

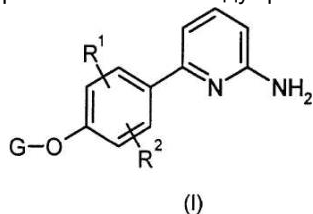
Даний винахід стосується певних 2-аміно-6-(2-заміщених-4-фенокси)-заміщених-піридинів, які проявляють активність інгібіторів окису азоту синтази (NOS), фармацевтичних композицій, що їх містять та їх використання в лікуванні та попередженні розладів центральної нервової системи, запальних захворювань, 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 окис азоту (NO) у відповідь на різні подразнювачі. Вважається, що надлишок утворення окис 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 викликану артриту шляхом селективного інгібування I-NOS доповідалось в Eur. J. Pharmacol., 273, p. 15-24 (1995).

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

Інші NOS інгібітори і їх корисність в якості фармацевтичних агентів при лікуванні CNS та інших захворювань описуються в United States Provisional Application 60/032793, опублікованого 6 грудня, 1996, і United States Provisional Application 60/014343, опублікованого 29 березня, 1996.

Короткий зміст винаходу Цей винахід стосується сполуки формули



де R^1 та R^2 вибрані, незалежно, з водню, галогену, гідрокси, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_7) алкілу, (C_2-C_6) алкенілу і (C_2-C_{10}) алкоксиалкіл; і

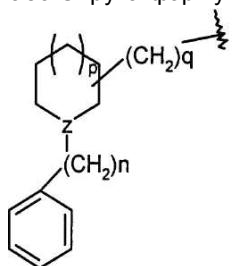
G вибирають з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси- (C_1-C_3) алкілу, амінокарбоніл- (C_1-C_3) алкілу, (C_1-C_3) алкіламінокарбоніл- (C_1-C_3) алкілу, ди- $[(C_1-C_3)$ алкіл]амінокарбоніл- (C_1-C_3) алкілу і $N(R^3)(R^4)(C_0-C_4)$ алкілу, де R^3 та R^4 вибрані незалежно з водню, (C_1-C_7) алкілу, тетрагідронафталіну 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_7) алкіл та згаданий тетрагідронафталін 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, нітро, гідрокси, ціано, аміно, (C_1-C_4) алкокси і (C_1-C_4) алкіламіно;

або R^3 та R^4 утворюють, разом з азотом, до якого вони приєднані, піперазинове, піперидинове, азетидинове або піролідинове кільце або азабіциклічне кільце, що містить від 6 до 14 членів у кільці, в якому від 1 до 3 атомів азоту, від нуля до двох атомів кисню, а решта - атоми вуглецю,

і де згадані піперазинове, піперидинове, азетидинове або піролідинове кільця необов'язково можуть бути заміщені одним або більшою кількістю замісників, переважно від нуля до двох замісників, які незалежно вибрані з (C_1-C_6) алкілу, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, ди- (C_1-C_6) алкіл]аміно, фенілу, заміщеного 5-6 замісниками, гетероциклічних кілець, 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 ;

і де згадані піперазинове, піперидинове, азетидинове або піролідинове кільця і згадана азабіциклічна система може бути заміщені $-(C_0-C_4)$ алкіл-О- (де кисень згаданий в $-(C_0-C_4)$ алкіл-О- є атомом кисню зображеним в структурній формілі I), атомом азоту групу NR^3R^4 циклу або будь яким іншим атомом такого циклу з будь якої придатного боку;

або G група формули A



(A)

в якій Z азот або СН, η дорівнює нулю, одиниці, двом або трьом і ρ дорівнює нулю, одиниці або двом;
і в якій 2-амінопіперидинове кільце зображене в структурі I може бути обов'язково заміщене наступними структурами



та фармацевтично прийнятних солей цих сполук.

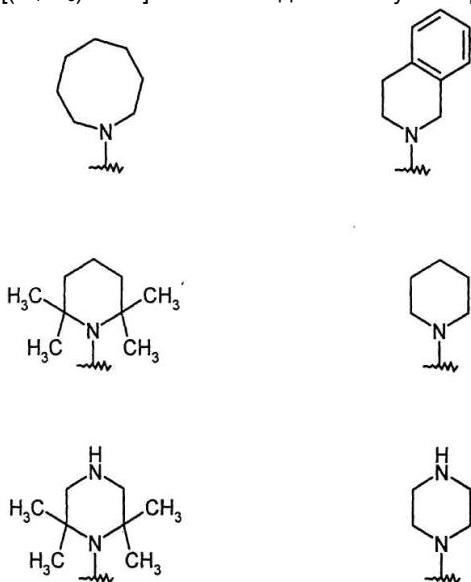
Даний винахід також стосується фармацевтично прийнятних адитивних солей кислот вказаних сполук формули I. Кислотами, які використовуються для одержання фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот вищезгаданих основних сполук даного винаходу, є такі, що утворюють нетоксичні солі приєднання, тобто, солі, які містять фармакологічно прийнятні аніони, такі як гідрохлоридні, гідробромідні, гідройодидні, нітратні, сульфатні, тартратні, бітартратні, сукцинатні, малеатні, фумаратні, глюконатні, сахаратні, бензоатні, метансульфонатні, етансульфонатні, бензолсульфонатні, р-толуолсульфонатні та памоатні (наприклад, 1,1-метилен-біс-(2-гідрокси-3-нафтоат)) солі.

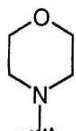
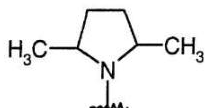
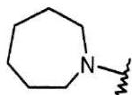
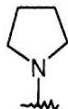
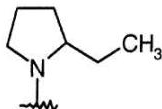
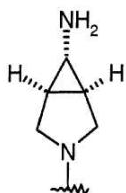
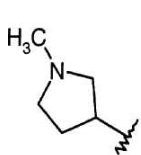
Термін "алкіл", що використовується тут, якщо не вказано інакше, включає насичені моновалентні вуглеводневі радикали, які мають лінійний, розгалужений або циклічний ланцюги або їх комбінацію.

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

Термін "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 G - N(R³)(R⁴)(C₀-C₄)алкіл і NR³R⁴ є аміно, диметиламіно, метилбензиламіно, (C₁-C₄)алкіламіно, ди[(C₁-C₃)алкіл]аміно або одна з наступних груп:





Іншими переважними сполуками даного винаходу є сполуки формули I в яких R^2 водень і R^1 (C_1-C_3)алкокси і розташовані в орто положенні відносно піридинового кільця формули I.

Інше втілення цього винаходу стосується сполук формули I, в яких G являє собою групу формули A, як зазначено вище, в якій Z є азотом.

Інше втілення цього винаходу стосується сполук формули I, R^1 і R^2 незалежно вибирають з (C_1-C_2)алкокси.

Інше втілення цього винаходу стосується сполук формули I, в яких G являє собою групу формули A, як зазначено вище, в якій Z є азотом, кожний p і n дорівнює одиниці і q дорівнює двом.

Інше втілення цього винаходу стосується сполук формули I, в яких присутнє 2-амінопіридинове кільце, зображене в формулі I.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування або попередження станів, вибраних з групи: мігрень, запальовальні захворювання (наприклад, астма, псоріаз, екзема, артритів), удар, гострий та хронічний біль, гіповолемічний шок, травматичний шок, реперфузивна травма, хвороба Крона, виразковий коліт, септичний шок, мультисклероз, недоумство, пов'язане зі СНІД, 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, запальовальні 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, запальовальних захворювань (наприклад, астми, псоріазу, екземи, артритів), удару, гострого та хронічного болю, гіповолемічного шоку, травматичного шоку, реперфузивної травми, хвороби Крона, виразкового коліту, септичного шоку, мультисклерозу, недоумства, пов'язаного зі СНІД, 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, запальовальних 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 окис 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, запальовальні захворювання (наприклад, астма, псоріазу, екземи, артритів), удар,

гострий та хронічний біль, гіповолемічний шок, травматичний шок, реперфузивна травма, хвороба Крона, виразковий коліт, септичний шок, мультисклероз, недоумство, пов'язане зі СНІД, 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, запальовальні захворювання внутрішніх органів, остеоартрит, ревматоїдний артрит, овуляція, дилатаційна кардіоміопатія, гостре ушкодження спинного мозку, хвороба Хантингтона, глаукома, дегенерація сітківки, діабетична нейропатія, діабетична нефропатія та рак у свавця, 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, запальовальних захворювань (наприклад, астми, псоріазу, екземи, артритів), удару, гострого та хронічного болю, гіповолемічного шоку, травматичного шоку, реперфузивної травми, хвороби Крона, виразкового коліту, септичного шоку, мультисклерозу, недоумства, пов'язаного зі СНІД, 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-викликаного толерантності та синдрому відміни, запальовальних 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 свавця, у тому числі людини, який полягає в призначенні згаданому свавцю 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.

Даний винахід стосується сполук формули:

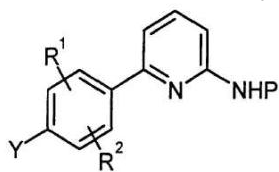


VIIA

в яких R^1 , R^2 і G такі як зазначено вище для сполук формули I і P являє собою азотзахисну групу, таку як, тритіл, ацетил, бензоіл, триметилацетил, t-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або іншу прийнятну азотзахисну групу, і в яких P може утворювати кільце з захищаним азотом, і в яких, у випадку вищезображеної формули I водень відсутній і його місце займає ця група приєднана до азоту.

Ці сполуки використовуються в якості проміжних в синтезі фармацевтично активних сполук формули I.

Цей винахід також стосується сполук формули:



в яких R^1 , R^2 і P такі як зазначено вище і Y фтор або бензилокси. Ці сполуки використовуються в якості проміжних в синтезі фармацевтично активних сполук формули I.

Детальний опис винаходу

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.

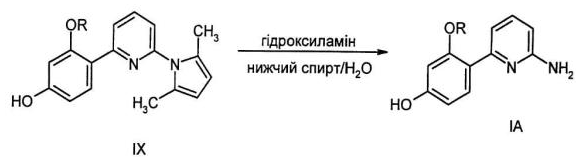
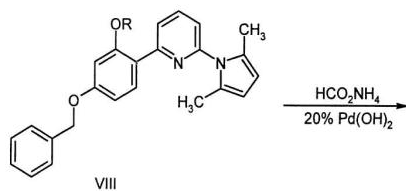
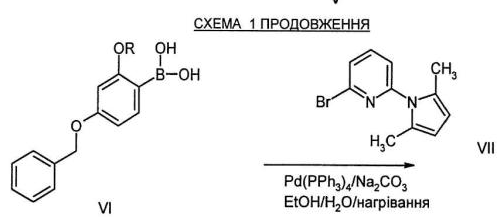
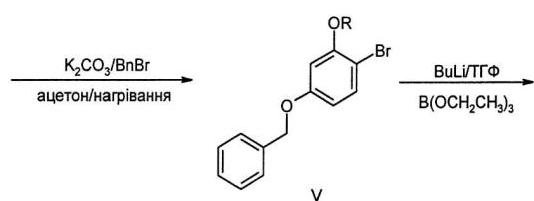
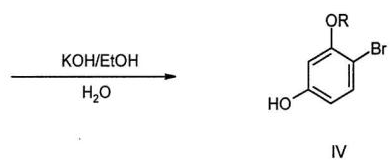
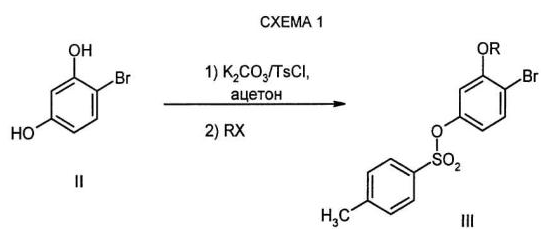


