°C протягом приблизно 1-72 годин.

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

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, як фармацевтично прийнятну сіль, і потім просто перетворити останню в сполуку у вигляді вільної основи обробкою лужним реагентом і потім перетворити вказану вільну основу в фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти. Солі приєднання кислот активних основних сполук даного винаходу легко одержуються обробкою основної сполуки як правило еквівалентною кількістю вибраної мінеральної чи органічної кислоти в середовищі водного розчинника або приданого органічного розчинника, такого як метанол чи етанол. Обережним випаровуванням розчинника легко отримують бажану тверду сіль.

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

Активні сполуки даного винаходу та їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути призначені будь-яким шляхом - оральним, парентеральним або необхідним. Загалом ці сполуки найбільш бажано призначати у дозах в інтервалі від приблизно 0,01 до приблизно 250 мг 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 0,07 мг до приблизно 21 мг 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 прийнятно підсолоджені і/або ароматизовані. Загалом терапевтично ефективні сполуки даного винаходу присутні в таких дозованих формах з рівнями концентрації, що лежать в межах від приблизно 5,0 ваг.% до 70 ваг.%.

Для орального призначення таблетки, що містять ріноманітні екціпієнти, такі як мікрокристалічна целюлоза, цитрат натрію, карбонат кальцію, гідрофосфат кальцію та гліцин можуть бути використані разом різноманітними дезінтегрантами, такими як крохмаль (переважно кукурудзяний, картопляний або тапіоковий крохмаль), алгінінова кислота та певні комплексні силікати, разом зі зв'язуючими гранулювання, 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 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 даного винаходу або в кунжутному чи арахісовому маслі, або у водному пропіленгліколі. Водні розчини повинні бути придатно забуферені (переважно, pH більше, ніж 8), якщо це необхідно, і рідкий розбавник спочатку робиться ізотонічним. Такі водні розчини придатні для призначення у вигляді внутрішньовенних ін'єкцій. Масляні розчини придатні для призначення у вигляді внутрішньосуглобових, внутрішньом'язових та підшкірних ін'єкцій. Одержання всіх цих розчинів в стерильних умовах виконується за стандартними фармацевтичними методиками, добре відомими фахівцю в даній галузі.

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

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

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

Даний винахід ілюструється наступними прикладами. Однак зрозуміло, що винахід не обмежується специфічними деталями цих прикладів. Точки плавлення не корегувалися. Спектри протонного ядерного магнітного резонансу (1H NMR) та C^{13} ядерного магнітного резонансу вимірювались для розчинів в дейтерохлороформі ($CDCl_3$) або в CD_3OD або CD_3SOCD_3 і положення піків виражали в частинах на мільйон

(ppm) з використанням тетраметилсилану, як стандарту (ТМС). Форми піків визначались як наступні: с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; м, мультиплет; ш, широкий.

ПРИКЛАД 1

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

A. 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-(4-бромфеніл)піридин

До тригорлої круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної перегородкою та отвором для N₂ додавали 3,54г (15ммоль) 1,4-дибромбензолу та 15мл сухого ефіру (етеру). Розчин охолоджували до -70°C і додавали по краплям на протязі 5 хвилин 6,25мл (10ммоль) 1,6М розчину бутиллітію в тетрагідрофурані. Реакційну суміш перемішували протягом 5 хвилин при -70°C і потім нагрівали до кімнатної температури протягом 15 хвилин. До одержаного розчину додавали розчин 1,72г (10ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)піридину і 5мл ефіру, одержуючи насичений червоний колір, і реакційну суміш перемішували 3 години при кімнатній температурі. Потім її охолоджували водним розчином хлориду амонію, виливали в етилацетат і промивали водним розчином хлориду амонію та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію та випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі з використанням суміші гексан/етилацетат, як елюенту, одержуючи 820г (25%) масла.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,30 (с, 6H), 6,03 (с, 2H), 7,20 (дд, J=1,8, 1H), 7,64 (м, 2H), 7,73 (дд, J=1,8, 1H), 7,90 (дт, J=1,8, 1H), 8,00 (м, 2H).

¹³C-NMR(δ, CDC₃): 13,6, 107,2, 118,1, 120,2, 123,9, 127,0, 128,6, 132,0, 137,3, 138,8, 151,8, 155,7.

МС (%): 327/329 (100/98, Br⁷⁹/Br⁸¹, M+1).

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

До круглодонної колби ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂ додавали 630мг (1,93ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-бромфеніл)-піридину, 289мг (1,93ммоль) 4-формілфенілборної кислоти, 817мг (7,71ммоль) карбонату натрію, 112мг (0,096ммоль) тетра-кіс-трифенілфосфінпаладію, 9мл етанолу та 1мл води. Суміш кип'ятили протягом 14 годин, охолоджували, виливали у воду, та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували та випарювали, залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи 25% етилацетат в гексані, як елюент, одержували 540мг (80%) продукту.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,23 (с, 6H), 5,94 (с, 2H), 7,17 (δ, J=8, 1H), 7,74 (м, 2H), 7,80 (м, 3H), 7,90 (т, J=8, 1H), 7,96 (м, 2H), 8, δδ CDCl₃): 13,5, 107,1, 118,4, 120,2, 127,6, 127,7, 130,3, 138,7, 140,5, 146,4, 156,0, 191,9.

МС(%): 353 (100, M+1).

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

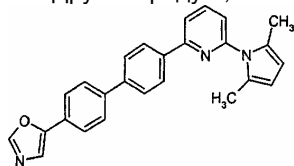
До тригорлої круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної перегородкою та отвором для N₂, додавали 354мг (3,16ммоль) t-бутоксиду калію та 5мл сухого 1,2-диметоксietану. Суміш охолоджували при -60°C в бані (CHCl₃/CO₂) і додавали по краплям розчин 317мг (1,62ммоль) тозилметилізоціаніду в 5мл сухого 1,2-диметоксietану. Через декілька хвилин додавали по краплям розчин 540мг (1,53ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-(4-формілфеніл)феніл)-піридину в 10мл сухого 1,2-диметоксietану і продовжували перемішувати при -60°C протягом 50 хвилин. Потім додавали 5мл етанолу, реакційну суміш нагрівали і потім кип'ятили протягом 15 хвилин. Реакційну суміш охолоджували та випарювали, залишок поміщали у воду з 0,5мл оцтової кислот та метиленхлоридом. Водний шар реекстрагували метиленхлоридом, і об'єднані органічні шари промивали водним розчином бікарбонату натрію, висушували над сульфатом натрію та випаровували. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи 25% етилацетат в гексані, як елюент, одержували 220мг (40%) продукту.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,26 (с, 6H), 3,78 (с, 2H), 5,98 (с, 2H), 7,17 (δ J=8, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,6-7,7 (м, 4H), 7,79 (δ, J=8, 1H), 7,89 (т, J=8, 1H), 8,17 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ CDCl₃): 13,6, 23,3, 107,1, 118,3, 120,0, 127,4, 127,5, 127,8, 128,5, 129,3, 137,6, 138,7, 140,3, 141,0, 151,8, 156,3.

МС (%): 364 (100, M+1).

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



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

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 220мг (0,606ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-(4-(ціанометил)феніл)феніл)піридину та 7мл етанолу для утворення розчину при кипінні. Додавали повільно по краплям при кипінні 10% розчин гідроксиду натрію у воді для підтримання розчину, на що необхідно було 30-60 хвилин для 15мл (і трохи пізніше етанол). Загалом кип'ятіння підтримували протягом 2,5 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і рН доводили до 1 за допомогою 6N соляної кислоти, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію та випаровували, одержуючи продукт у вигляді масла, який використовували безпосередньо у наступній стадії.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,24 (с, 6H), 3,70 (с, 2H), 5,95 (с, 2H), 7,14 (δ, J=8, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,61 (м, 2H), 7,68 (м, 2H), 7,77 (δ, J=8, 1H), 7,87 (т, J=8, 1H), 8,13 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ CDCl₃): 13,5, 20,8, 107,1, 118,4, 120,2, 127,3, 127,4, 128,7, 129,9, 132,9, 137,2, 138,8, 139,5, 141,6, 151,7, 156,4.

МС(%): 383 (100, M+1).