СХЕМА 2

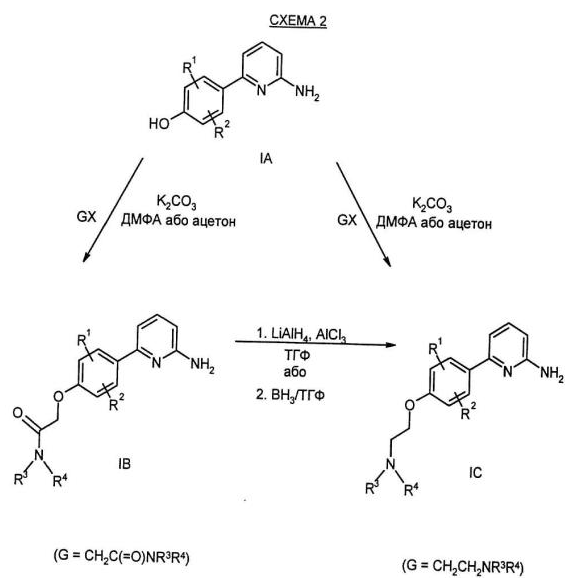


СХЕМА 3

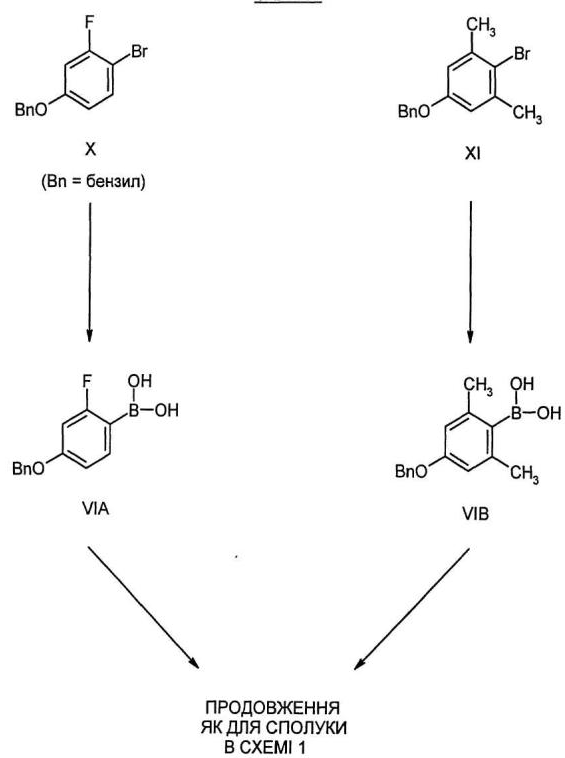


СХЕМА 4

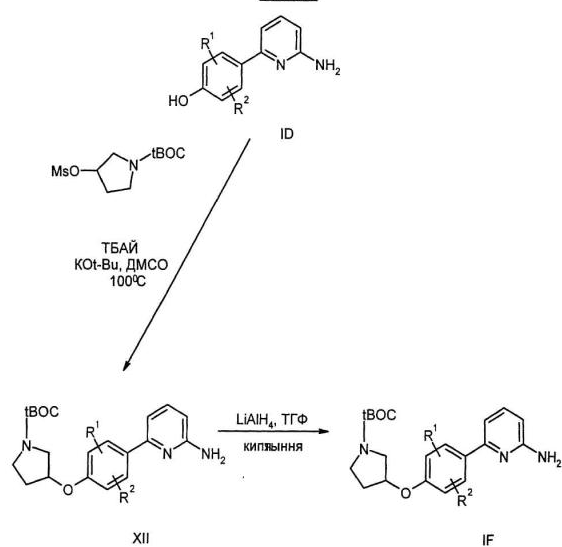


СХЕМА 5

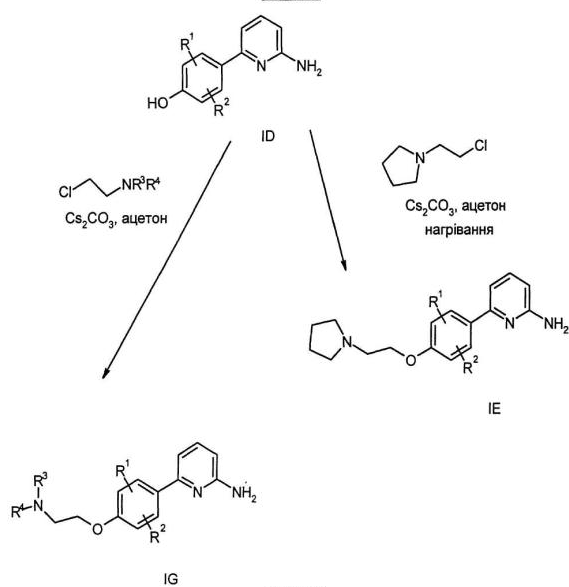
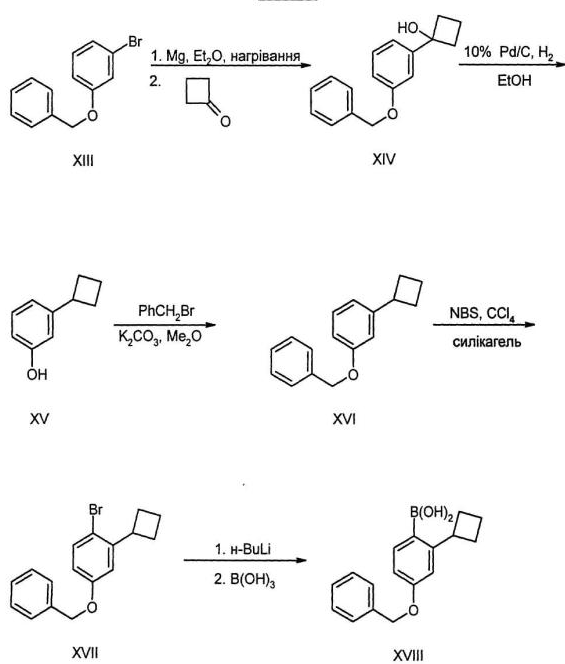


СХЕМА 6



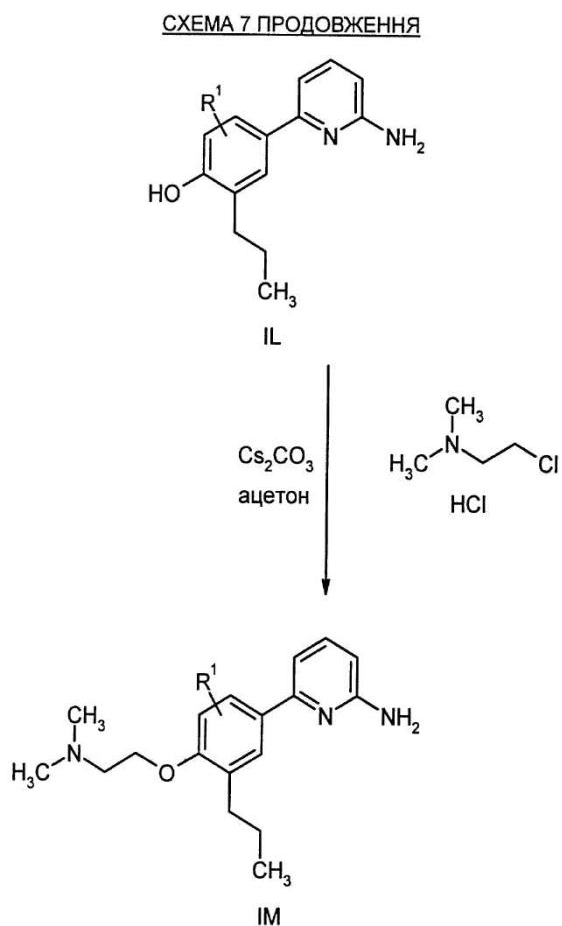
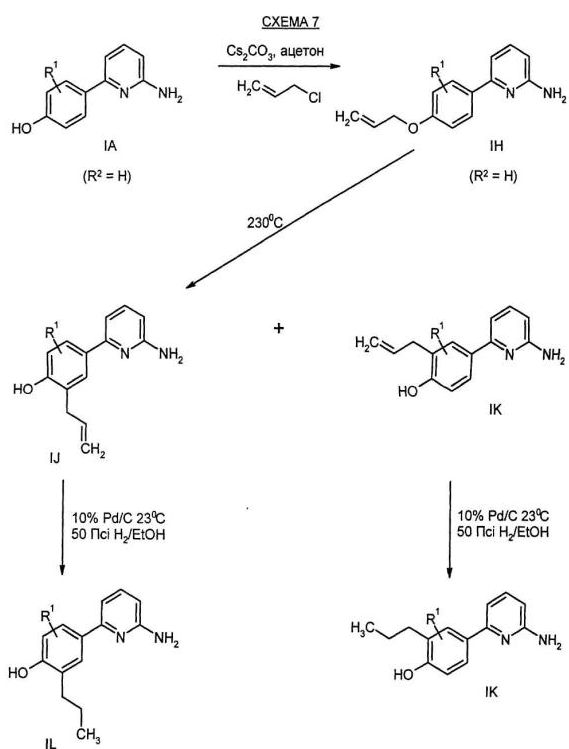


СХЕМА 8

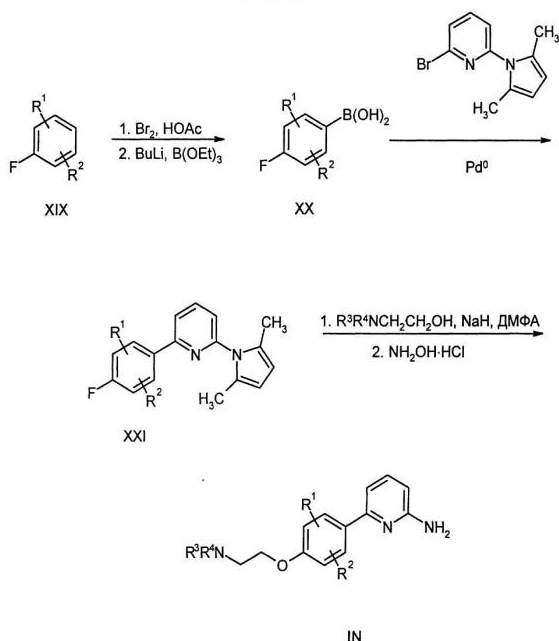


СХЕМА 9

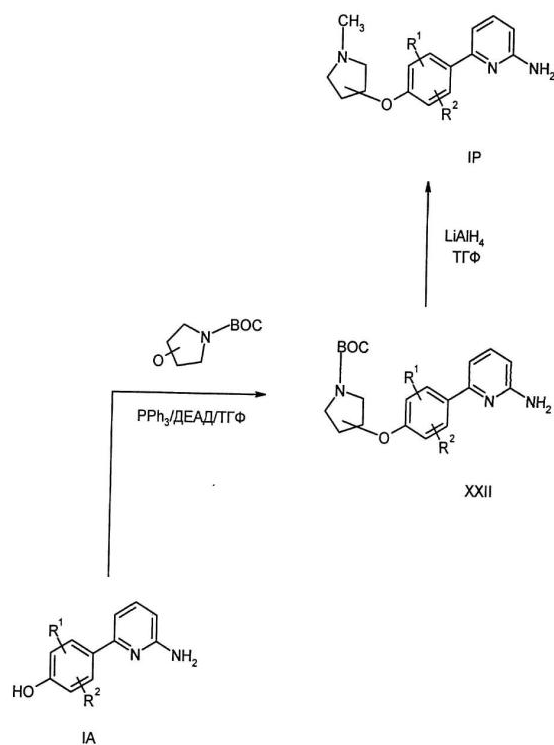


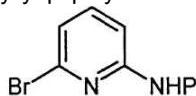
Схема 1 ілюструє методи одержання сполук формули I, в яких G - водень, R¹ являє собою -OR, в яких R - (C₁-C₆)алкіл і R² - водень. Ці сполуки зазначені в Схемі 1 як сполуки формули "IA".

Коментарії до Схеми 1, сполуку формули II піддавали взаємодії з надлишком карбонату калію і одним еквівалентом тозилхлориду в ацетоні, при температурі від приблизно 0°C до приблизно 80°C, переважно при кип'ятінні реакційної суміші із зворотнім холодильником. Сполука формули RX, в яких R - (C₁-C₆)алкіл і X - йод, хлор і бром додавали до реакційної суміші і реакційну суміш піддавали взаємодії при температурі, що лежить в інтервалі від приблизно 0°C до приблизно 80°C, переважно при кип'ятінні реакційної суміші із зворотнім холодильником. В результаті реакції одержували сполуку формули III. Сполуку формули III перетворювали в відповідну сполуку формули IV взаємодією першої з гідроксидом калію в етанолі, використовуючи воду в якості розчинника. Ця реакція може здійснюватись при температурі від приблизно кімнатної температури до приблизно температури кипіння реакційної суміші. Переважно, реакційну суміш нагрівають із зворотнім холодильником і проводять реакцію при цій температурі.

Сполука формули IV реагує з карбонатом калію і бензилбромідом в ацетоні, при температурі від приблизно кімнатної до приблизно 80°C, приводячи до відповідної сполуки формули V. Переважно реакцію проводять при кип'ятінні із зворотнім холодильником. Реакцією одержаної сполуки формули V з бутиллітієм в тетрагідрофурані (ТГФ) при температурі -78°C, з послідовним додаванням тріетилборату і поступовим нагріванням реакційної суміші до кімнатної температури одержували відповідне похідне фенілборної кислоти

формули VI.

Взаємодією похідного фенілборної кислоти формули VI з 2-бром-6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридином (VII), карбонатом натрію і тетракіс(трифенілфосфін)-паладієм(0) і етанол/вода або ТГФ/вода при температурі від приблизно кімнатної до приблизно температурі кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником, переважно при температурі кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником, одержували відповідну сполуку формули VIII. Альтернативно, реагент формули VII може бути заміщений іншою сполукою формули:

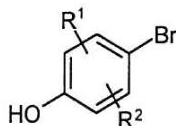


VIIA

в якій Р - азотзахищаєма група, така як, трітил, бензил, триметилацетил, t-бутоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл, трихлоретилоксикарбоніл або інша придатна азотзахищаєма група і де водень зв'язаний з захищеним азотом відсутній, коли Р захисна група, що утворює кільце з в яке входить захищаємий азот, як у випадку коли Р=2,5 - диметилпірол. Такі захисні групи добре відомі для спеціалістів в цій галузі. Вище згадані сполуки формули VIIA доступні з комерційних джерел, описуються в науковій літературі або легко можуть бути одержані за добре відомими методами з добре відомих реагентів.

Бензилзаміщене похідне може бути видалене з сполуки формули VIII взаємодією такої сполуки з форміатом амонію в воді або нижчому спирті, або в суміші одного або більшої кількості таких розчинників, при температурі від приблизно кімнатної до температури кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником. Цю реакцію, переважно проводять при кип'ятінні реакційної суміші із зворотнім холодильником в присутності 20% гідроксиду паладію на вуглецї. Одержану сполуку формули X перетворюють в бажану сполуку формули IA взаємодією першої з гідроксиламіном в розчиннику вибраному з групи: вода, нижчий спирт і суміш цих розчинників, при температурі від приблизно кімнатної до приблизно температури кипіння розчинника, переважно при температурі кипіння.