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

До круглодонної колби ємністю 100мл, обладнаної отвором для N₂, додавали 420мг (1,099ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-(4-(карбоксиметил)феніл)феніл)-піридину, 218мг (1,099ммоль) 3-аза-

біцикло[3.1.0]гекс-6-іламін t-бутилкарбамату, 211мг (1,099ммоль) EDAC, 10мг НОВТ, 7мл сухого ацетонітрилу та 337мкл (2,42ммоль) триетиламіну. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин, випаровували та залишок хроматографували на силікагелі з використанням 5% метанолу в метиленхлориді, як елюенту, з одержанням 280мг (45%) продукту.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,69 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 3,4-3,9 (мультиплети, 7H), 4,97 (шс, 1H), 5,93 (с, 2H), 7,12 (δ, J=8, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,57 (м, 2H), 7,67 (м, 2H), 7,75 (δ, J=8, 1H), 7,85 (т, J=8, 1H), 8,12 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ CDCl₃): 13,5, 28,4, 42,0, 47,9, 48,8, 53,5, 79,8, 107,0, 118,3, 119,9, 127,3, 127,4, 128,7, 129,5, 134,0, 137,2, 138,7, 138,9, 141,6, 151,7, 156,2, 156,4, 169,8.

МС (%): 563 (100, M+1).

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

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 280мг (0,498ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-(4-(6-t-бутилкарбоксамідо-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-3-ілкарбоксамідо)метил)феніл)феніл)піридину, 173мг (2,49ммоль) гідроксиламін гідрохлориду, 1мл води та 5мл етанолу. Реакційну суміш кип'ятили 40 годин, потім додавали додаткові 173мг гідроксиламін гідрохлориду і 5мл етанолу і кип'ятіння продовжували 24 години. Реакційну суміш охолоджували, виливали у водний розчин бікарбонату натрію та екстрагували сумішшю етилацетату та метанолу, завдяки обмеженій розчинності продукту в етилацетаті. Органічний шар висушували над сульфатом натрію і випаровували, одержуючи 160мг (84%) продукту у вигляді твердої речовини з низькою температурою плавлення.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,39 (шс, 2H), 1,78 (шс, 1H), 3,2-3,6 (мультиплети, 2H), 3,41 (шс, 2H), 4,90 (шс, 1H), 6,30 (δ, J=8, 1H), 6,83 (δ, J=7,5, 1H), 7,06 (м, 2H), 7,29 (т, J=8, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,44 (м, 2H), 7,69 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ CDCl₃): 25,0, 25,3, 34,9, 41,5, 107,6, 110,7, 126,8, 127,0, 127,1, 129,1, 133,2, 138,5, 129,0, 140,5, 155,3, 158,8, 170,6.

МС (%): 385 (100, M+1).

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

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 160мг (0,417ммоль) 3-[2-[4'-(6-амінопіридин-2-іл)біфеніл-4-іл]-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламіну ацетаміду, 5мл сухого тетрагідрофурану та 0,625мл 2М розчину боранметилсульфіду в тетрагідрофурані. Реакцію проводили при кип'ятінні протягом 12 годин і додавали додаткову 0,625мл частину, боранметилсульфіду разом з декількома мл тетрагідрофурану і кип'ятіння продовжували протягом 12 годин (обумовлене обмеженою розчинністю вихідної речовини в тетрагідрофурані). Реакційну суміш охолоджували і випаровували, додавали 20мл етанолу, 1г карбонату натрію і 1г фториду цезію і реакційну суміш кип'ятили протягом 14 годин. Реакційну суміш охолоджували і випаровували, вносили у воду і етилацетат/метанол і органічний шар відокремлювали, висушували над сульфатом натрію і випаровували. Одержану тверду речовину 80мг (52%) вносили в метиленхлорид/метанол/ефір і осаджували 1N HCl в ефірі і потім випаровували. Залишок розтирали в порошок з тетрагідрофураном, одержуючи 48мг (24%) твердої речовини білого кольору, т. пл. 205°C (розкладається вище цієї точки).

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

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

МС (%): 371(100, M+1).

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

ПРИКЛАД 2

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

А. 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-[4'-(4-фенетил-піперазин-1-ілметил)біфеніл-4-іл]піридин

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

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

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

МС(%): 527 (M+1, 100).

В. 6-[4'-(4-Фенетил-піперазин-1-ілметил)біфеніл-4-іл]піридин-2-іламін

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,5-2,7 (м, 8H), 2,81 (м, 2H), 3,57 (с, 2H), 4,66 (шс, 2H), 6,42 (δ, J=8, 1H), 7,10 (δ, J=7,5, 1H), 7,21 (м, 3H), 7,26 (м, 2H), 41 (м, 2H), 7,47 (т, J=8, 1H), 7,59 (м, 2H), 7,66 (м, 2H), 8,00 (м, 2H).

^{13}C -NMR (δ , CDCl_3): 33,7, 53,1, 53,2, 60,6, 62,8, 107,2, 110,8, 126,1, 126,9, 127,2, 127,3, 128,4, 128,7, 129,7, 137,4, 138,4, 140,4, 141,0, 155,7, 158,4.

МС(%): 449 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_4 \cdot 3\text{HCl} \cdot 3/2\text{H}_2\text{O}$: С 61,59, Н 6,55, N 9,58. Одержано: С 61,64, Н 6,31, N 9,51.

ПРИКЛАД 3

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

^1H -NMR (δ , CDCl_3): 1,46 (с, 9Н), 1,52 (ш.с., 2Н), 2,26 (с, 6Н), 2,43 та 3,11 (м, 4Н), 2,94 (м, 1Н), 3,61 (с, 2Н), 5,97 (с, 2Н), 7,14 (gg, J=1,8, 1Н), 7,34 (м, 2Н), 7,57 (м, 2Н), 7,70 (м, 2Н), 7,78 (δ , J=7, 1Н), 7,87 (т, J=8, 1Н), 8,16 (м, 2Н).

^{13}C -NMR (δ , CDCl_3): 13,6, 24,6, 28,4, 30,6, 54,2, 58,6, 107,0, 118,2, 119,8, 126,8, 127,1, 127,3, 127,5, 128,7, 128,9, 132,1, 137,1, 138,6, 138,9, 142,0, 151,7, 156,5.

МС(%): 535 (M+1, 100).

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

^1H -NMR (δ , TFA сіль в CDCl_3): 2,33 (шс, 2Н), 2,99 (шс, 1Н), 3,29 (м, 2Н), 3,70 (м, 2Н), 4,41 (с, 2Н), 6,98 (δ , J=8, 1Н), 7,20 (δ , J=7,5, 1Н), 7,60 (м, 2Н), 7,78 (м, 2Н), 7,88 (м, 2Н), 7,98 (т, J=8, 1Н).

^{13}C -NMR (δ , TFA сіль в CDCl_3): 23,7, 27,5, 57,1, 60,1, 60,9, 113,1, 113,9, 129,9, 130,0, 130,1, 132,7, 133,4, 133,6, 143,5, 145,1, 146,7, 149,1, 157,9.

МС(%): 357 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4 \cdot 3(\text{C}_2\text{F}_3\text{O}_2\text{H}) \cdot 1/2\text{H}_2\text{O}$: С 49,2, Н 3,99, N 7,92. Одержано: С 49,14, Н 3,90, N 7,80.

ПРИКЛАД 4

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

А. 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-(4-(3-толіл)феніл)піридин

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

^1H -NMR (δ , CDCl_3): 2,32 (шс, 6Н), 2,49 (с, 3Н), 6,03 (с, 2Н), 7,19 (дд, J=1,8, 1Н), 7,25 (м, 1Н), 7,41 (т, J=7,5, 1Н), 7,53 (м, 2Н), 7,77 (м, 2Н), 7,81 (дд, J=1,8, 1Н), 7,90 (т, J=8, 1Н), 8,21 (м, 2Н).

^{13}C -NMR(δ , CDCl_3): 13,6, 21,7, 107,1, 118,3, 119,9, 124,3, 127,0, 127,4, 127,5, 127,9, 128,5, 128,7, 128,8, 137,2, 138,5, 138,7, 140,5, 142,3, 151,8, 156,5.

МС(%): 339 (M+1, 100).