Послідовність реакцій описаних в Схемі 1 може бути використана для одержання сполук формули I, в яких R¹ і R² інші ніж ті, що зазначені вище або зображені в схемі. Це також може бути виконано з використанням сполук формули:



IV'

в якості вихідної сполуки і використанням ряду реакцій, що описані вище, і представлені в Схемі 1 наступною послідовністю: IV→V→VI→VII→VIII→IX→IA.

Схема 2 ілюструє методи одержання сполук формули I, в яких G - водень у відповідних сполуках формули I, в яких G інший ніж водень.

Коментарі до Схеми 2, сполуку формули IA можуть бути перетворені у відповідні сполуки формули 1C реакцією її із сполукою формули GX, в якій X - йод, хлор або бром і G-CH₂CH₂NR³R⁴ і карбонаті калію в диметилформаміді (ДМФА) або ацетоні, при температурі від приблизно кімнатної до приблизно температури кипіння реакційної суміші, переважно при температурі кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником. Сполуки формули IC також можуть бути одержані, як показано в Схемі 2, одержанням спочатку відповідної сполуки формули IB і потім перетворення її, при бажанні, у відповідну сполуку формули IC. Сполуки формули IB можуть також бути одержані взаємодією відповідних сполук формули IA з сполукою формули GX, в якій X такий як зазначено вище і G-CH₂C(=O)NR³R⁴ і карбонату калію в ДМФА або ацетоні, при температурі від приблизно кімнатної до приблизно температури кипіння із зворотнім холодильником реакційної суміші. Цю реакцію переважно проводять при температурі кипіння реакційної суміші з зворотнім холодильником.

Одержані сполуки формули IB можуть бути перетворені у відповідні сполуки формули IC взаємодією перших з гідридом літію і хлоридом алюмінію в ТГФ або бораном в ТГФ. В якості іншого алюмогідридного відновлюючого агенту може бути використаний дізобутілалюмінійгідрид. Також може бути використаний диборан. Ця реакція зазвичай проводиться при температурі, що лежить в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником, і переважно реакцію проводять при температурі кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником. Інші придатні розчинники включають різноманітні органічні естери, такі як, етиловий ефір, діоксан і тім. ТГФ є найбільш переважним розчинником.

Схема 3 ілюструє, як можуть бути одержані деякі сполуки формули I, що мають різноманітні замісники R¹ і R², що зображені на стадіях в Схемі 1. Такі сполуки одержуються за методиками, що зображені на Схемі 1, за винятком, коли процес в Схемі 1 включається в синтез сполуки формули VI, як це зображено на Схемі 3. Особливо, коли R² - водень і R¹ - фтор в орто положенні, сполука формули X перетворюється у відповідне похідне фенілборної кислоти за методикою подібною до методики перетворення сполуки формули V в сполуку формули VI показаною в Схемі 1. Одержували похідне фенілборної кислоти, зазначене в Схемі 3, в якості сполуки VIA. Найпростіше, як показано в Схемі 3, сполуки формули I, в яких R¹ і R² обидва метили і обидва розташовані в орто положенні відносно піридинового кільця одержувати перетворенням сполуки формули XI, як показано в Схемі 3, у відповідне похідне фенілборної кислоти, позначене як сполука VIB, за методикою подібною до методики перетворення сполуки формули V в сполуку формули VI показаною в Схемі 1. Сполуки формули VIA і VIB можуть бути перетворені у бажані відповідні сполуки формули I використовуючи методики подібні до показаних в Схемі 1.

Схема 4 розкриває методи одержання сполук формули I, в яких G-NR³R⁴ і NR³R⁴ утворює M-метилпіролін-2-іл кільце. Сполуки формули I, в яких G-NR³R⁴ і NR³R⁴ утворюють інше азотовмісні цикли можуть бути

одержані за аналогічних умов.

Пояснення до Схеми 4, сполуку формули ID піддають взаємодії з трет-бутиловим естером 3-метансульфонілоксипіролідін-1-карбонової кислоти з утворенням сполуки формули XII. Інші азотзахисні групи, такі як, $-C(=O)OCH_2C_6H_5$ і $COOR$ (де R - бензил, феніл, t-бутил або проста група) можуть бути використані для захисту азоту піролідину. Також, мезилатна захисна група може бути замінена іншою прийнятною захисною групою. Переважно, до реакційної суміші додають каталітичну кількість тетрабутиламоній йодиду (ТБАЙ). Цю реакцію алкілювання зазвичай проводять в присутності алкоксиду лужного металу, переважно, трет-бутоксиду калію, в висококиплячому полярному органічному розчиннику, такому як, диметисульфоксид (ДМСО) або ДМФА, переважно ДМСО. Температура реакції лежить в інтервалі від приблизно 50°C до приблизно 100°C, і переважно, приблизно 100°C.

Відновленням сполуки формули XII одержували сполуки формули IF. Це відновлення переважно здійснюють використовуючи літійалюмогідрид в якості відновлюючого агенту і в тетрагідрофурані або іншому органічному етері (наприклад, етиловому ефірі або глімі), що використовують в якості розчинника. В якості іншого алюмогідридного відновлюючого агенту може бути використаний дізобутилалюмінійгідрид. Також може бути використаний диборан. Ця реакція зазвичай проводиться при температурі, що лежить в інтервалі від кімнатної температури до температури кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником, переважно, реакцію проводять при температурі кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником.

Як показано в Схемі 5, алкілюванням сполуки формули ID 1-(2-хлоретил)піролідинном одержували сполуку формули IE. Цю реакцію зазвичай проводять в присутності основи, такої як, карбонат цезію, карбонат калію або карбонат натрію, переважно, карбонат цезію, в розчиннику, такому як, ацетон, ДМСО або ацетонітрил, переважно, ацетоні, при температурі від приблизно кімнатної до температури кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником, переважно, при температурі кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником.

Сполуки формули I, в яких NR^3R^4 не утворюють кільця, можуть бути одержані за методом показаним на Схемі 5 і описаним вище для одержання сполук формули IE. Структурна формула IG, зображена на Схемі 5, включає такі сполуки.

Схема 6 розкриває метод одержання похідних фенілборної кислоти використовуючи синтез описаний вище в Схемах 1 і 3, в яких фенільне кільце фенілборної кислоти містить циклоалкільний замісник. Такі похідні можуть бути використані в процесах вказаних в Схемах 1 і 3 призначених для одержання сполук формули I, в яких один або обидва R^1 і R^2 циклоалкільні групи.

Коментарі до Схеми 6, сполуку формули XIII кип'ятили із зворотнім холодильником в присутності металічного магнію в ТГФ або етиловому ефірі протягом 8 годин, після чого до реакційної суміші додавали циклобутанон. Ця реакція приводила до одержання сполуки формули XIV. Відновлення сполуки формули XIV проводили, наприклад, воднем в присутності 10% паладію на вуглеці, в нижчому спирті, такому як, етанол, приблизно при кімнатній температурі, одержуючи відповідну сполуку формули XV.

Взаємодію сполуки формули XV з бензилбромідом проводили в присутності основи, такої як, карбонат калі, натрію або цезію, в розчиннику, такому як, ацетон, дихлоретан, хлороформ або метиленхлорид, приблизно при температурі від кімнатної до температури кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником, переважно, при температурі кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником, одержуючи відповідну сполуку формули XVI.

Сполука формули XVI одержана за вище показаною методикою бромували використовуючи N-бромсукцинамід (NBS) і силікагель в хлорованому вуглеводневому розчиннику, такому як, тетрахлорид вуглецю, метиленхлорид або хлороформ. Цю реакцію зазвичай проводять при кімнатній температурі. Сполука формули XVII одержана в цій реакції може бути перетворена в похідне фенілборної кислоти формули XVIII за наступною методикою. По перше, сполуку формули XVII в розчиннику, такому як, ТГФ, охолоджували до температури від приблизно -78°C до приблизно -70°C, після чого додавали n-бутиллітій. Після перемішування реакційної суміші протягом 1 години, до реакційної суміші додавали триетилборат і реакційну суміш перемішували ще 1-3 години. Похідне фенілборної кислоти може бути виділене за методиками добре відомими для спеціаліста в цій галузі (наприклад, погасити амоній хлоридом, додати води і потім концентрований розчин хлорводневої кислоти і надалі екстрагували розчин етилацетатом).

Схема 7 показує процес одержання сполук формули I, в яких G алкеніл, а також сполук формули I, в яких G - водень і R^2 -алкіл або алкенільна група.

Коментарі до Схеми 7, сполуку формули IA перетворюється у відповідну сполуку, що має формулу IH використовуючи реакцію алкілювання, аналогічну до тої, що використовувалась при перетворенні сполуки формули ID в сполуку формули IG показаною в Схемі 5. Нагріванням одержаної сполуки формули IH при температурі 230°C одержували відповідні сполуки формули U і IK. Гідруванням сполук формули IJ і IK, використовуючи методи добре відомі для спеціалістів в цій галузі (наприклад, використовуючи водень в етанолі при тиску 50 псі в присутності 10% паладію на вуглеці при кімнатній температурі) одержували відповідні алкільні похідні, відповідно, формули IL і IM. Алкілюванням сполук формули IL і IM (в яких G - водень), використовуючи методи алкілювання описані в Схемах 2, 4 і 5 і придатні алкілюючи агенти, одержували відповідні бажані сполуки, в яких G інший ніж водень.

Схема 8 розкриває альтернативний метод одержання сполук формули I, в яких G $-NR^3R^4(C_6H_4)$ алкіл.

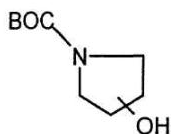
Коментарі до Схеми 8, сполуку формули XIX піддавали взаємодії з бромом в оцтовій кислоті при температурі від приблизно 0°C до приблизно 60°C, переважно, при кімнатній температурі. Продукт цієї реакції, відповідну сполуку, що має бром замісник в пара положенні до фтор замісника, може бути перетворена у відповідне похідне борної кислоти формули XX, як описано вище при синтезі сполук формули VI (в Схемі 1) і формули XVIII (в Схемі 6).

На додаток вводили 2,5-диметилпіролілну захисну групу, як описано вище, для синтезу сполук формули VIII (в Схемі 1), одержуючи відповідну сполуку XXI. Сполука формули XXI піддавали взаємодії з сполукою формули R^3R^4NOH і гідридом лужного металу, переважно, гідридом натрію, в полярному органічному розчиннику, такому як, ДМФА або ДМСО, переважно ДМФА, при температурі, що лежить в інтервалі від

приблизно 50°C до приблизно 110°C, переважно приблизно при температурі 100°C, з утворенням сполуки, що подібна до відповідної бажаної сполуки формули IN, але з вмістом 2,5-диметилпіролідил захисної групи. Видаленням захисної групи, як описано вище для одержання сполук формули IA (в Схемі 1) одержували бажані сполуки формули IN.

Схема 9 розкриває метод синтезу сполук формули I, в яких G - не обов'язково заміщена піролідин-2-іл або піролідин-3-ільна група.

Коментарі до Схеми 9, сполука формули IA реагує з сполукою формули:



XXIII

трифенілфосфіном і діетилазодикарбоксилатом або іншим водорозчинним азодикарбоксилатом в ТГФ за стандартних умов реакції Міцунобо. Зазвичай, реактанти об'єднують при температурі 0°C і поступово нагрівають до кімнатної температури. (Якщо алкільний замісник азоту піролідину інший, ніж метил, при бажанні, кінцевий продукт формули IP може бути одержаний заміною BOC групи сполуки формули XXII групою формули -C(=O)R, в якій R бажана алкільна група).

Сполука формули XXII одержана в вище вказаній реакції (або відповідна сполука захищена -C(=O)R) може бути перетворена в бажаний продукт, що має формулу IP (або просту сполуку, в якій метильний замісник зображений в структурі IP, замінений іншою алкільною групою) шляхом відновлення. Це відновлення може проводитись реакцією продукту попередньої реакції з літійалюмогідридом і хлоридом алюмінію в ТГФ або бораном в ТГФ, як описано вище при одержанні сполук формули IC.

Відповідні сполуки формули I, в яких алкільний замісник піролідину азоту формули IP заміщений воднем, можуть бути одержані реакцією сполуки формули XXII з (або алкільного аналога сполуки формули XXII, як зазначено вище) з трифтороцтовою кислотою або хлорводневою кислотою в розчиннику, такому як, діоксан або ефір, переважно діоксан, при температурі від приблизно 0°C до приблизно температури кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником, переважно при температурі кипіння реакційної суміші із зворотнім холодильником.

Вихідними матеріалами, що використовуються в процесах, описаних в Схемах 1-9, є або комерційно доступні, що відомі з даної галузі техніки, або легко отримувані з відомих сполук з використанням методів, які зрозумілі для фахівця цієї галузі.

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 цій 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 та 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 рівними концентрації, що лежать в межах від приблизно 5.0ваг.% до 70ваг.%.

Для орального призначення таблетки, що містять різноманітні екіпієнти, 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 водні суспензії і/або еліксири, активний інгредієнт може бути скомбінований з різноманітними підсоложуючими або ароматизуючими агентами, забарвлюючими речовинами або барвниками і, якщо це бажано, емульсифікуючими і/або суспендуючими агентами, а також з разом з такими розбавниками, як вода, етанол, пропіленгліколь, гліцерин та різні подібні їх комбінації.

Для парентерального призначення можуть бути застосовані розчини активної сполуки даного винаходу або в кунжутному чи арахісовому маслі, або у водному пропіленгліколі. Водні розчини повинні бути придатно забуферені (переважно, рН більше, ніж 8), якщо це необхідно, і рідкий розріджувач 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 цій 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 та 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).

Вказані в Прикладах 1 і 2 сполуки були досліджені згідно згаданих методик і показали $IC_{50} < 10 \mu M$ при інгібуванні стимулюючої 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 ЯМР) та C^{13} ядерного магнітного резонансу вимірювалися для розчинів в дейтерохлороформі ($CDCl_3$) або в CD_3OD або CD_3SOCD_3 і положення піків виражали в мілійонних частках (м.ч.) використовуючи тетраметилсилан (ТМС) в якості внутрішнього стандарту. Форми піків визначалися як наступні: с, синглет; д, дублет; т, триплет; к, квартет; м, мультиплет; ш, широкий.

Приклад 1

4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-МЕТОКСИФЕНОЛ

А. 4-Бром-3-метоксифеноловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

В атмосфері азоту до 300мл ацетону додавали 7,00 грам (г) (37,04ммоль) 4-бромрезорцину і 32,76г (237,0ммоль) карбонату калію і потім додавали 6,246г (37,04ммоль) п-толуолсульфонілхлориду. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 16 годин і додавали по краплям 5,96мл (96,29ммоль) метилйодиду. Розчин нагрівали при 45°C протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджували, розводили 300мл діетилового ефіру, фільтрували крізь фільтр Celite® і концентрували під вакуумом одержуючи 13,0г неочищеного продукту у вигляді оранжевого масла, що піддавали хроматографії на 400г силікагелю 60 (EM Science) використовуючи в якості елюенту розчин 4 : 1 гексан : етилацетат одержуючи 10,10г (76%) вказаної в заголовку сполуки.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,93 (с-6H), 2,30 (с-3H), 3,57 (с-3H), 6,88 (с-2H), 7,47 (д-1H), 7,62 (дд-1H), 8,17 (д-1H).

Б. 4-Бром-3-метоксифенол

В атмосфері азоту (N_2) в розчині, що містить 300мл етанолу і 300мл води розчиняли 10,0г (27,99ммоль) вказаної в заголовку стадії А сполуки. До одержаного розчину додавали 21,0г (318ммоль) гідроксиду калію і одержаний розчин кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували і концентрували під вакуумом до приблизно 150мл і нейтралізували оцтовою кислотою. Одержаний розчин екстрагували етиловим ефіром (3x200мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином Na_2CO_3 (2x400мл) і потім 3 процентним розчином гідроксиду калію (KOH) (4x100мл). Водний шар підкислювали концентрованою соляною кислотою (HCl) і водний шар екстрагували етиловим ефіром (3x200мл). Органічний екстракт промивали насиченим розчином хлориду натрію (1x200мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи 4,60г (81%) бажаного фенолу, що кристалізувався при стоянні. Перекристалізували з розчину гексан/етиловий ефір, одержуючи 3,7г вказаної в заголовку сполуки у вигляді білого кристалічного продукту.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,92 (с-6H), 2,31 (с-3H), 6,89 (с-2H), 7,47 (д-1H), 7,63 (дд-1H), 8,18 (д-1H).

В. 4-Бензилокси-1-бром-2-метоксibenзол

В атмосфері азоту (N_2) до 50мл ацетону додавали 3,689г (18,17ммоль) 4-бром-3-метоксифенолу і 7,533г (54,51ммоль) карбонату калію і потім 2,38мл (19,99ммоль) бензилброміду. Реакційну суміш надалі кип'ятили із зворотнім холодильником при перемішуванні протягом 16 годин і концентрували під вакуумом. Твердий

залишок розділяли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом (1x200мл) і об'єднані органічні екстракти промивали 1М розчином гідроксиду натрію (NaOH) (2x100мл) і насиченим розчином хлориду натрію (1x100мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи 5,38г (100%) неочищеного продукту у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,37 (с-9H), 1,93 (с-6H), 2,32 (с-3H), 6,08 (шс-1H), 6,96 (с-2H), 7,31 (м-2H), 7,89 (м-1H).

Г. 4-Бензилокси-2-метоксифенілборна кислота

В атмосфері азоту (N₂) до 75мл безводного ТГФ додавали 5,38г (18,35ммоль) 4-бензилокси-1-бром-2-метоксибензолу. Розчин охолоджували до -78°C і по краплям додавали 8,07мл (20,19ммоль) 2,5М розчину бутиллітію і підтримували температуру нижче -70°C. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 1,5 годин і однією порцією додавали 3,43мл (2,19ммоль) триетилборату. Реакційну суміш перемішували при -78°C протягом 2,5 годин. Реакційну суміш гасили 50мл насиченого розчину хлориду амонію (NH₄Cl) і потім нагрівали до кімнатної температури. До одержаного розчину додавали 100мл води, рН доводили до 5,0 1М HCl і одержаний розчин екстрагували етилацетатом (2x200мл). Об'єднаний екстракт промивали насиченим розчином хлориду натрію (1x100мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи неочищений продукт у вигляді рожевої твердої речовини, яку перекристалізували з розчину етилацетат/гексан, одержуючи 2,68г (57%) 4-бензилокси-2-метоксифенілборної кислоти у вигляді майже білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,38 (с-9H), 1,93 (с-6H), 2,31 (с-3H), 4,10 (шс-2H), 5,57 (шс-1H), 6,50 (д-1H), 6,77 (д-1H), 6,92 (с-2H), 7,10 (дд-1H).

Д. 2-(4-Бензилокси-2-метоксифеніл)-6-(2,5-диметилпіррол-1-іл)піридин

В атмосфері азоту (N₂) до 27мл етанолу і 3мл води додавали 2,53г (10,07ммоль) 2-бром-6-(2,5-диметилпіррол-1-іл)піридин, 2,60г (10,07ммоль) бензилокси-2-метоксифенілборної кислоти, 4,27г (40,30ммоль) карбонату калію і 292мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (0,25ммоль). Одержаний розчин кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 18 годин після чого реакційну суміш концентрували під вакуумом. Одержаний жовтий залишок розділяли між етилацетатом (200мл) і водою (200мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (200мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (1x200мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт у вигляді жовтого масла, що кристалізувалося при стоянні. Цю тверду речовину перекристалізували з абсолютного етанолу, одержуючи 3,10г (80%) бажаного продукту у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,98 (т-6H), 1,33 (с-9H), 1,57 (м-4H), 1,98 (с-6H), 2,32 (с-3H), 3,30 (м-1H), 4,18 (шс-1H), 5,30 (шс-1H), 6,39 (д-1H), 6,68 (д-1H), 6,92 (с-2H), 7,20 (дд-1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 10,13, 20,25, 21,05, 26,61, 28,03, 55,29, 80,03, 110,77, 117,19, 127,69, 128,11, 130,80, 135,79, 136,09, 136,57, 144,30, 153,60.

Е. 4-[6-(2,5-Диметилпіррол-1-іл)піридин-2-іл]-4-метоксифенол

В атмосфері азоту (N₂) до 100мл метанолу додавали 3,10г (8,063ммоль) 2-(4-бензилокси-2-метоксифеніл)-6-(2,5-диметилпіррол-1-іл)піридин і 15,15 (241,9ммоль) амонійформіату. Одержану суспензію кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 годин після чого реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і пропускали крізь нейлонову мембрану 0,2μm і залишок промивали додаванням метанолу. Органічний розчин концентрували під вакуумом і одержаний жовтий залишок розділяли між етилацетатом (200мл) і водою (200мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (200мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (1x200мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи 2,011г (85%) бажаного фенолу у вигляді рудувато-коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,93 (т-6H), 1,60 (м-4H), 1,98 (с-6H), 2,30 (с-3H), 3,08 (м-3H), 3,22 (м-1H), 6,39 (д-1H), 6,61 (д-1H), 6,82 (дд-2H), 6,95 (с-2H).

Є. 4-(6-Амінопіридин-2-іл)-3-метоксифенол

В атмосфері азоту до 120мл етанолу і 20мл води додавали 5,92г (20,11ммоль) фенолу і 16,77г (241,3ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 16 годин після чого реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували під вакуумом. Одержаний жовтий залишок розділяли між етилацетатом (200мл) і розведеним розчином бікарбонату натрію (200мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (2x200мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (1x200мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт у вигляді коричневого масла, що піддавали хроматографії на 300г силікагелю 60 (EM Science) використовуючи в якості елюенту розчин 4:1/гексан:етилацетат, одержуючи 4,20г (97%) жовтого піноподібного продукту, що перекристалізували з розчину етилацетат/гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку, у вигляді білої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,83 (т-6H), 1,33 (т-3H), 1,98 (с-6H), 2,00 (м-4H), 2,20 (м-2H), 2,32 (с-3H), 2,88 (к-2H), 4,08 (м-1H), 6,93 (м-3H), 7,18 (дд-1H), 7,42 (д, 1H).

Приклад 2

6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)-2-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

В атмосфері азоту до 30мл ацетону додавали 200мг (0,92ммоль) фенолу і 383мг (2,78ммоль) карбонату калію і надалі додавали 146мг (1,017ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)диметиламіну. Реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 16 годин і концентрували під вакуумом. Одержаний твердий залишок розділяли між етилацетатом і 1М розчином гідроксиду натрію (NaOH). Водний шар екстрагували етилацетатом (1x200мл) і об'єднані органічні екстракти промивали 1М розчином гідроксиду натрію (2x100мл) і насиченим розчином хлориду натрію (1x200мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт, що піддавали хроматографії на 75г силікагелю 60 (EM Science) використовуючи в якості елюенту розчин

4:1:0,1/дихлорметан:метанол:гідроксид амонію, одержуючи 165мг (62%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді майже білої твердої речовини. П'ятдесят міліграм, відповідної гідрохлоридної солі вказаної в заголовку сполуки, одержували розчиненням порції вказаної в заголовку сполуки в етилацетаті і додаванні до одержаного розчину насиченого етилацетатного розчину HCl.

Приклад 3

6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)-2,3-ДИМЕТИЛФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

А. 3-Фтор-6-бром-о-ксилен

В 100мл круглодонну колбу споряджену N₂ вводом завантажували 2,50мл (20ммоль) 3-фтор-о-ксилену, 10мл оцтової кислоти і 1,03мл (20ммоль) бром. Після витримання протягом 12 годин при кімнатній температурі розчин знебарвлювався і його виливали в воду і екстрагували петролейним ефіром. Органічний шар промивали водою і 1 N розчином гідроксиду натрію, сушили над сульфатом натрію відганяли розчинник під вакуумом, 4г (100%) у вигляді суміші ізомерів

¹H ЯМР (δ, CDCl₃): 2,20, 2,25, 2,30, 2,38 (синглети, 6H), 6,78 (т, J=9, 1H), 6,8-7,4 (м, 1H).

¹³C ЯМР (δ, CDCl₃): 10,6, 10,7, 19,5, 19,6, 112,2, 112,5, 113,7, 113,9, 125,0, 126,1, 130,2, 138,2, 158,9, 160,0, 161,4, 162,4.

Б. 3-Фтор-о-ксилен-6-борна кислота

В 125мл трьохгорлу круглодонну колбу споряджену перетинкою і N₂ вводом завантажували 4,08г - (20ммоль) 3-фтор-6-бром-о-ксилену і 20мл сухого тетоагідрофурану. Розчин охолоджували до -70°C і повільно протягом 5 хвилин додавали 9,6мл (24ммоль) 2,5M розчину бутиллітію в гексані. Реакційну суміш перемішували 5 хвилин при -70°C і тоді додавали 4,08мл (24ммоль) триетилборату і реакційну суміш перемішували 5 хвилин при -70°C. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 16 годин і потім виливали в розведений розчин хлорводневої кислоти і екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок розтирали з гексаном одержуючи білу тверду речовину 2,06г (64%).

¹H ЯМР (δ, CDCl₃): 2,22 (с, 3H), 2,30 (с, 3H), 6,7-7,3 (м, 2H).

¹³C ЯМР (δ, CDCl₃): 25,4, 26,3, 111,5, 111,7, 112,1, 112,3, 124,9, 126,0, 126,1, 130,8, 130,9, 159,9, 160,6, 162,3, 163,0.

В. 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-[4-фтор-2,3-диметилфеніл]піридин

В 100мл круглодонну колбу споряджену конденсатором і N₂ вводом, що містила 36мл етанолу і 4мл води завантажували 3,08г (12,27ммоль) 6-бром-2-(2,5-диметилпірроліл)піридину, 2,06г (12,27ммоль) 3-фтор-о-ксилен-6-борної кислоти, 5,20г (49,1ммоль) карбонату калію і 140мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0). Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником 4 години, охолоджували і виливали у воду, і потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту гексан/етилацетат, одержуючи 3,2г (89%) твердої речовини.

¹H ЯМР (δ, CDCl₃): 2,16 (с, 6H), 2,23 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 5,88 (с, 2H), 6,94 (м, 1H), 7,16 (м, 2H), 7,33 (д, J=8, 1H), 7,86 (т, J=8, 1H).