В. 2-Фталімідо-6-(4-(3-толіл)феніл)піридин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 200мг (0,592ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-(3-толіл)феніл)піридину, 206мг (2,96ммоль) гідроксиламін гідрохлориду, 4мл етанолу та 1мл води. Реакційну суміш кип'ятили протягом 36 годин, охолоджували, виливали в розбавлений водний розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар, відокремлювали, промивали соляним розчином і висушували. Залишок у вигляді масла коричневого кольору, 138мг (90%) поміщали в 10мл сухого толуолу та обробляли 116мг (0,531ммоль) N-карбетоксифталіміду. Одержаний розчин кип'ятили протягом 20 годин, охолоджували та випаровували. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи гексан/етилацетат, як елюент, з одержанням 130мг (56% загального) масла.

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

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

МС(%): 391 (M+1, 100), 40.

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

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

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

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

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

МС(%): 587 (M+1, 100).

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

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 130мг (0,222ммоль) 3-[4'-(6-фталімідо-піридин-2-іл)біфеніл-3-ілметил]-3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламін t-бутил карбамату, 20мл метанолу та 0,3мл гідазину. Реакційну суміш нагрівали при 50°C протягом 2,5 годин, охолоджували та випарювали. Залишок поміщали в етилацетат і промивали 0,2N розчином гідроксиду натрію, водою та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали.

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 137 (шс, 2H), 1,51 (шс, 1H), 2,46 та 3,02 (мультиплети, 4H), 3,64 (с, 2H), 4,60 (шс, 2H), 6,46 (δ, J=8, 1H), 7,13 (δ, J=7,5, 1H), 7,2-7,6 (м, 5H), 8,00 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 14,0, 38,7, 54,5, 59,2, 107,1, 110,8, 115,1, 125,7, 126,8, 127,1, 127,3, 127,7, 128,6, 138,3, 138,5, 139,0, 140,6, 141,3, 155,7, 158,3.

МС(%): 357 (M+1, 100).

ПРИКЛАД 5

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

А. 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-(4-(3-нітрофеніл)феніл)піридин

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,24 (с, 6H), 5,96 (с, 2H), 7,15 (δ, J=8, 1H), 7,54 (т, J=8, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,76 (м, 1H), 7,88 (м, 2H), 8,15 (м, 3H), 8,42 (шс, 1H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 13,6, 107,3, 118,4, 120,2, 121,9, 123,2, 123,4, 127,6, 128,6, 129,9, 132,9, 138,5, 138,9, 139,2, 141,9, 148,7, 151,8, 155,8.

МС(%): 370 (M+1, 100).

В. 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-(4-(3-амінофеніл)феніл)піридин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 520мг (1,41ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-(3-нітрофеніл)феніл)піридину, 445мг (7,05ммоль) форміату амонію, 10мл етанолу та 80мг 10% паладію на вугліці (додавали декілька мл 1,2-дихлоретану, щоб розчинити нітросполуку). Реакційну суміш кип'ятили 40 хвилин, охолоджували і фільтрували з етанолом через Celite. Фільтрат випарювали поміщали в етилацетат/розбавлений водний розчин гідроксиду натрію, органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали до масла, 400мг (84%).

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,26 (с, 6H), 3,77 (шс, 2H), 5,99 (с, 2H), 6,67 (м, 1H), 6,92 (шс, 1H), 7,04 (м, 1H), 7,14 (м, 1H), 7,23 (т, J=8, 1H), 7,67 (м, 2H), 7,75 (δ, J=8, 1H), 7,84 (т, J=8, 1H), 8,14 (м, 2H).

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

МС(%): 340 (M+1, 100).

С. 2-(t-Бутилкарбооміламіно)-N-[4'-(6-(2,5-диметилпірроліл)піридин-2-іл)біфеніл-3-іл]-пропіонамід

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

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

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

МС(%): 511 (M+1, 100).

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

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

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

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

МС(%): 333 (M+1, 100).

ІЧ (KBr, см.⁻¹): 1657(C=O).

ПРИКЛАД 6

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

Одержували як у Прикладі 5, використовуючи t-бутоксикарбонілфенілаланін, з одержанням на стадії сполучення 58% вихід і на стадії деблокування 57% вихід, отримували продукт у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 180-200°C (розкладається).

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

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 40,6, 56,8, 107,2, 110,8, 118,0, 118,5, 122,8, 126,9, 127,0, 127,1, 127,2, 128,8, 129,2,

129,4, 137,6, 138,1, 138,4, 138,6, 140,7, 141,4, 155,4, 158,2, 172,4.

МС(%): 409 (M+1, 100).

ПРИКЛАД 7

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

A. 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-[4-(пірид-3-іл)феніл]піридин

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

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

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

МС(%): 326 (M+1, 100).

B. 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-[4-(1-бензил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)феніл]піридин

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,26 (с, 6H), 2,41 (м, 2H), 2,67 (м, 2H), 3,45 (м, 2H), 3,76 (с, 2H), 5,98 (с, 2H), 6,28 (шс, 1H), 7,13 (δ, J=8, 1H), 7,3-7,5 (м, 7H), 7,73 (δ, J=8, 1H), 7,85 (т, J=8, 1H), 8,05 (м, 2H).

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

МС(%): 420 (M+1, 100), та

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

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

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

МС(%): 420 (M+1, 100).

C. 6-[4-(1-Бензил-1,2,5,6-тетрагідропіридин-3-іл)феніл]піридин-2-іамін

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

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

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

МС(%): 342 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₃H₂₃N₃·2HCl 1/2H₂O: C 65,25, H 6,19, N 9,92. Одержано: C 65,62, H 6,42, N 9,93.

ПРИКЛАД 8

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

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

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

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 25,7, 31,7, 42,7, 53,7, 61,0, 63,6, 106,9, 110,7, 126,8, 127,0, 127,5, 128,2, 128,3, 129,2, 129,3, 133,8, 137,8, 138,3, 145,7, 156,1, 158,3.

МС(%): 344 (M+1, 100).

ПРИКЛАД 9

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

A. N-Бензил-2-(4-бромбензил)піперидин

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної отвором для N₂, додавали 250мг (0,984ммоль) 2-(4-бромбензил)піперидину (одержаного як описано в Tetrahedron Letters. 7, 631 (1977)), 110мкл (1,08ммоль) бензальдегіду, 7мл метанолу, 74мг (1,18ммоль) ціаноборгідриду натрію та декілька крапель оцтової кислоти. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі з наступним додаванням додаткової кількості бензальдегіду, ціаноборгідриду натрію та оцтової кислоти, загалом 16 годин, потім виливали в

розбавлений водний розчин бікарбонату натрію і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол/метиленхлорид, як елюент, і продукт в подальшому очищали перетворенням в гідрохлоридну сіль в ефірі з наступним перетворенням в основу за допомогою водного розчину гідроксиду натрію, одержуючи 175мг (52%) масла.

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

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

MS(%): 344/346 (M+1, Br⁷⁹/Br⁸¹, 100).

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

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

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

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 13,5, 22,3, 25,0, 29,0, 50,8, 58,2, 61,5, 65,2, 106,9, 118,1, 119,6, 126,9, 127,0, 127,6, 128,3, 128,5, 128,7, 129,0, 129,1, 129,8, 131,1, 131,3, 138,5, 141,5, 155,5, 157,0.

MS(%): 436 (M+1, 100).

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

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 36мг (0,0827ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-[4-(1-бензилпіперидин-2-ілметил)феніл]піридину, 29мг (0,414ммоль) гідроксиламін гідрохлориду, 4мл етанолу та 1мл води. Реакційну суміш кип'ятили 84 години (використовували додаткову кількість гідроксиламін гідрохлориду для закінчення реакції), охолоджували, виливали в розбавлену соляну кислоту і промивали етилацетатом. Доводили рН водного шару до 10 за допомогою 6N розчину гідроксиду натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Отримане масло було перетворено в гідрохлоридну сіль з використанням 1N HCl в ефірі з отриманням твердої речовини, 17мг (48%), т. пл. 70-85°C.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,32 (м, 2H), 1,52 (м, 3H), 1,63 (м, 1H), 2,6-2,8 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 3,53 (м, 2H), 4,08 (м, 2H), 4,50 (шс, 2H), 6,42 (δ, J=8, 1H), 7,05 (δ, J=7,5, 1H), 7,2-7,4 (м, 7H), 7,47 (т, J=8, 1H), 7,81 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 22,4, 23,8, 25,3, 36,2, 38,7, 50,9, 61,8, 106,8, 110,8, 126,7, 126,8, 128,2, 128,8, 128,9, 129,0, 129,6, 131,1, 131,3, 138,3, 141,0, 156,2, 158,6.

MS(%): 358 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₄H₂₇N₃·2HCl·3H₂O: C 59,50, H 7,28, N 8,67. Одержано: C 59,54, H 6,98, N 7,32.

ПРИКЛАД 10

6-[4-[1-(2,2-Дифенілетил)піперидин-2-ілметил]феніл]піридин-2-іламін

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,4-1,7 (м, 6H), 2,4-3,4 (серії мультиплетів, 8H), 4,49 (шс, 2H), 6,43 (δ, J=8, 1H), 7,04 (δ, J=7,5, 1H), 7,11 (м, 2H), 7,2-7,4 (м, 10H), 7,47 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 23,0, 23,8, 29,7, 38,7, 49,5, 50,5, 59,6, 61,6, 106,8, 110,8, 126,2, 126,7, 128,3, 129,5, 130,9, 138,4, 141,9, 144,0, 156,0, 158,2.

MS(%): 448 (M+1, 100).

ПРИКЛАД 11

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

A. 2-(4-((2-(2,5-Диметилпірроліл))-пірид-6-іл)бензиліден)циклопентанон

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної насадкою Діна-Старка зі зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 552мг (2,0ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-(4-формілфеніл)піридину, 20мл бензолу, 0,384мл (2,4ммоль) 4-морфоліно-1-циклогексену та 1мг камфорсульфонової кислоти. Розчин кип'ятили з видаленням води протягом 13 годин, охолоджували і додавали 25мл 3N соляної кислоти. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім розбавляли етилацетатом і водою. Органічний шар відокремлювали, промивали водним розчином бікарбонату натрію та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Сире масло тверділо при стоянні, 460мг (~100%) і використовувалось безпосередньо в наступній стадії.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,95 (м, 2H), 2,195 (с, 6H), 2,33 (т, J=8, 2H), 2,91 (м, 2H), 5,91 (с, 2H), 7,09 (δ, J=8, 1H), 7,36 (шс, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,71 (δ, J=8, 1H), 7,81 (т, J=8, 1H), 8,07 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 13,5, 20,0, 29,3, 37,6, 107,1, 118,4, 120,1, 127,0, 128,2, 128,1, 130,8, 131,2, 136,4, 136,7, 138,8, 151,7, 155,6.

MS(%): 343 (M+1, 100).

B. 2-(4-((2-(2,5-Диметилпірроліл))-пірид-6-іл)бензил)циклопентанон

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали сирий матеріал з вищеописаної стадії (2ммоль) та 4мл 1,2-дихлоретану. Після розчинення додавали 25мл етанолу з наступним додаванням 631мг (10ммоль) формиату амонію та 100мг 10% паладію-на-вуглеці. Суміш кип'ятили 1 годину, потім обробляли додатковою кількістю формиату амонію та паладію-на-вуглеці (Pd-C) та кип'ятили протягом 1 години. Реакційну суміш потім охолоджували і фільтрували через Celite з етанолом та метиленхлоридом. Фільтрат випарювали, поміщали в етилацетат з водним розчином бікарбонату натрію, органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію та випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи етилацетат/гексан, як елюент, з одержанням 410мг (60% загальною) піни.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,56 (м, 1H), 1,70 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 2,06 (м, 2H), 2,24 (с, 6H), 2,29 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,61 (м, 1H), 3,19 (дд, J=4,14, 1H), 5,95 (с, 2H), 7,10 (с, J=8, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,71 (δ, J=8, 1H), 7,83 (т, J=8, 1H), 8,01 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 13,5, 20,5, 29,0, 35,3, 38,1, 50,8, 107,0, 118,1, 119,6, 126,9, 128,5, 129,3, 136,3, 138,7, 141,5, 151,6, 156,6.

ІЧ (без розбавника, см.⁻¹): 1735(C=O).

МС(%): 345 (M+1, 100).

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

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 205мг (0,596ммоль) 2-(4-((2-(2,5-диметилпірроліл))-піридин-6-іл)бензил)циклопентанону, 10мл метанолу, 486мг (5,96ммоль) диметиламін гідрохлориду, 45мг (0,715ммоль) ціаноборгідриду натрію та 41мкл (0,715ммоль) оцтової кислоти. Реакційну суміш гріли при 50°C протягом 40 годин, охолоджували і виливали у водний розчин бікарбонату натрію. Суміш екстрагували етилацетатом і органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол/метиленхлорид (з невеликою кількістю триетиламіну), як елюент, з одержанням обох діастереомерів у вигляді масла.

Менш полярний діастереомер, 140мг (63%):

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,51 (м, 2H), 1,63 (м, 2H), 1,86 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 2,28 (м, 3H), 2,33 (с, 6H), 2,99 (м, 1H), 5,93 (с, 2H), 7,10 (δ, J=8, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,71 (δ, J=8, 1H), 7,83 (т, J=8, 1H), 7,99 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 13,4, 20,3, 27,3, 28,2, 32,4, 42,8, 45,3, 71,8, 106,8, 118,0, 119,4, 126,7, 128,6, 129,4, 135,7, 138,4, 143,8, 151,5, 156,8.

МС(%): 374 (M+1, 100).

Більш полярний діастереомер, 10мг (4%):

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,5-1,8 (м, 6H), 2,20 (с, 6H), 2,45 (дд, J=10,14, 1H), 2,60 (м, 2H), 2,95 (дд, J=5, 13,5, 1H), 5,91 (с, 2H), 7,10 (с, J=8, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,71 (δ, J=8, 1H), 7,84 (т, J=8, 1H), 7,97 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 13,4, 23,5, 27,5, 30,85, 41,0, 42,3, 43,3, 72,1, 106,8, 118,0, 119,5, 126,8, 128,8, 129,4, 138,0, 138,4, 142,7, 151,5, 158,7.

МС(%): 374 (M+1, 100).

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

До круглодонної колби, ємністю 100мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 140мг (0,375ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-[3-(2-диметиламіноциклопентилметил)феніл]піридину, 9мл етанолу, 1мл води та 261мг (3,75ммоль) гідроксиламін гідрохлориду. Реакційну суміш кип'ятили 24 години, обробляли додатковою кількістю гідроксиламін гідрохлориду та кип'ятили далі ще 12 годин. Потім суміш охолоджували, виливали в розбавлений водний розчин соляної кислоти та промивали етилацетатом, доводили рН водного шару до 10 за допомогою 6N розчину гідроксиду натрію та екстрагували двома порціями етилацетату. Об'єднаний органічний шар промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Одержане масло (109мг, 98,5%) перетворювали у гідрохлоридну сіль за допомогою 1N HCl в ефірі, одержуючи 115мг (83%) твердої речовини білого кольору, т. пл. 60-80°C.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,49 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,82 (м, 2H), 2,23 (м, 2H), 2,29 (с, 6H), 2,3 (м, 1H), 2,94 (δ, J=9,6, 1H), 4,57 (шс, 2H), 6,38 (с, J=8, 1H), 7,02 (δ, J=8, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,43 (т, J=8, 1H), 7,80 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 20,3, 27,3, 28,2, 32,3, 42,8, 45,3, 71,9, 106,7, 110,6, 126,6, 129,2, 137,1, 138,2, 142,8, 156,2, 158,2.

МС(%): 296 (M+1, 100).

ПРИКЛАД 12

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,44 (м, 2H), 1,51 (м, 2H), 1,7-1,8 (м, 2H), 2,21 (м, 2H), 2,25 (с, 6H), 2,3 (м, 1H), 2,4-2,6 (м, 8H), 2,88 (м, 1H), 4,60 (шс, 2H), 6,34 (δ, J=8, 1H), 6,99 (δ, J=8, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,40 (т, J=8, 1H), 7,77 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 20,1, 27,3, 27,4, 32,5, 42,1, 46,0, 52,7, 55,1, 70,0, 106,7, 110,5, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 142,8, 156,1, 158,2.

МС(%): 351 (M+1, 100).