¹³C ЯМР (δ, CDCl₃): 11,30, 13,38, 17,31, 106,80, 107,57, 112,15, 112,39, 119,92, 122,96, 123,70, 126,05, 126,42, 128,34, 136,95, 138,10, 139,81, 151,48, 159,99, 162,32.

МС(%):295(M+1, 100).

Г. 2-(2,5-Диметилпірроліл)-6-[4-(2-диметиламіноетокси)-2,3-диметилфеніл]піридин

В 100мл круглодонну колбу, що містить перетинку і N₂ ввід, завантажували 0,121мл (1,2ммоль) 2-диметиламіноетанолу, 4мл сухого диметилформаміду і 115мг (2,4ммоль) гідриду натрію (60% в маслі). Реакційну суміш нагрівали 30 хвилин до повного перетворення в алкоксид, охолоджували і додавали 294мг (1,0ммоль) 2-(2,5 диметилпірроліл)-6-[4-фтор-2,3-диметилфеніл]піридин. Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 18 годин, охолоджували і виливали у воду, і потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували під вакуумом. Залишок хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту метанол/метиленхлорид, одержуючи 260мг (72%) речовини у вигляді масла.

¹H ЯМР (δ, CDCl₃): 2,18 (с, 6H), 2,22 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 2,37 (с, 6H), 2,79 (т, J=6, 2H), 4,11 (т, J=6, 2H), 5,88 (с, 2H), 6,79 (д, J=8, 1H), 7,13 (д, J=8, 1H), 7,22 (д, J=8, 1H), 7,34 (д, J=8, 1H), 7,82 (т, J=8, 1H).

¹³C ЯМР (δ, CDCl₃): 12,19, 13,41, 17,61, 45,81, 46,10, 58,39, 66,92, 106,65, 108,81, 119,46, 123,05, 125,98, 127,97, 128,57, 133,22, 135,68, 137,90, 151,34, 156,84, 160,71.

МС(%):364(M+1, 100).

Д. 6-[4-(2-Диметиламіноетокси)-2,3-диметилфеніл]піридин-2-іламін

В 100мл круглодонну колбу споряджену конденсатором і N₂ вводом завантажували 260мг (0,716ммоль) 2-(2,5-диметилпірроліл)-6-[4-(2-диметиламіноетокси)-2,3-диметиламіноетокси]піридину, 500мг гідрохлориду гідроксиламіну, 9мл етанолу і 1мл води. Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 40 годин, охолоджували, виливали в розведений розчин хлорводневої кислоти, промивали етилацетатом, підлужували до pH12 6N розчином гідроксиду натрію і двічі екстрагували метиленхлоридом. Органічний шар сушили над сульфатом магнію і відганяли розчинник під вакуумом і потім перетворювали хлорводневу сіль використовуючи HCl в ефірі, одержуючи гігроскопічну тверду речовину, 182мг (71%).

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,16 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,32 (с, 6H), 2,73 (д, J=7, 2H), 4,05 (т, J=7, 2H), 4,65 (шс, 2H), 6,33 (д, J=8, 1H), 6,59 (д, J=7, 1H), 6,71 (д, J=8, 1H), 7,10 (д, J=8, 1H), 7,37 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 12,13, 17,25, 46,07, 58,39, 66,92, 106,08, 108,75, 114,40, 125,79, 127,24, 134,23, 135,53, 137,68, 156,39, 157,91, 159,19.

МС(%):286(M+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для 0,17H₂₃N₃O·2HCl·5/4H₂O: C 53,62, H 7,28, N 11,03. Знайдено: C 53,68, H 7,12, N 10,86.

Приклад 4

6-[4-(2-ПІРОЛІДИНІЛЕТОКСИ)-2,3-ДИМЕТИЛФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 3, використовуючи 2-піролідінілетанол, з виходом 57%, у вигляді гіроскопічної твердої речовини.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,76 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,61 (м, 4H), 2,89 (т, J=6, 2H), 4,09 (т, J=6, 2H), 4,62 (шс, 2H), 6,34 (д, J=8, 1H), 6,59 (д, J=7, 1H), 6,71 (д, J=8, 1H), 7,09 (д, J=8, 1H), 7,38 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 12,13, 17,25, 23,52, 54,85, 55,07, 67,78, 106,05, 106,62, 108,73, 114,44, 125,73, 127,24, 134,14, 135,49, 137,68, 156,39, 157,85, 159,22.

МС(%):312(M+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₂₅N₃O·2HCl·2H₂O: С 54,29, Н 7,43, N 10,00. Знайдено: С 54,48, Н 7,60, N 9,64.

Приклад 5

6-[4-(4-(N-МЕТИЛ)ПІПЕРИДЕНІЛОКСИ)-2,3-ДИМЕТИЛФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 3, використовуючи 4-підокси-N-метилпіперидин, з виходом 56%, Тпл. 110-130°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,8-2,0 (м, 4H), 2,16 (с, 6H), 2,24 (с, 3H), 2,6 (м, 4H), 4,3 (м, 1H), 4,62 (шс, 2H), 6,33 (д, J=8, 1H), 6,58 (д, J=8, 1H), 6,71 (д, J=8, 1H), 7,06 (д, J=8, 1H), 7,37 (т, J=8, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 12,2, 17,2, 20,9, 30,7, 46,2, 52,4, 106,0, 110,9, 114,3, 127,0, 135,7, 137,6, 140,1, 154,7, 157,8, 159,1.

МС(%):312(M+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₂₅N₃O·2HCl·2/3H₂O: С 55,48, Н 7,35, N 10,21. Знайдено: С 55,72, Н 7,32, N 10,66.

Приклад 6

6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)-3-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 2, використовуючи 2-метокси-4-бромфенол, з виходом 68%, Тпл. 225-228°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,29 (с, 6H), 2,74 (т, J=6, 2H), 3,87 (с, 3H), 4,10 (т, J=6, 2H), 4,67 (шс, 2H), 6,32 (д, J=8, 1H), 6,88 (д, J=8, 1H), 6,95 (д, J=8, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,51 (с, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 45,96, 55,86, 58,02, 67,15, 106,54, 110,15, 110,38, 113,04, 119,23, 132,99, 138,27, 148,83, 149,49, 155,66, 158,33.

МС(%):288(M+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₁₆H₂₁N₃O₂·2HCl·H₂O·1/2(C₄H₁₀O): С 52,05, Н 7,28, N 10,12. Знайдено: С 51,80, Н 6,93, N 10,44.

Приклад 7

6-[4-(2-ПІРОЛІДИНІЛЕТОКСИ)-3-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 2, з виходом 65,5%, Тпл. 202-210°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,75 (м, 4H), 2,59 (м, 4H), 2,92 (т, J=6, 2H), 3,88 (с, 3H), 4,15 (т, J=6, 2H), 4,62 (шс, 2H), 6,33 (д, J=8, 1H), 6,89 (д, J=8, 1H), 6,97 (д, J=8, 1H), 7,39 (м, 2H), 7,52 (с, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 23,49, 54,69, 54,78, 55,91, 67,99, 106,50, 110,18, 110,38, 112,98, 119,26, 132,92, 138,27, 148,86, 149,46, 155,69, 158,27.

МС(%):314(M+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₂₃N₃O₂·2HCl·1/2H₂O: С 54,69, Н 6,63, N 10,63. Знайдено: С 54,88, Н 6,88, N 10,01.

Приклад 8

6-(4-[2-(6,7-ДИМЕТОКСИ-3,4-ДИГІДРО-1H-ІЗОХІНОЛІН-2-ІЛ)-ЕТОКСИ]-3-МЕТОКСИФЕНІЛ)ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 2, з виходом 79%, Тпл. 90-100°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,80 (м, 4H), 2,98 (т, J=6, 2H), 3,66 (с, 2H), 3,77 (с, 3H), 3,78 (с, 3H), 3,89 (с, 3H), 4,23 (т, J=8, 2H), 4,66 (шс, 2H), 6,31 (д, J=8, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,535 (с, 1H), 6,91 (д, J=8, 1H), 6,96 (д, J=8, 1H), 7,37 (м, 2H), 7,52 (с, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 28,50, 51,54, 55,84, 55,91, 56,04, 56,57, 67,30, 106,58, 109,42, 110,14, 110,41, 111,33, 113,07, 119,29, 125,95, 126,39, 133,04, 138,29, 147,15, 147,48, 148,80, 149,48, 155,60, 158,34.

МС(%):436(M+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₅H₂₉N₃O₄·2HCl·5/4H₂O: С 56,55, Н 6,36, N 7,91. Знайдено: С 56,59, Н 6,19, N 7,70.

Приклад 9

6-{3-МЕТОКСИ-4-[2-(4-ФЕНЕТИЛПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ЕТОКСИ]ФЕНІЛ}ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 2, з виходом 78%, Тпл. 167-182°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,4-2,6 (м, 10H), 2,75 (м, 2H), 2,825 (т, J=6, 2H), 3,86 (с, 3H), 4,13 (т, J=6, 2H), 4,70 (шс, 2H), 6,32 (д, J=8, 1H), 6,87 (д, J=8, 1H), 6,95 (д, J=8, 1H), 7,15 (м, 3H), 7,21 (м, 2H), 7,37 (м, 2H), 7,51 (с, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 32,56, 33,46, 52,98, 53,52, 55,82, 56,91, 60,37, 66,78, 106,47, 110,01, 110,39, 113,04, 119,21, 125,90, 128,25, 128,51, 128,58, 132,96, 138,18, 140,17, 148,73, 149,39, 155,52, 158,29. МС(%):433(M+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₆H₂₃N₄O₂·3HCl·H₂O: С 55,77, Н 6,66, N 10,01. Знайдено: С 55,80, Н 6,56, N 9,59.

Приклад 10

6-{3-МЕТОКСИ-4-[2-(4-МЕТИЛПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)ЕТОКСИ]ФЕНІЛ}ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 2, з виходом 71%, Тпл. 75-95°C, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 2,19 (с, 3H), 2,4 (м, 4H), 2,6 (м, 4H), 2,78 (т, J=6, 2H), 3,83 (с, 3H), 4,10 (т, J=6, 2H), 4,66

(шс, 2H), 6,295 (д, J=8, 1H), 6,84 (д, J=8, 1H), 6,92 (д, J=8, 1H), 7,33

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 45,97, 53,56, 54,98, 55,88, 56,92, 66,93, 106,51, 110,07, 110,43, 113,14, 119,23, 133,02, 138,23, 148,77, 149,46, 155,59, 158,31.

МС(%):343(M+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₂₃N₄O₂·3HCl·H₂O·1/2(C₄H₁₀O): С 48,05, Н 7,30, N 10,67. Знайдено: С 47,85, Н 6,98, N 11,01.

Приклад 11

6-[4-2-[4-ДИМЕТИЛАМІНОПІПЕРИДИН-1-ІЛ]ЕТОКСИ]-3-МЕТОКСИФЕНІЛ]-ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 2, з виходом 61%, Тпл. 215-221 °С, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,5 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 2,07 (м, 2H), 2,215 (с, 3H), 2,79 (т, J=6, 2H), 3,0 (м, 3H), 3,87 (с, 3H), 4,13 (т, J=6, 2H), 4,62 (шс, 2H), 6,33 (д, J=8, 1H), 6,88 (д, J=8, 1H), 6,96 (д, J=8, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,50 (с, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 28,17, 30,28, 41,57, 53,69, 55,94, 56,90, 62,04, 67,07, 106,52, 110,18, 110,40, 113,05, 119,26, 132,96, 138,29, 148,80, 149,45, 155,66, 158,27.

МС(%):371 (M+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₂₁H₃₀N₄O₂·3HCl·5/2H₂O: С 48,05, Н 7,30, N 10,67. Знайдено: С 48,34, Н 7,28, N 10,66.

Приклад 12

6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)-3-ЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 2, використовуючи 2-етокси-4-бромфенол, з виходом 72%, Тпл. 210-216 °С, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,40 (т, J=7, 3H), 2,31 (с, 6H), 2,74 (т, J=6, 2H), 4,10 (м, 4H), 4,64 (шс, 2H), 6,34 (д, J=8, 1H), 6,89 (д, J=8, 1H), 6,96 (д, J=8, 1H), 7,38 (м, 2H), 7,51 (с, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 14,88, 46,04, 58,06, 63,99, 64,43, 67,65, 106,50, 110,21, 112,10, 113,81, 119,38, 133,12, 138,27, 149,02, 149,22, 155,74, 158,28.

МС(%):302(M+1,100).

Елементний аналіз розраховано для C₁₇H₂₃N₃O₂·2HCl·1/2H₂O: С 53,27, Н 7,84, N 10,96. Знайдено: С 53,57, Н 7,16, N 10,71.

Приклад 13

6-[4-(2-ПІРОЛІДИНІЛЕТОКСИ)-3-ЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 2, використовуючи 2-етокси-4-бромфенол, з виходом 69%, Тпл. 190-198 °С, у вигляді хлорводневої солі.

¹H-ЯМР (δ, CDCl₃): 1,415 (т, J=7, 3H), 1,77 (м, 4H), 2,63 (м, 4H), 2,92 (т, J=6, 2H), 4,15 (м, 4H), 4,59 (шс, 2H), 6,35 (д, J=8, 1H), 6,91 (д, J=8, 1H), 6,97 (д, J=8, 1H), 7,41 (м, 2H), 7,51 (с, 1H).