ПРИКЛАД 13

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

А. N-Бензил-4-(4-бромфеніл)піперидин

До круглодонної колби, ємністю 250мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N₂, додавали 4,77г (17,72ммоль) 3-(4-бромфеніл)глутарового ангідриду (одержаного, як описано в J. Org. Chem., 21, 704 (1956)), 1,90г (17,72ммоль) бензиламіну та 80мл толуолу. Реакційну суміш кип'ятили 1,5 години, охолоджували та концентрували. Залишок поміщали в 80мл оцтового ангідриду і гріли при 100°C протягом 18 годин, потім охолоджували та випарювали декілька разів з толуолом для видалення надлишків оцтового ангідриду. Залишок розчиняли в 80мл сухого тетрагідрофурану і обробляли за допомогою 40мл

(80ммоль) 2N розчину боранметилсульфіду бору в тетрагідрофурані. Реакційну суміш кип'ятили 18 годин, охолоджували і випарювали, потім розчиняли в 80мл етанолу і обробляли 3,5г карбонату натрію та 3,5г фториду цезію. Реакційну суміш кип'ятили 16 годин, охолоджували та концентрували. Залишок поміщали у воду та етилацетат. Органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію та випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи етилацетат/гексан, як елюент, одержуючи 2,94г (50%) масла.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,78 (м, 4H), 2,08 (м, 2H), 2,47 (м, 1H), 3,02 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 7,10 (д, J=8, 1H), 7,2-7,4 (м, 5H), 7,41 (д, J=8, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 33,4, 42,2, 54,1, 63,5, 119,7, 127,0, 128,2, 128,7, 129,2, 131,4, 138,4, 145,5.

МС(%): 328/330 (М, Br⁷⁹/Br⁸¹, 15/19), 91 (100).

В. N-Бензил-4-(4-(2-(2,5-диметилпірроліл)пірид-6-іл)феніл)піперидин

До круглодонної тригорлої колби, ємністю 125мл, обладнаної перегородкою та отвором для N₂, додавали 2,93г (8,88ммоль) N-бензил-4-(4-бромфеніл)піперидину та 30мл сухого ефіру. Розчин охолоджували до -70°C і додавали по краплям на протязі 5 хвилин 6,66мл (10,65ммоль) 1,6N розчину бутиллітію в гексані. Після перемішування на протязі 5 хвилин при -70°C розчин повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 25 хвилин. Потім додавали по краплям на протязі 5 хвилин розчин 1,83г (10,65ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-піридину в 10мл сухого ефіру, і реакційну масу, яка повільно ставала темно-червоного кольору, перемішували при кімнатній температурі на протязі 3 годин. Реакційну масу охолоджували за допомогою водного розчину хлориду амонію, розподіляли між етилацетатом та водою і органічний шар відокремлювали, промивали соляним розчином і висушували над сульфатом натрію, залишаючи його стояти протягом ночі для здійснення реароматизації піридинового кільця. Після випарювання розчинника залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи етилацетат/гексан, а потім метанол/етиленхлорид, як елюенти, одержуючи 1,21г (32%) масла.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,86 (м, 4H), 2,16 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 2,58 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 3,59 (с, 2H), 5,95 (с, 2H), 7,12 (д, J=8, 1H), 7,2-7,4 (м, 7H), 7,73 (д, J=7, 1H), 7,85 (т, J=8, 1H), 8,03 (м, 2H).

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

МС(%): 422 (M+1, 26), 91 (100).

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

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

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

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

МС(%): 332 (parents 1. 100).

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

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

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

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

МС(%): 254 (M+1, 100).

ПРИКЛАД 14

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 10-1,9 (м, 16H), 2,21 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 2,82 (дд, J=5,13, 1H, визначений як цис-стереоізомер), 3,21 (м, 1H), 4,52 (широкий с, 2H, NH₂), 6,40 (д, J=8, 1H), 7,04 (д, J=8, 1H), 7,23 (м, 2H), 7,45 (т, J=8, 1H), 7,81 (м, 2H).

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

МС(%): 350 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 15

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

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

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

7,43 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H).

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

МС(%): 350 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 16

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

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

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

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

МС(%): 372 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 17

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,29 (м, 2H), 1,40 (м, 1H), 1,59 (м, 2H), 1,75 (м, 1H), 1,93 (м, 2H), 2,51 (дд, J=8,5, 13, 1H), 2,6-2,8 (м, 5H), 4,55 (широкий с, 2H, NH₂), 6,40 (д, J=8, 1H), 7,05 (д, J=8, 1H), 7,2-7,4 (м, 7H), 7,46 (т, J=8, 1H), 7,81 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 22,5, 30,8, 32,6, 36,4, 40,3, 47,6, 49,70, 64,5, 106,8, 110,6, 126,0, 126,6, 128,3, 128,6, 129,0, 137,25, 138,2, 140,0, 141,8, 156,0, 158,2.

МС(%): 372 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₅H₂₉N₃·2HCl·3/2H₂O: С 63,69, Н 7,27, N 8,91. Одержано: С 63,80, Н 7,41, N 8,53.

ПРИКЛАД 18

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,1-1,6 (м, 8H), 1,8-1,9 (м, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,4-2,7 (м, 8H), 2,90 (м, 1H), 4,53 (широкий с, 2H, NH₂), 6,40 (д, J=8, 1H), 7,02 (д, J=8, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,45 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 13,8, 24,5, 25,7, 26,9, 30,5, 37,2, 45,9, 50,1, 55,5, 65,8, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 143,1, 156,2, 158,1.

МС(%): 365 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₃H₃₂N₄·3HCl·5/2H₂O·2/3(C₄H₁₀O): С 57,26, Н 8,11, N 10,41. Одержано: С 57,15, Н 7,81, N 10,11.

ПРИКЛАД 19

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,3-1,4 (м, 4H), 1,6-1,8 (м, 4H), 2,57 (дд, J=9,13, 2H), 2,73 (м, 1H), 2,84 (м, 1H), 3,77 (дд, J=9,38, 2H), 4,58 (широкий с, 2H, NH₂), 6,40 (д, J=8,1H), 7,05 (д, J=8, 1H), 7,2-7,4 (м, 7H), 7,48 (т, J=8, 1H), 7,82 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 25,2, 25,6, 27,0, 28,6, 39,0, 50,8, 51,3, 56,1, 60,1, 106,7, 110,6, 126,5, 126,6, 128,1, 128,3, 129,5, 137,1, 138,3, 141,2, 141,9, 142,5, 156,2, 158,2.

МС(%): 372 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₅H₂₉N₃·2HCl·3/2H₂O: С 63,69, Н 7,27, N 8,91. Одержано: С 64,03, Н 7,25, N 8,90.

ПРИКЛАД 20

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

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи 2-етоксietiламін, з одержанням 100% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 70-90°C.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,21 (т, J=8, 3H), 1,2-1,7 (м, 8H), 2,5-2,9 (мультиплети, 3H), 3,4-3,6 (м, 7H), 4,54 (широкий с, 2H, NH₂), 6,39 (д, J=8, 1H), 7,03 (д, J=7,5, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,44 (т, J=8, 1H), 7,80 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 15,2, 26,9, 28,7, 30,4, 32,2, 46,2, 46,8, 57,0, 60,5, 66,25, 70,1, 106,7, 110,6, 126,5, 129,3, 167,0, 138,2, 141,6, 142,4, 156,2, 158,2.

МС(%): 354 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₂H₃₁N₃O·2HCl·9H₂O: С 44,90, Н 8,73, N 7,14. Одержано: С 44,69, Н 8,82, N 6,82.

ПРИКЛАД 21

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,0-1,8 (м, 8H), 1,8-1,9 (м, 3H), 2,4-2,6 (м, 8H), 2,92 (м, 1H), 3,51 (синглети, 2H), 4,53 (шс, 2H, NH₂), 6,40 (д, J=8, 1H), 7,03 (д, J=7, 1H), 7,1-7,3 (м, 7H), 7,45 (т, J=7,5, 1H), 7,79 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 19,8, 24,5, 25,7, 26,9, 30,5, 37,2, 50,1, 53,0, 53,5, 63,1, 65,9, 106,7, 110,6, 126,6, 126,9, 128,1, 129,1, 129,2, 137,0, 138,0, 138,2, 143,1, 156,2, 158,1.

МС(%): 441 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₉H₃₆N₄·3HCl·3/2H₂O: С 60,36, Н 7,34, N 9,71. Одержано: С 60,53, Н 7,35, N 8,97.