¹³C-ЯМР (δ, CDCl₃): 14,91, 23,49, 54,75, 54,79, 64,48, 68,36, 106,47, 110,27, 112,15, 113,65, 119,42, 132,99, 138,29, 148,94, 149,29, 155,80, 158,21.

МС(%):328(M+1, 100).

Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₂₅N₃O₂·2HCl·3/2H₂O·1/2(C₄H₁₀C): С 54,31, Н 7,60, N 9,05. Знайдено: С 54,41, Н 7,37, N 9,41

ПРИКЛАД 14

6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)-2-ІЗОПРОПІЛФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

А. 1-Ізопропіл-3-бензилоксибензол

В атмосфері азоту (N₂) до 300мл ацетону додавали 20,0мл (146,0ммоль) 3-ізопропілфенолу і 40,35г (291,9ммоль) карбонату калію і потім 17,36мл (146,0ммоль) бензилброміду. Реакційну суміш надалі кип'ятили із зворотнім холодильником при перемішуванні протягом 16 годин. Додавали (5мл) бензилброміду і нагрівали протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і твердий продукт відділяли фільтруванням і промивали ацетоном. Фільтрат концентрували під вакуумом. Твердий залишок розділяли між етилацетатом і водою. Водний шар екстрагували етилацетатом (1х300мл) і об'єднані органічні екстракти промивали 1М розчином гідроксиду натрію (NaOH) (1х200мл) і насиченим розчином хлориду натрію (1х150мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом (100 °С при 1мм р.с), одержуючи 33,80г (100%) неочищеного продукту (вказаної в заголовку сполуки), у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,23 (д-6H; J=7,06Гц), 2,87 (м-1H), 5,05 (с-2H), 6,78-6,88 (м-2H), 7,21 (т-1H; J=7,88Гц), 7,30-7,45 (м-6H).

Б. 1-Бром-2-ізопропіл-3-бензилоксибензол

В атмосфері азоту (N₂) до 400мл тетраглідриду вуглецю додавали 33,50г (148,0ммоль) 3-ізопропіл-3-бензилоксибензолу, 27,66г (154,4ммоль) NBS (перекристалізували з води) і потім додавали 60,0г силікагелю 60 (EM Science). Реакційну суміш перемішували без світла протягом 48 годин. Силікагель відокремлювали фільтруванням і промивали дихлорметаном. Об'єднані екстракти промивали 1М розчином гідроксиду натрію (NaOH) (2х200мл) і насиченим розчином хлориду натрію (1х200мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи 44,46г (98%) неочищеного продукту (вказаної в заголовку сполуки), у вигляді жовтої рідини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,23 (д-6H; J=6,84Гц), 3,28-3,35 (м-1H), 5,02 (с-2H), 6,64 (дд-1H; J=3,12Гц; J=8,72Гц), 6,89 (д-1H; J=2,91Гц), 7,30-7,42 (м-6H).

В. 4-Бензилокси-2-ізопропілбензилборна кислота

В атмосфері азоту (N₂) до 300мл безводного ТГФ додавали 44,46г (145,7ммоль) 1-бром-2-ізопропіл-4-бензилоксибензолу. Розчин охолоджували до -78 °С і по краплям додавали 64,1мл (160,2ммоль) 2,5М розчину бутиллітію і підтримували температуру нижче -70 °С. Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 1,0 годин і однією порцією додавали 27,26мл (160,2ммоль) триетилборату. Реакційну суміш перемішували при температурі менше -60 °С протягом 2,0 годин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і гасили

200мл насиченого розчину хлориду амонію (NH₄Cl). До розчину додавали 100мл води і рН доводили до 3,0 концентрованою HCl і одержаний розчин екстрагували етилацетатом (1х200мл). Етилацетатний екстракт промивали насиченим розчином хлориду натрію (1х100мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи неочищений продукт у вигляді рожевої твердої речовини, яку розтирали з сумішшю етилацетат/гексан, одержуючи 16,80г (43%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,31 (д-6H; J=6,85Гц), 4,12418 (м-1H), 5,13 (с-2H), 6,89 (ДД-1H; J=2,28Гц; J=8,50Гц), 7,05 (д-1H; J=2,28Гц), 7,32-7,48 (м-5H), 8,15 (дд-1H; J=8,50Гц).

Г. 2-(4-Бензилокси-2-ізопропілфеніл)-6-(2,5-диметилпіррол-1-іл)піридин

В атмосфері азоту (N₂) до 243мл етанолу і 27мл води додавали 15,58г (62,04ммоль) 2-бром-6-(2,5-диметилпіррол-1-іл)піридин, 16,76г (62,04ммоль) бензилокси-2-ізопропілбензолборної кислоти, 26,31г (248,2ммоль) карбонату натрію і 1,80мг тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (1,55ммоль). Одержаний розчин кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 72 годин після чого реакційну суміш концентрували під вакуумом. Одержаний залишок розділяли між етилацетатом (300мл) і водою (300мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (200мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (1х200мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт у вигляді твердої речовини бурштинового кольору, що кристалізувалася при стоянні. Цю тверду речовину перекристалізували з абсолютного етанолу:гексану, одержуючи 21,35г (87%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,16 (д-6H; J=6,85Гц), 2,16 (с-6H), 3,28-3,31 (м-1H), 5,10 (с-2H), 5,88 (с-2H), 6,85 (дд-1H; J=2,70Гц; J=8,51Гц), 7,00 (д-1H; J=2,49Гц), 7,15 (д-1H; J=7,89Гц), 7,27 (д-1H; J=8,51Гц), 7,33 (дд-1H; J=1,66Гц; J=7,06Гц), 7,39 (дд-2H; J=6,23Гц; J=7,68Гц), 7,45 (д-2H; J=7,27Гц), 7,84 (дд-1H; J=7,68Гц; J=7,89Гц).

Д. 4-[6-(2,5-Диметилпіррол-1-іл)піридин-2-іл]-3-ізопропілфенол В атмосфері азоту (N₂) до 300мл метанолу додавали 21,20г (53,46ммоль) 2-(4-бензилокси-2-ізопропілфеніл)-6-(2,5-диметилпіррол-1-іл)піридин і 67,42г (1,069ммоль) амонійформіату і 2,00г гідроксиду паладію. Одержану суспензію кип'ятили із зворотнім холодильником. Через 8 годин додавали 10,0г каталізатору після чого реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і пропускали крізь шар целіту для виділення каталізатору. Целітовий шар промивали метанолом. Органічний розчин концентрували під вакуумом і одержаний жовтий залишок розділяли між етилацетатом (200мл) і водою (200мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (200мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (1х200мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи 15,58г (95%) бажаного фенолу у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1,14 (д-6H; J=6,85Гц), 2,15 (с-6H), 3,21-3,24 (м-1H), 5,50 (шс-1H), 5,88 (с-2H), 6,61 (дд-1H; J=2,49Гц; J=8,30Гц), 6,80 (д-1H; J=2,49Гц), 7,14-7,17 (м-2H), 7,24 (д-1H; J=0,83Гц), 7,32 (д-1H; J=7,68Гц), 7,84 (дд-1H; J=0,83Гц; J=8,51Гц).

Е. 4-(6-Амінопіридин-2-іл)-3-ізопропілфенол

В атмосфері азоту до 180мл етанолу і 30мл води додавали 15,55г (50,75ммоль) фенолу і 42,32г (609,0ммоль) гідрохлориду гідроксиламіну. Одержану реакційну суміш перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 16 годин після чого реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували під вакуумом. Одержаний коричневий залишок розділяли між етилацетатом (300мл) і розведеним розчином бікарбонату натрію (300мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (4х100мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію (1х400мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт у вигляді коричневої гумоподібної речовини. Хроматографію проводили на 300г силікагелю 60 (EM Science) використовуючи в якості елюенту спочатку розчин 3 : 2/гексан : етилацетат і надалі поступово підвищуючи вміст етилацетату, одержуючи 10,0г (86%) амінопіридину, у вигляді рожевої твердої речовини, що перекристалізували з розчину етилацетат/гексан, одержуючи вказану в заголовку сполуку, у вигляді жовтувато-коричневої твердої речовини.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ 1,11 (д-6H; J=6,85Гц), 3,03-3,10 (м-1H), 4,87 (шс-3H), 6,48-6,63 (м-2H), 6,60-6,63 (м-1H), 6,78 (д-1H; J=2,28Гц), 7,01 (д-1H; J=8,30Гц), 7,43-7,45 (м-1H).

Є. 6-[4-(2-Диметиламіноетокси)-2-ізопропілфеніл]піридин-2-іламін

В атмосфері азоту до 175мл ацетону додавали 3,0г (13,14ммоль) фенолу і 17,13г (52,56ммоль) карбонату цезію і надалі додавали 2,83г (19,71ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)диметиламіну. Одержану суміш перемішували при кип'ятінні із зворотнім холодильником протягом 16 годин і концентрували під вакуумом. Твердий залишок розділяли між етилацетатом і водою (H₂O). Водний шар екстрагували етилацетатом (1х200мл) і об'єднані органічні екстракти промивали 1М розчином гідроксиду натрію (2х100мл) і насиченим розчином хлориду натрію (1х200мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт, що піддавали хроматографії на 80г силікагелю 60 (EM Science) використовуючи в якості елюенту розчин 95:5:0,05/дихлорметан:метанол:гідроксид амонію, одержуючи 3г (76%) амінопіридину, у вигляді безбарвного масла. Відповідну гідрохлоридну сіль вказаної в заголовку сполуки (2,95г), одержували розчиненням порції вказаної в заголовку сполуки в дихлорметані (20мл) і додаванні до одержаного розчину діетилового ефіру (3мл) насиченого HCl. Суміш перемішували на протязі ночі і білий осад, що утворювався, фільтрували і сушили.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19 (д-6H; J=6,85Гц), 2,99 (с-6H), 2,98-3,02 (м-1H), 3,61 (т-2H; J=4,98Гц), 4,41 (т-2H; J=4,77Гц), 6,68 (д-1H; J=8,26Гц), 6,81 (д-1H; J=8,72Гц), 6,97 (дд-1H; J=8,51Гц; J=2,49Гц;), 7,09 (д-1H; J=2,49Гц), 7,26 (д-1H; J=8,51Гц), 7,74-7,78 (м-1H).

Приклад 15

4-(6-АМІНОПІРИДИНІЛ)-3-ЦИКЛОПРОПІЛФЕНОЛ

А. 1 -Циклопропіл-3-бензилоксибензол

Циклопропілмагнійбромід (J.O.C., 57, 3499-3503, 1992) (одержується безпосередньо, 50ммоль в 35мл

ТГФ) за допомогою шприця додавався до перемішуємо" суміші 1-бром-3-бензилоксибензолу (7,9г, 30ммоль), дихлориду [1,3-бис(дифенілфосфіно)пропан]нікелю (II) (70мг) і ТГФ (35мл). Після завершення додавання суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин і потім кип'ятили із зворотнім холодильником 72 години. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і розводили 100мл етилового ефіру (Et₂O). Одержану суміш промивали 5% розчином хлорводневої кислоти (HCl), насиченим розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію (MgSO₄) і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт хроматографували на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш гексан.метиленхлорид (5:1), одержуючи 4,0 (36%) вказаної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,67-0,70 (м, 2H), 0,93-0,96 (м, 2H), 1,87-1,90 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 6,69-6,71 (м, 2H), 6,77 (д, J=6Гц, 1H), 7,17 (т, J=8Гц, 1H), 7,32-7,45 (м, 5H).

Б. 1 -Бром-2-ицклопропіл-4-бензилоксибензол

Одержували як вказано в Прикладі 14Б, використовуючи 1-циклопропіл-3-бензилоксибензол, з виходом 84%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,62-0,66 (м, 2H), 0,97-1,00 (м, 2H), 2,10-2,14 (м, 1H), 4,99 (с, 2H), 6,54 (д, J=3Гц, 1H), 6,65 (д, J=4Гц, 1H), 7,32-7,46 (м, 6H).

В. 2-ицклопропіл-4-бензилоксибензолборна кислота

Одержували як вказано в Прикладі 1Г, використовуючи 1-бром-2-циклопропіл-4-бензилоксибензол, з виходом 98%, у вигляді рожевого масла неочищений продукт не очищували, але перетворювали в 2-(2-циклопропіл-4-бензилоксибеніл)-6-(2,5-диметил пірол-1-іл)піридин.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,68-0,75 (м, 2H), 0,92-0,98 (м, 2H), 2,09-2,13 (м, 1H), 5,08 (с, 2H), 6,69-6,84 (м, 2H), 7,39-7,45 (м, 5H), 8,08 (д, J=8Гц, 1H).

Г. 2-(2-Циклопропіл-4-бензилоксифеніл)-6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин

Одержували як вказано в Прикладі 1Д, використовуючи 2-циклопропіл-4-бензилоксибензолборну кислоту з 2-бром-6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридину, з виходом 50%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,65-0,67 (м, 2H), 0,82-0,86 (м, 2H), 2,04-2,11 (м, 1H), 2,17 (с, 6H), 5,07 (с, 2H), 5,88 (с, 2H), 6,62 (с, 1H), 6,84 (д, J=4Гц, 1H), 7,14 (д, J=8Гц, 1H), 7,32-7,44 (м, 6H), 7,54 (д, J=8Гц, 1H), 7,83 (т, J=8Гц, 1H).

МС(%):395(M+1,100).