ПРИКЛАД 22

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,147 та 1,148 (дублети, J=6, 6H), 1,2-1,8 (м, 11H), 2,6 (широкий м, 8H), 2,95 (с, 2H), 4,088 та 4,092 (гептети, J=6, 1H), 4,53 (широкий с, 2H, NH₂), 6,40 (д, J=8, 1H), 7,02 (д, J=8, 1H), 7,17 (м, 2H), 7,45 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 22,75, 24,5, 25,7, 26,1, 30,6, 60,5, 50,2, 53,8, 61,5, 65,8, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 143,0, 156,1, 158,2, 169,2.

МС(%): 450 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₇H₃₉N₅O·3HCl·1/2H₂O (C₄H₁₀O): С 57,98, Н 8,32, N 10,91.

Одержано: С 57,77, Н 7,90, N 10,85.

ПРИКЛАД 23

6-[4-((2-(Фенетил)-[2.2.1]біциклогепт-1-іл)метил)феніл]піридин-2іламін

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,2-1,4 (м, 4H), 1,58 (м, 2H), 1,94 (широкий с, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,33 (широкий с, 1H), 2,4904 (дд, J=10,14, 2H), 2,7-2,8 (м, 4H), 3,10 (дд, J=4,11, 1H, визначений як транс-ізомер), 4,54 (шс, 2H, NH₂), 6,41 (д, J=8, 1H), 7,04 (д, J=7, 1H), 7,2-7,3 (м, 5H), 7,27 (м, 2H), 7,46 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 20,3, 22,4, 31,7, 36,6, 37,3, 39,9, 40,7, 43,3, 50,1, 59,3, 106,8, 110,7, 126,1, 126,7, 128,4, 128,7, 128,9, 137,1, 138,3, 140,4, 142,8, 156,2, 158,2.

МС(%): 398 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₇H₃₁N₃·2HCl·H₂O: С 66,39, Н 7,22, N 8,60. Одержано: С 66,00, Н 7,2, N 8,60.

ПРИКЛАД 24

6-[4-((2-(3-Аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламіно)-[2.2.1]біциклогепт-1-іл)метил)феніл]-піридин-2-іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи 3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламін, з одержанням 78% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 248-250°C (розкл.).

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

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

МС(%): 375 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 25

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

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

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

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

МС(%): 462 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 26

6-[4-((2-(Фенетил)-[2.2.1]біциклогепт-1-іл)метил)феніл]піридин-2іламін

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

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

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

МС(%): 398 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 27

6-[[2-(3-Аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламіно)-5-феніл-циклогексилметил)метил)феніл]-піридин-2іламін

Одержували як в Прикладі 11, використовуючи 3-аза-біцикло[3.1.0]гекс-6-іламін, з одержанням 56% виходу продукту як суміші діастереомерів, у вигляді гідрохлоридної солі, т. пл. 248-250°C (розкл.).

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

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 25,3, 26,1, 30,9, 32,9, 34,6, 37,1, 39,9, 53,0, 64,9, 66,5, 106,8, 107,2, 110,8, 110,9,

125,9, 126,8, 127,0, 127,1, 128,3, 129,2, 138,4, 138,5, 156,2, 158,2.

МС(%): 439 (M+1, 100).

ПРИКЛАД 28

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

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

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

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

МС(%): 328 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 29

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

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

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

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

МС(%): 330 (M+1, 100).

ПРИКЛАД 30

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

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

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

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 37,6, 45,1, 55,6, 107,0, 107,7, 110,4, 121,1, 122,4, 125,9, 126,2, 129,1, 131,7, 136,3, 137,8, 157,6. Не всі атоми вуглецю було видно при одержанні цих спектрів внаслідок обмеженої розчинності сполуки.

МС(%): 385 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₄H₂₄N₄O·2HCl·H₂O: С 60,63, Н 5,94, N 11,78. Одержано: С 60,61, Н 6,13, N 10,12.

ПРИКЛАД 31

N-(2-Диметиламіноетил)-(2-амінопіриді-6-іл-бензил)оксіндол

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,25 (с, 6H), 2,39 (м, 2H), 2,95 (дд, J=9,14, 1H), 3,48 (дд, J=4,14, 1H), 3,7-3,9 (м, 3H), 4,47 (широкий с, 2H, NH₂), 6,42 (д, J=8, 1H), 7,76 (д, J=8, 1H), 6,84 (м, 1H), 6,89 (т, J=7, 1H), 7,05 (д, J=7,5, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 7,46 (т, J=8, 1H), 7,79 (м, 2H).

C-NMR (δ, CDCl₃): 36,5, 38,2, 45,6, 46,9, 55,9, 107,0, 108,1, 110,7, 122,0, 124,7, 126,6, 127,9, 128,4, 129,7, 130,9, 138,0, 138,3, 143,5, 155,8, 158,2, 176,8.

МС(%): 387 (M+1, 100).

ПРИКЛАД 32

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,81 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 2,485 (м, 1H), 3,00 (м, 2H), 3,735 (с, 2H), 4,57 (широкий с, 2H, NH₂), 6,17 (д, J=1,5, 1H), 6,38 (д, J=8, 1H), 7,01 (д, J=8, 1H), 7,24 (м, 2H), 7,43 (т, J=8, 1H), 7,81 (м, 2H), 8,18 (д, J=1,7, 1H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 33,2, 41,8, 53,4, 53,9, 102,4, 106,8, 110,6, 126,8, 126,9, 137,7, 138,2, 146,4, 150,1, 155,9, 158,2, 168,9.

МС(%): 335 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₀H₂₂N₄O·1/4(C₄H₈O₂): С 70,76, Н 6,79, N 15,72. Одержано: С 70,83, Н 6,62, N 15,73.

ПРИКЛАД 33

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

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

¹H-NMR (δ, DMSO-d₆): 1,76 (м, 2H), 2,17 (м, 1H), 2,51 (м, 2H), 2,88 (с, 2H), 2,91 (м, 4H), 5,94 (д, J=4,5, 1H), 6,39 (д, J=8, 1H), 7,01 (д, J=7, 1H), 7,19 (м, 1H), 7,30 (м, 2H), 7,44 (т, J=8, 1H), 7,90 (м, 2H).

C-NMR (δ, DMSO-d₆): 33,0, 41,1, 54,0, 61,7, 106,7, 108,0, 126,3, 126,8, 137,3, 137,9, 146,5, 154,3, 159,4, 172,0.

МС(%): 311 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₁₈H₂₂N₄O·1/2H₂O: С 67,69, Н 7,26, N 17,54. Одержано: С 67,96, Н 7,03, N 17,37.

ПРИКЛАД 34

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

Одержували як в Прикладі 13, використовуючи феноцилбромід для алкілювання 6-[4-(піперидин-4-

іл)феніл]піридин-2-іламіну, з 75% виходом, т. пл. 180-200°C гідрохлоридної солі.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,8-2,0 (м, 4H), 2,27 (м, 2H), 2,55 (м, 1H), 3,12 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 4,57 (широкий с, 2H, NH₂), 6,40 (д, J=8, 1H), 7,03 (д, J=7,5, 1H), 7,28 (м, 2H), 7,45 (м, 3H), 7,55 (т, J=7,5, 1H), 7,83 (м, 2H), 8,01 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 33,2, 42,0, 54,6, 64,8, 106,8, 110,6, 126,8, 127,0, 128,1, 128,5, 133,1, 136,1, 137,6, 138,3, 146,7, 155,9, 158,1, 196,7.

МС(%): 372 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₄H₂₅N₃O·2HCl·3/4H₂O: С 62,95, Н 6,27, N 9,18. Одержано: С 63,13, Н 6,38, N 9,07.

ПРИКЛАД 35

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,85 (м, 4H), 2,18 (м, 2H), 2,54 (м, 1H), 3,06 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,6 (широкий с, 2H), 6,40 (д, J=8, 1H), 6,82 (м, 2H), 6,95 (м, 1H), 7,02 (д, J=7,5, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,45 (т, J=8, 1H), 7,82 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 32,9, 42,2, 53,8, 55,91, 55,935, 60,4, 62,8, 106,9, 110,7, 110,8, 112,6, 121,7, 126,9, 127,1, 137,7, 138,3, 146,6, 148,3, 156,1, 158,3.

МС(%): 404 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₅H₂₉N₃O₂·2HCl·7/4H₂O: С 59,11, Н 6,85, N 8,27. Знайдено: С 59,19, Н 6,92, N 8,21.