Д. 3-Циклопропіл-4-[6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин-2-іл]фенол

Одержували як вказано в Прикладі 1Е, використовуючи 2-(2-циклопропіл-4-бензилоксифеніл)-6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин з амонійформіатом і 20% Pd(OH)₂, з виходом 97%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,60-0,62 (м, 2H), 0,79-0,81 (м, 2H), 1,98-2,00 (м, 1H), 2,11 (с, 6H), 5,83 (с, 2H), 6,42 (с, 1H), 6,65 (д, J=6Гц, 1H), 7,09 (д, J=8Гц, 1H), 7,24 (д, J=8Гц, 1H), 7,51 (д, J=8Гц, 1H), 7,80 (т, J=8Гц, 1H).

Е. 4-(6-Амінопіридиніл)-3-ицклопропілфенол

Одержували як вказано в Прикладі 1Є, застосовуючи нагрівання 3-циклопропіл-4-[6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин-2-іл]фенол з NH₂OH·HCl у водному EtOH, з виходом 67%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,47-0,51 (м, 2H), 0,73-0,77 (м, 2H), 1,90-1,94 (м, 1H), 6,16 (с, 1H), 6,31 (дд, J=8Гц, J=2,5Гц, 1H), 6,41 (д, J=8Гц, 1H), 6,80 (д, J=8Гц, 1H), 7,07 (д, J=8Гц, 1H), 7,46 (т, J=8Гц, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ: 9,57, 13,18, 106,57, 111,21, 112,89, 115,14, 130,46, 138,19, 157,80.

МС(%):227(M+1, 100).

Приклад 16

6-[2-ЦИКЛОПРОПІЛ-4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в ПРИКЛАДІ 14Є, застосовуючи 4-(6-амінопіридиніл)-3-циклопропілфенол і хлорид 2-диметиламіноетилю в присутності Cs₂CO₃ в киплячому ацетоні, з виходом 67%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,64-0,67 (м, 2H), 0,81-0,83 (м, 2H), 2,06-2,09 (м, 1H), 2,33 (с, 6H), 2,71 (т, J=6Гц, 2H), 4,05 (т, J=6Гц, 2H), 6,42 (д, J=8Гц, 1H), 6,47 (с, 1H), 6,74 (д, J=8Гц, 1H), 6,82 (д, J=8Гц, 1H), 7,28 (д, J=8Гц, 1H), 7,44 (т, J=8Гц, 1H).

МС(%):298(M+1, 100).

Приклад 17

6-[2-ЦИКЛОПРОПІЛ-4-(2-ПІРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 14Є, застосовуючи 4-(6-амінопіридиніл)-3-циклопропілфенол та 1-(2-хлоретил)піролідін в присутності Cs₂CO₃ в киплячому ацетоні, з виходом 84%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,63-0,66 (м, 2H), 0,80-0,84 (м, 2H), 1,77-1,81 (м, 4H), 2,07-2,10 (м, 1H), 2,59-2,62 (м, 4H), 4,10 (шс, 2H), 6,44 (д, J=8Гц, 1H), 6,48 (с, 1H), 6,74 (д, J=8Гц, 1H), 6,82 (д, J=8Гц, 1H), 7,29 (д, J=8Гц, 1H), 7,45 (т, J=8Гц, 1H).

МС(%):324(M+1,100).

Приклад 18

ТРЕТ-БУТИЛОВИЙ ЕСТЕР 3-[3-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-4-ЦИКЛОПРОПІЛФЕНОКСИ]ПІРОЛІДИН-1-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

Одержували як вказано в Прикладі 29, застосовуючи 4-(6-амінопіридиніл)-3-циклопропілфенол і трет-бутилового естеру 3-метансульфонилоксипіролідін-1-карбонової кислоти в присутності KOt-Bu в ДМСО, з виходом 69%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,63-0,67 (м, 2H), 0,82-0,86 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 2,02-2,15 (м, 3H), 3,45-3,60 (м, 4H), 4,49 (шс, 2H), 4,87 (шс, 1H), 6,42-6,44 (м, 2H), 6,67 (д, J=8Гц, 1H), 6,82 (д, J=8Гц, 1H), 7,28 (д, J=8Гц, 1H), 7,45 (т, J=8Гц, 1H).

МС(%):396(M+1,100).

Приклад 19

6-[2-ЦИКЛОПРОПІЛ-4-(1-МЕТИЛПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували відновленням літйальноюгідридом (LiAlH₄) трет-бутилового естеру 3-[3-(6-амінопіридин-2-іл)-

4-циклопропілфенокси]піролідин-1-карбонової кислоти, як це описано в Прикладі 28, з виходом 50%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,62-0,64 (м, 2H), 0,81-0,85 (м, 2H), 1,95-2,09 (м, 3H), 2,37 (с, 3H), 2,77-3,18 (м, 4H), 4,48 (шс, 2H), 4,81 (шс, 1H), 6,40-6,44 (м, 2H), 6,68 (д, J=8Гц, 1H), 6,83 (д, J=8Гц, 1H), 7,28 (д, J=8Гц, 1H), 7,45 (т, J=8Гц, 1H).

Приклад 20

4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-ЦИКЛОБУТИЛФЕНОЛ

А. 1-(3-Бензилоксифеніл)циклобутанол

У суху колбу поміщали магній і в атмосфері азоту N₂ до вказаної колби додавали розчин 1-бром-3-бензилоксибензолу (10,53г, 40ммоль) в 30мл безводного етилового ефіру. Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 8 годин. Після чого реакційну суміш охолоджували до 0°C після чого по краплям додавали циклобутанон (J.A.C.S. 90, 3404-3415, 1968) (2,96мл, 40ммоль) в 10мл безводного етилового ефіру.

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин і потім охолоджували до 0°C і гідролізували водним розчином хлориду амонію (NH₄Cl) (20мл). Органічний екстракт сушили (MgSO₄) і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт хроматографували на 300г силікагелю використовуючи в якості елюенту суміш розчинників гексан-етилацетат 3:1, одержуючи 8,5г (84%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,60-1,66 (м, 1H), 2,03-2,11 (м, 1H), 2,33-2,36 (м, 2H), 2,50-2,54 (м, 2H), 5,07 (с, 2H), 6,88 (д, J=8Гц, 1H), 7,09 (д, J=8Гц, 1H), 7,13 (шс, 1H), 7,28-7,45 (м, 3H).

Б. 3-Циклобутилфенол

В атмосфері азоту N₂ до 50мл етанолу (EtOH) додавали 1-(3-бензилоксифеніл)циклобутанолу (6г, 23,6ммоль) і 10% паладію на вуглеці (Pd/C) (1,5г). Одержану суміш гідрогенували (J.A.C.S., 90, 3404-3415, 1968) при тиску 40 псі 24 години. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт хроматографували на 120г силікагелю використовуючи в якості елюенту суміш розчинників гексан-етилацетат, одержуючи 2,9г (83%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді безбарвного масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,81-1,86 (м, 1H), 1,95-2,02 (м, 1H), 2,08-2,14 (м, 2H), 2,29-2,34 (м, 2H), 3,49 (к, J=8Гц, 1H), 6,63 (д, J=6Гц, 1H), 6,69 (шс, 1H), 6,77 (д, J=6Гц, 1H), 7,15 (т, J=8Гц, 1H).

В. 1-Циклобутил-3-бензилоксибензол

Одержували як вказано в Прикладі 1В, використовуючи 3-циклобутилфенол, з виходом 98%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,81-1,86 (м, 1H), 1,98-2,02 (м, 1H), 2,11-2,15 (м, 2H), 2,30-2,34 (м, 2H), 3,52 (к, J=8Гц, 2H), 5,05 (с, 2H), 6,78-6,86 (м, 3H), 7,21 (т, J=8Гц, 1H), 7,32-7,45 (м, 5H).

Г. 1-Бром-2-циклобутил-4-бензилоксибензол

Одержували як вказано в Прикладі 14Б, використовуючи 1-циклобутил-3-бензилоксибензол, з виходом 97%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,81-1,85 (м, 1H), 2,04-2,11 (м, 3H), 2,41-2,44 (м, 2H), 3,73 (к, J=8Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 6,68 (д, J=8Гц, 1H), 6,98 (шс, 1H), 7,35-7,46 (м, 6H).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ: 17,84, 28,60, 40,64, 70,19, 113,09, 114,45, 114,85, 127,45, 127,99, 128,55, 133,02, 136,68, 145,51, 158,17.

Д. 2-циклобутил-4-бензилоксибензолборна кислота

Одержували як вказано в Прикладі 1Г, використовуючи 1-бром-2-циклобутил-4-бензилоксибензол, у вигляді твердої речовини бежевого кольору, з виходом 58%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,81-1,85 (м, 1H), 1,98-2,03 (м, 1H), 2,10-2,15 (м, 2H), 2,33-2,36 (м, 2H), 3,86 (к, J=8Гц, 1H), 6,78 (д, J=8Гц, 1H), 7,00 (шс, 1H), 7,38-7,74 (м, 6H).

Д. 2-(2-Циклобутил-4-бензилоксифеніл)-6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин

Одержували як вказано в Прикладі 1Д, використовуючи 2-циклобутил-4-бензилоксибензолборну кислоту і 2-бром-6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин, з виходом 78%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,69-1,74 (м, 1H), 1,77-1,82 (м, 1H), 1,96-2,01 (м, 4), 2,16 (с, 6H), 3,91 (к, J=8Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 5,87 (с, 2H), 6,84 (д, J=8Гц, 1H), 7,02 (шс, 1H), 7,13 (д, J=8Гц, 1H), 7,24-7,46 (м, 7H), 7,81 (т, J=8Гц, 1H).

МС(%): 409 (M+1, 100).

Е. 3-циклобутил-4-Г6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин-2-іл]фенол

Одержували як вказано в Прикладі 1Е, використовуючи 2-(2-циклобутил-4-бензилоксифеніл)-6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин, з виходом 97%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,71-1,79 (м, 1H), 1,79-1,84 (м, 1H), 1,95-1,99 (м, 4H), 2,16 (с, 6H), 5,88 (с, 2H), 6,75 (д, J=8Гц, 1H), 6,84 (шс, 1H), 7,13 (д, J=8Гц, 1H), 7,21 (д, J=8Гц, 1H), 7,30 (д, J=8Гц, 1H), 7,82 (т, J=8Гц, 1H).

МС(%): 319 (M+1, 100).

Є. 4-(6-Амінопіридин-2-іл)-3-циклобутилфенол

Одержували нагріванням 2-(2-циклобутил-4-бензилоксифеніл)-6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин з NH₂OH·HCl у водному EtOH, як описано в Прикладі 1Е, у вигляді майже білої твердої речовини, з виходом 61%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,62-1,66 (м, 1H), 1,72-1,78 (м, 1H), 1,92-1,97 (м, 4H), 3,65 (к, J=8Гц, 1H), 6,37 (д, J=8Гц, 1H), 6,54 (д, J=8Гц, 1H), 6,58 (д, J=8Гц, 1H), 6,79 (шс, 1H), 7,03 (д, J=8Гц, 1H), 7,39 (т, J=8Гц, 1H).

МС(%): 241 (M+1, 100).

Приклад 21

6-[2-ЦИКЛОБУТИЛ-4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 1Е, використовуючи 4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-циклобутилфенол і 2-диметиламіноетилхлорид, у вигляді біло-жовтого масла, з виходом 77%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,69-1,86 (м, 2H), 2,00-2,06 (м, 4H), 2,33 (шс, 6H), 2,73 (т, J=6Гц, 2H), 3,80 (к, J=8Гц, 1H), 4,10 (т, J=6Гц, 2H), 4,43 (шс, 2H), 6,42 (д, J=8Гц, 1H), 6,64 (д, J=8Гц, 1H), 6,75 (д, J=8Гц, 1H), 6,98 (шс, 1H), 7,21

(д, J=8Гц, 1H), 7,43 (т, J=8Гц, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ: 17,91, 29,83, 38,26, 45,83, 58,27, 66,11, 105,95, 111,06, 113,43, 114,36, 130,23, 137,45.
МС(%):312(M+1,100).

Приклад 22

6-[2-ЦИКЛОБУТИЛ-4-(2-ПИРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як вказано в Прикладі 14Е, використовуючи 4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-циклобутилфенол і 1-(2-хлоретил)піролідін, з виходом 69%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,69-1,86 (м, 5H), 1,99-2,06 (м, 4H), 2,61-2,64 (м, 4H), 2,91 (т, J=6Гц, 2H), 3,80 (к, J=8Гц, 1H), 4,14 (т, J=6Гц, 2H), 4,43 (шс, 2H), 6,41 (д, J=8Гц, 1H), 6,63 (д, J=8Гц, 1H), 6,75 (д, J=8Гц, 1H), 6,97 (шс, 1H), 7,20 (д, J=8Гц, 1H), 7,43 (т, J=8Гц, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ: 17,91, 23,43, 38,27, 54,63, 55,04, 66,81, 106,26, 115,12, 113,34, 114,36, 130,24, 137,79.
МС(%):338(M+1, 100).