ПРИКЛАД 36

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,87 (м, 4H), 2,11 (м, 2H), 2,53 (м, 1H), 3,05 (м, 2H), 3,51 (с, 2H), 5,94 (с, 2H), 6,41 (д, J=8, 1H), 6,76 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 7,02 (д, J=7,5, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,46 (т, J=8, 1H), 7,83 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 33,0, 42,2, 53,8, 62,8, 100,9, 106,9, 107,9, 109,8, 110,7, 122,6, 126,9, 127,1, 131,4, 137,7, 138,4, 146,7, 147,6, 156,1, 158,3.

МС(%): 388 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₄H₂₅N₃O₂·3/2H₂O·2HCl: С 59,14, Н 6,20, N 8,62. Одержано: С 59,22, Н 6,32, N 8,53.

ПРИКЛАД 37

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,8-1,9 (м, 4H), 2,11 (м, 2H), 2,49 (м, 1H), 3,02 (м, 2H), 3,56 (с, 2H), 4,6 (широкий с, 2H, NH₂), 6,21 (м, 1H), 6,30 (м, 1H), 6,38 (д, J=8, 1H), 7,00 (д, J=7,5, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,37 (м, 1H), 7,43 (т, J=7,5, 1H), 7,80 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 33,1, 42,1, 53,8, 55,0, 136,8, 128,8, 110,0, 110,6, 126,8, 127,0, 137,6, 138,2, 142,1, 146,7, 151,6, 156,0, 156,2.

МС(%): 334 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 38

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 2,72 (м, 2H), 2,77 (м, 2H), 3,52 (с, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,72 (с, 3H), 3,75 (с, 3H), 3,8 (широкий с, 2H), 6,39 (д, J=8, 1H), 6,43 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 6,98 (д, J=7,5, 1H), 7,3-7,4 (м, 3H), 7,5-7,7 (м, 4H), 7,85 (м, 2H).

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

МС(%): 452 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 39

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

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

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

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 33,1, 41,9, 54,1, 55,4, 107,1, 110,75, 122,2, 126,9, 127,0, 137,6, 138,4, 146,5, 155,9, 157,4, 158,3, 166,6.

МС(%): 351 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 40

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

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

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

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

МС(%): 351 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₀H₂₂N₄S: C 68,54, H 6,33, N 15,99. Одержано: C 68,21, H 6,49, N 15,63.

ПРИКЛАД 41

6-[(N-Піридил)метил]-4-(піперидин-4-іл)фенілпіридин-2-іамін

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

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

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

МС(%): 345 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₂H₂₄N₄·2HCl·7/4H₂O: C 58,86, H 6,62, N 12,48. Одержано: C 58,99, H 6,66, N 12,24.

ПРИКЛАД 42

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

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

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

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

МС(%): 345 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₂H₂₄N₄·3HCl·3/2H₂O: C 54,95, H 6,29, N 11,65. Одержано: C 54,93, H 30 6,51, N 11,31.

ПРИКЛАД 43

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

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

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

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

МС(%): 334 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₀H₂₃N₅·1/2H₂CO₃: C 67,56, H 6,64, N 19,22. Одержано: C 67,48, H 6,89, N 18,91.

ПРИКЛАД 44

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

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

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,74 (м, 4H), 2,07 (м, 2H), 2,5 (м, 1H), 2,97 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 5,94 (широкий с, 2H, NH₂), 6,39 (д, J=8, 1H), 6,90 (широкий с, 1H), 7,00 (д, J=7,4, 1H), 7,27 (м, 2H), 7,42 (т, J=8, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,88 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 32,8, 41,4, 53,3, 54,1, 106,7, 108,0, 126,3, 126,7, 137,3, 137,9, 146,5, 154,3, 159,5.

МС(%): 334 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 45

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

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

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

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

МС(%): 345 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 46

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

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

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

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

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 13,5, 14,0, 14,2, 61,7, 61,8, 106,1, 118,5, 120,5, 126,7, 127,2, 128,6, 129,9, 130,1,

133,7, 138,8, 140,2, 141,3, 151,8, 155,6, 164,1, 166,7.

ІЧ (без розбавника, cm^{-1}): 1727 (C=O).

МС(%): 419 (M+1, 100).

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

До круглодонної колби, ємністю 250мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 4,32г (10,33ммоль) діетил-4-[2-(2,5-диметилпірроліл)-6-піридил]бензиліденмалонату та 100мл етанолу. До розчину при перемішуванні додавали розчин 672мг (10,33ммоль) ціаніду калію в 2,6мо води і реакційну суміш гріли при 60°C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували і заливали розбавленою соляною кислотою, потім поміщали в етилацетат і промивали кислотою та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метиленхлорид/етилацетат, як елюент, з одержанням 3,00г (78%) масла.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 2,21 (с, 6H), 2,96 (м, 2H), 3,71 (с, 3H), 4,355 (т, J=7, 1H), 5,93 (с, 2H), 7,17 (д, J=8, 1H), 7,47 (м, 2H), 7,74 (д, J=8, 1H), 7,89 (т, J=8, 1H), 8,09 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 13,5, 32,9, 39,7, 52,4, 107,1, 118,4, 113,75, 120,3, 127,8, 128,6, 135,4, 138,8, 151,8, 155,8, 169,5.

ІЧ (без розбавника, cm^{-1}): 2244 (CN), 1739 (C=O).

МС(%): 374 (M+1, 100).

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

До круглодонної колби, ємністю 125мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 2,84г (7,61ммоль) етил-3-[2-(2,5-диметилпірроліл)-6-піридил]феніл-3-ціанопропіонату, 50мл етанолу та 1мл концентрованої соляної кислоти. При нагріванні розчину додавали 700мг 10% паладію-на вуглеці та 2,4г (38,07ммоль) форміату амонію і реакційну суміш гріли при 80°C протягом 4,75 годин і з інтервалом 1 годину вводили додаткову кількість каталізатора та форміату амонію. Реакційну суміш охолоджували та фільтрували через Celite, фільтрат випарювали. Залишок поміщали в етилацетат, промивали водним розчином гідроксиду натрію, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок поміщали в 50мл сухого толуолу, обробляли 5мл триетиламіну та гріли при кипінні протягом 1 години. Реакційну суміш потім охолоджували, промивали розбавленою водною соляною кислотою та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію та випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи, метиленхлорид/метанол, як елюент, з одержанням 204,5мг (8,1%) масла.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 2,21 (с, 6H), 2,64 (AB, J=8,5, 17, Dn=94, 2H), 3,43 (дд, J=7,9, 1H), 3,73 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 5,92 (с, 2H), 7,02 (шс, 1H), 7,13 (д, J=8, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,72 (д, J=8, 1H), 7,86 (т, J=8, 1H), 8,04 (м, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$ (δ , CDCl_3): 13,5, 38,0, 40,0, 49,5, 107,0, 118,2, 119,9, 127,2, 127,4, 128,7, 137,3, 138,7, 143,5, 151,7, 156,3, 177,8.

ІЧ (без розбавника, cm^{-1}): 1708 та 1685 (C=O).

МС(%): 332 (M+1, 100).

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

До круглодонної колби, ємністю 125мл, обладнаної зворотнім холодильником та отвором для N_2 , додавали 230мг (1,73ммоль) алюмінійхлориду та 8мл сухого тетрагідрофурану. Розчин охолоджували до 0°C та додавали 4,04мг (4,04ммоль) 1,0М розчину літійалюмінійгідриду в тетрагідрофурани. Реакційну суміш перемішували 20 хвилин при кімнатній температурі і охолоджували до -70°C. Реакційну суміш обробляли розчином 191мг (0,577ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-[4-(пірролідін-3-іл)феніл]піридину в 2мл сухого тетрагідрофурану і перемішували 1 годину при -70°C і 14 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш обережно заливали розбавленою водною соляною кислотою, потім поміщали в метиленхлорид та водний розчин гідроксиду натрію і об'єднаний органічний шар промивали водою, висушували над сульфатом натрію та випарювали з одержанням 145мг (79%) масла.

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

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

МС(%): 318 (M+1, 100).

Е. 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-[N-(2-фурил)метил]-4-(пірролідін-3-іл)феніл]піридин

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

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

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

МС(%): 398 (M+1, 100).

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

Одержували як в Прикладі 11D з 77% виходом, т. пл. 60-70°C гідрохлоридної солі.

$^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3): 1,90 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,51 (т, J=9, 1H), 2,70 (м, 1H), 2,93 (м, 1H), 3,13 (т, J=9, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,69 (Abq, J=14, Dn=21, 2H), 4,55 (шс, 2H, NH_2), 6,19 (д, J=3, 1H), 6,30 (дд, J=2,3, 1H), 6,40 (д, J=8, 1H), 7,02 (д, J=7, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,36 (м, 1H), 7,45 (т, J=8, 1H), 7,81 (м, 2H).

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

МС(%): 320 (M+1, 100).

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

ПРИКЛАД 47

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

Одержували як у Прикладі 46, використовуючи ізобутиральдегід, з 73% виходом на кінцевій стадії деблокування, одержуючи продукт у вигляді твердої речовини, т. пл. 55-70°C.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 0,93 (д, J=6,5, 6H), 1,76 (м, 1H), 1,87 (м, 1H), 2,2-2,4 (м, 3H), 2,49 (дд, J=8,9, 1H), 2,64 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,98 (т, J=9, 1H), 3,37 (г, J=7, 1H), 4,56 (шс, 2H, NH₂), 6,40 (д, J=8, 1H), 7,03 (д, J=7,5, 1H), 7,32 (м, 2H), 7,45 (т, J=8, 1H), 7,81 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 21,0, 27,4, 33,2, 43,0, 54,9, 62,4, 64,9, 106,8, 110,7, 126,8, 127,5, 137,5, 138,3, 146,4, 156,0, 158,2.

МС(%): 296 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₁₉H₂₅N₃·2HCl·2H₂O: С 56,43, Н 7,73, N 10,39. Одержано: С 56,13, Н 7,52, N 10,40.

ПРИКЛАД 48

8-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)феніл]-3-ізобутил-3-аза-біцикло[3.2.1]октан-8-ол

А. 8-[4-(6-(2,5-Диметилпірроліл)-піридин-2-іл)феніл]-3-бензил-3-аза-біцикло[3.2.1]октан-8-ол

До 3-горлої круглодонної колби, ємністю 125мл, обладнаної отвором для N₂, додавали 1,86г (5,70ммоль) 6-бромо-2-(2,5-диметилпірроліл)піридину та 40мл сухого тетрагідрофурану. Розчин охолоджували до -60°C та додавали по краплям 2,73мл (6,84ммоль) 2,5М розчину бутиллітію в гексані, і розчин перемішували 10 хвилин при -60°C. Потім додавали по краплям розчин 1,47г (6,84ммоль) 3-феніл-3-аза-біцикло[3.2.1]октан-8-ону в 15мл сухого тетрагідрофурану, і реакційну суміш перемішували при -60°C протягом 10 хвилин, потім при кімнатній температурі на протязі 3 годин. Реакційну суміш водним розчином хлориду амонію і поміщали в етилацетат. Органічний шар відокремлювали і промивали більш водним розчином хлориду амонію та соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і випарювали. Залишок хроматографували на силікагелі, використовуючи метанол і метиленхлорид з одержанням 413мг (16%) масла жовтого кольору, яке тверділо, т. пл. 58-68°C.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,45 (м, 2H), 1,84 (м, 2H), 2,22 (с, 6H), 2,46 (шс, 2H), 2,66 (м, 2H), 2,92 (м, 2H), 3,64 (с, 2H), 5,94 (с, 2H), 7,14 (д, J=8, 1H), 7,2-7,4 (м, 5H), 7,959 (м, 2H), 7,74 (д, J=8, 1H), 7,865 (т, J=8, 1H), 8,065 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 13,5, 25,5, 41,8, 54,0, 61,8, 78,9, 107,0, 118,3, 120,0, 125,9, 126,8, 127,1, 128,2, 128,7, 137,6, 138,6, 151,7, 156,4.

МС(%): 464 (M+1, 100).

В. 8-[4-(6-(2,5-Диметилпірроліл)-піридин-2-іл)феніл]-3-аза-біцикло[3.2.1]октан-8-ол

Одержували як у Прикладі 13С з 73% виходом у вигляді твердої речовини, т. пл. 185-190°C.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,52 (м, 4H), 2,19 (с, 6H), 2,35 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 3,48 (м, 2H), 5,91 (с, 2H), 7,12 (д, J=8, 1H), 7,55 (м, 2H), 7,72 (д, J=8, 1H), 7,85 (т, J=8, 1H), 8,04 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 13,5, 24,7, 42,0, 47,1, 78,9, 107,0, 118,3, 119,9, 125,6, 127,1, 128,6, 137,5, 138,6, 147,1, 151,7, 156,4.

МС(%): 374 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₄H₂₇N₃·1/4(C₄H₈O₃): С 75,92, Н 7,39, N 10,62. Одержано: С 76,13, Н 7,37, N 10,33.

С. 8-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)феніл]-3-аза-біцикло[3.2.1]октан-8-ол

Одержували як у Прикладі 11D з 84% виходом у вигляді твердої речовини, т. пл. 108-120°C.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,46 (м, 4H), 2,29 (м, 2H), 2,47 (м, 2H), 3,39 (м, 2H), 4,635 (шс, 2H, NH₂), 6,365 (д, J=8, 1H), 6,94 (д, J=7,5, 1H), 7,41 (т, J=8, 1H), 7,44 (м, 2H), 7,75 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 24,4, 41,5, 46,7, 78,3, 107,3, 110,8, 125,3, 125,5, 126,9, 138,4, 138,6, 145,8, 155,6, 158,4.

МС(%): 296 (M+1, 100).

HRMS Розраховано для C₁₈H₂₁N₃O: 286,1763. Одержано: 286,1776.

Д. 8-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)феніл]-3-ізобутил-3-аза-біцикло[3.2.1]октан-8-ол

Одержували як у Прикладі 47 з 27% виходом у вигляді твердої речовини, т. пл. 167-200°C.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 0,90 (д, J=6, 6H), 1,39 (м, 2H), 1,8 (широкий м, 3H), 2,2 (широкий м, 2H), 2,425 (шс, 2H), 2,64 (м, 2H), 2,83 (м, 2H), 4,51 (шс, 2H, NH₂), 6,42 (д, J=8, 1H), 7,04 (д, J=7,5, 1H), 7,465 (т, J=8, 1H), 7,52 (м, 2H), 7,86 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 20,8, 25,15, 25,6, 41,5, 54,4, 65,6, 78,45, 107,4, 111,1, 125,6, 127,0, 138,6, 138,8, 155,7, 158,4.

МС(%): 352 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₂H₂₉N₃O·2HCl·H₂O: С 57,64, Н 7,26, N 9,17. Одержано: С 57,60, Н 7,34, N 8,84.

ПРИКЛАД 49

8-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)феніл]-3-фуран-2-ілметил-3-аза-біцикло[3.2.1]октан-8-ол

Одержували як у Прикладі 48, використовуючи фурфурол, з 33% виходом на кінцевій стадії деблокування з одержанням продукту у вигляді твердої речовини, т. пл. 187-202°C.

¹H-NMR (δ, CDCl₃): 1,41 (м, 2H), 1,78 (м, 2H), 2,435 (м, 2H), 2,65 (м, 2H), 3,00 (м, 2H), 3,68 (с, 2H), 4,52 (шс, 2H, NH₂), 6,24 (д, J=3, 1H), 6,32 (м, J=2,3, 1H), 6,415 (д, J=8, 1H), 7,03 (д, J=7,5, 1H), 7,37 (д, J=2, 1H), 7,46 (т, J=8, 1H), 7,50 (м, 2H), 7,84 (м, 2H).

¹³C-NMR (δ, CDCl₃): 25,1, 41,5, 53,6, 53,8, 78,5, 107,3, 108,6, 110,1, 111,0, 125,6, 127,0, 138,4, 139,0, 141,9, 145,1, 155,6, 158,3.

МС(%): 376 (M+1, 100).

Аналіз. Розраховано для C₂₃H₂₅N₃O₂·2HCl·H₂O: С 59,23, Н 6,27, N 9,01. Одержано: С 59,17, Н 6,50, N 8,71.

ПРИКЛАД 50

8-[4-(6-Амінопіридин-2-іл)феніл]-3-бензил-3-аза-біцикло[3.2.1]октан-8-ол

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

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

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

МС(%): 386 ($M+1$, 100).

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