Приклад 23

6-[2-ЦИКЛОБУТИЛ-4-(1-МЕТИЛПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

А Трет-бутиловий естер 3-[3-(6-Амінопіридин-2-іл)-4-циклобутилфенокси-1-піролідін-1-карбонової кислоти

Одержували як вказано в Прикладі 29, використовуючи 4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-циклобутилфенол і трет-бутиловий естер 3-метансульфонілоксипіролідін-1-карбонової кислоти, з виходом 88%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,45 (с, 9H), 1,70-1,79 (м, 1H), 1,82-1,87 (м, 1H), 2,00-2,09 (м, 5H), 2,17-2,22 (м, 1H), 3,45-3,60 (м, 4H), 3,79 (к, J=9Гц, 1H), 4,52 (шс, 2H), 4,92 (шс, 1H), 6,43 (д, J=8Гц, 1H), 6,66 (д, J=8Гц, 1H), 6,71 (д, J=8Гц, 1H), 6,90 (шс, 1H), 7,20-7,24 (м, 1H), 7,44 (т, J=8Гц, 1H).

Б. 6-[4-циклобутил-4-(1-метилпіролідін-3-ілокси)феніл]піридин-2-іламі

Одержували відновленням літійалюмогідридом (LiAlH₄) трет-бутилового естеру 3-[3-(6-амінопіридин-2-іл)-4-циклобутилфенокси]піролідін-1-карбонової кислоти, як це описано в Прикладі 28, з виходом 73%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,67-1,71 (м, 1H), 1,78-1,87 (м, 1H), 1,97-2,04 (м, 4H), 2,29-2,38 (м, 1H), 2,39 (с, 9H), 2,43-2,49 (м, 1H), 2,79-2,84 (м, 4H), 3,78 (к, J=9Гц, 1H), 4,43 (шс, 2H), 4,84-4,88 (м, 1H), 6,42 (д, J=8Гц, 1H), 6,64-6,68 (м, 2H), 6,90 (шс, 1H), 7,19 (д, J=8Гц, 1H), 7,42 (т, J=8Гц, 1H).

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ: 19,09, 29,93, 32,88, 38,12, 42,15, 55,16, 62,41, 76,81, 106,09, 111,68, 114,44, 130,29, 137,68, 145,41.

МС(%):324(M+1,100).

Приклад 24

4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-ЦИКЛОПЕНТИЛФЕНОЛ

А 1-(3-Бензилоксифеніл)циклобутанол

У суху колбу поміщали магній і до вказаної колби додавали розчин 1-бром-3-бензилоксибензолу (10,53г, 40ммоль) в 40мл безводного етилового ефіру. В атмосфері азоту одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом протягом 8 годин. Після чого реакційну суміш охолоджували до 0°C після чого по краплям додавали циклопентанон (J.A.C.S., 90, 3404-3415, 1968) (3,54мл, 40ммоль) в 10мл безводного етилового ефіру. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин і потім охолоджували до 0°C і гідролізували водним розчином хлориду амонію (NH₄Cl) (20мл). Органічний екстракт сушили (MgSO₄) і концентрували під вакуумом. Неочищений продукт хроматографували на 300г силікагелю використовуючи в якості елюенту суміш розчинників гексан-етилацетат (EtOAc) 3:1, одержуючи 4г (37%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді блідо-жовтого масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,79-1,84 (м, 2H), 1,94-2,02 (м, 6H), 5,06 (с, 2H), 6,85 (д, J=8Гц, 1H), 7,07 (д, J=8Гц, 1H), 7,15 (шс, 1H), 7,23-7,44 (м, 6H).

Б. 3-Циклобутилфенол

В атмосфері азоту N₂ до 30мл етилацетату (EtOAc) додавали 1-(3-бензилоксифеніл)циклопентанолу (2,8г, 10,6ммоль), 3 краплі концентрованої HCl і 10% паладію на вугліці (Pd/C) 1,0г. Одержану суміш гідрогенували (Tetrahedron Assymetry, 1360, 1993) при тиску 40 псі 2 години. Реакційну суміш фільтрували крізь шар целіту і концентрували під вакуумом, одержуючи 1,3г (77%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,56-1,79 (м, 6H), 1,99-2,04 (м, 1H), 2,93 (г, J=8Гц, 1H), 6,62 (д, J=8Гц, 1H), 6,71 (шс, 1H), 6,80 (д, J=8Гц, 1H), 7,13 (д, J=8Гц, 1H).

В. 1-Циклопентил-3-бензилоксибензол

Одержували нагріванням 3-циклопентилфенол з бензилбромідом і карбонатом калію (K₂CO₃) в ацетоні, як описується в Прикладі 1В, одержуючи вказану в заголовку сполуку, з виходом 99%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,54-1,79 (м, 6H), 2,03-2,06 (м, 2H), 2,96 (к, J=8Гц, 1H), 5,04 (с, 2H), 6,78 (д, J=8Гц, 1H), 6,84-6,89 (м, 2H), 7,19 (т, J=8Гц, 1H), 7,30-7,45 (м, 5H).

Г. 1-Бром-2-циклопентил-4-бензилоксибензол

Одержували бромуванням NBS 1-циклопентил-3-бензилоксибензолу, як описано в Прикладі 14Б, з виходом 76%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,49-1,53 (м, 2H), 1,66-1,80 (м, 4H), 2,03-2,09 (м, 2H), 3,34 (к, J=8Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 6,65 (д, J=6Гц, 1H), 6,90 (с, 1H), 7,31-7,41 (м, 6H).

Д. 2-циклопентил-4-бензилоксибензолборна кислота

Одержували літіюванням 1-бром-2-циклопентил-4-бензилоксибензолу n-BuLi з послідовним додаванням B(OEt)₃, як описано в Прикладі 1Г, з виходом 80%.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,56-1,80 (м, 6H), 2,02-2,08 (м, 2H), 2,91-2,99 (м, 1H), 5,04 (с, 2H), 6,77 (д, J=8Гц, 1H), 6,79-6,87 (м, 2H), 7,16-7,46 (м, 5H).

Е. 2-(2-циклопентил-4-бензилоксифеніл)-6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин

Одержували зв'язуванням 2-циклопентил-4-бензилоксибензолборної кислоти з 2-бром-6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин, як описано в Прикладі 1Д, з виходом 58%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,55-1,60 (м, 4Н), 1,74-1,78 (м, 2Н), 1,91-1,95 (м, 2Н), 2,17 (с, 6Н), 3,30 (к, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 5,10 (с, 2Н), 5,89 (с, 2Н), 6,86 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 7,03 (с, 1Н), 7,16 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 7,25-7,47 (м, 7Н), 7,84 (т, $J=8\text{Гц}$, 1Н).

МС(%):423($M+1$,100).

Є. 3-Циклопентил-4-[6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин-2-іл]фенол

Одержували відновленням 2-(2-циклобутил-4-бензилоксифеніл)-6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридину амонійформіатом в присутності 20% гідроксиду паладію на вуглєці ($\text{Pd}(\text{OH})_2$ на С), як описано в Прикладі 1Е, з виходом 48%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,51-1,55 (м, 4Н), 1,74-1,79 (м, 2Н), 1,88-1,91 (м, 2Н), 2,14 (с, 6Н), 3,27 (к, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 5,87 (с, 2Н), 6,68 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 6,85 (шс, 1Н), 7,15 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 7,23 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 7,33 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 7,83 (т, $J=8\text{Гц}$, 1Н).

МС(%):333, ($M+1$, 100).

Ж. 4-(6-Амінопіридин-2-іл)-3-ииклопентилфенол

Одержували нагріванням 3-циклобутил-4-[6-(2,5-диметилпірол-1-іл)піридин-2-іл]фенолу з $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ у водному EtOH , як описано в Прикладі 1Є, з виходом 61%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,45-1,53 (м,4Н), 1,61-1,70 (м, 2Н), 1,86-1,93 (м, 2Н), 3,08 (к, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 4,64 (шс, 2Н), 6,35 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 6,43 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 6,63 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 6,74 (шс, 1Н), 7,02 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 7,45 (т, $J=8\text{Гц}$, 1Н).

МС(%):255($M+1$,100).

Приклад 25

6-[2-ЦИКЛОПЕНТИЛ-4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували алкілуванням 4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-циклопентилфенолу хлоридом 2-диметиламіноетилом в присутності Cs_2CO_3 в киплячому ацетоні, як описано в Прикладі 14Є, з виходом 67%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,53-1,74 (м, 6Н), 1,91-1,95 (м, 2Н), 2,32 (с, 6Н), 2,71 (т, $J=6\text{Гц}$, 2Н), 3,16 (к, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 4,06 (т, $J=6\text{Гц}$, 2Н), 4,43 (шс, 2Н), 6,42 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 6,66 (д, $J=7\text{Гц}$, 1Н), 6,74 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 6,92 (шс, 1Н), 7,20 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 7,43 (т, $J=8\text{Гц}$, 1Н).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ : 25,98, 35,42, 41,66, 45,92, 58,33, 65,82, 106,10, 110,86, 113,13, 114,61, 130,36, 137,61, 146,31, 157,92, 158,82.

МС(%):326($M+1$, 100).

Приклад 26

6-[2-ЦИКЛОПЕНТИЛ-4-(2-ПІРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Одержували як описано в Прикладі 14Є використовуючи 4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-циклопентилфенол і 1-(2-хлоретил)піролідін, з виходом 43%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,53-1,95 (м, 12 Н), 2,63 (шс, 4Н), 2,90 (т, $J=6\text{Гц}$, 2Н), 3,18 (к, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 4,12 (т, $J=6\text{Гц}$, 2Н), 4,45 (шс, 2Н), 6,41 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 6,65 (д, $J=7\text{Гц}$, 1Н), 6,74 (д, $J=7\text{Гц}$, 1Н), 6,91 (шс, 1Н), 7,19 (д, $J=8\text{Гц}$, 1Н), 7,42 (т, $J=8\text{Гц}$, 1Н).

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ : 23,47, 25,97, 35,43, 41,67, 54,70, 55,09, 66,84, 106,10, 111,05, 112,99, 114,62, 130,39, 137,61, 146,28, 157,87, 158,77.

МС(%):352($M+1$, 100).

Приклад 27

ТРЕТ-БУТИЛОВИЙ ЕСТЕР 3-[4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-МЕТОКСИФЕНОКСИ]-ПІРОЛІДИН-1-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

В атмосфері азоту N_2 до 20мл безводного ТГФ додавали 173мг (0,92ммоль) (R)-N-ВОС-3-гідроксипіролідину, 200мг (0,92ммоль) 4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-метоксифенолу і 267мг (1,02ммоль) трифенілфосфіну. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і при перемішуванні додавали 160 μl диетилазодикарбоксилату (1,02ммоль). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин після чого реакційну суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в етилацетаті (150мл). Органічний розчин промивали 1М розчином гідроксиду натрію (NaOH) (2х100мл) і насиченим розчином хлориду натрію (1х100мл) і сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи неочищений продукт, що хроматографували на 40г силікагелю 60 (EM Science) використовуючи в якості елюенту суміш розчинників етилацетат.тєксан, одержуючи 397мг неочищеного продукту (вказаної в заголовку сполуки), яку використовували в наступній стадії.

Приклад 28

6-[4-(1-МЕТИЛПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)-2-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

В атмосфері азоту N_2 до 20мл безводного ТГФ додавали 357мг (0,92ммоль) неочищеного трет-бутилового естеру 3-[4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-метоксифенокси]-піролідін-1-карбонОВОЇ кислоти і 2,31мл (2,31ммоль) 1,0М розчину літійалюмогідриду. Реакційну суміш охолоджували кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 2 годин і потім реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш обережно гасили 88 μl води, 88 μl 1N розчином NaOH та 264 μl води. Алюмінієву сіль фільтрували і промивали етилацетатом і фільтрат промивали під вакуумом, одержуючи 290мг неочищеного продукту, що хроматографували на 25г силікагелю 60 (EM Science) використовуючи в якості елюенту суміш розчинників дихлорметан.метанол:гідроксид амонію-95:5:0,05, одержуючи 85мг (31%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді безбарвного масла, яке перетворювали у 79мг хлорводневого похідного шляхом розчинення в дихлорметані і додаванні 1мл насиченого HCl ефірного розчину, концентрування і розтирання з етилацетатом.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,98-2,03 (м-1Н), 2,28-2,44 (м-2Н), 2,38 (с-3Н), 2,74-2,86 (м-3Н), 3,78 (с-3Н), 4,42 (шс-2Н), 4,84-4,87 (м-1Н), 6,37 (дд-1Н; $J=0,83\text{Гц}$; $J=8,09\text{Гц}$), 6,45-6,51 (м-2Н), 7,12 (дд-1Н; $J=0,83\text{Гц}$; $J=7,68\text{Гц}$), 7,40-7,44 (м-1Н), 7,63 (д-1Н; $J=8,51\text{Гц}$).

Приклад 29

ТРЕТ-БУТИЛОВИЙ ЕСТЕР 4-[4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-МЕТОКСИФЕНОКСИ]-ПІПЕРИДИН-1-КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

В атмосфері азоту N₂ до 15мл безводного ДМСО додавали 57мг (0,51ммоль) t-бутоксиду калію і потім 100мг (0,46ммоль) 4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-метоксифенолу. До одержаної суміші додавали N-BOC-4-гідроксипіперидинмезилату (142мг, 0,51ммоль) і одержану суміш нагрівали при 105°C на протязі 4,5 годин. До суміші додавали ще 142мг (0,51ммоль) мезилату і реакційну суміш додатково нагрівали ще 75 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали 100мл води. Водний розчин екстрагували етилацетатом (2x150мл). Органічний розчин промивали водою (2x100мл), 1М розчином гідроксиду натрію (NaOH) (2x100мл) і насиченим розчином хлориду натрію (1x100мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом, одержуючи неочищений продукт, що хроматографували на 30г силікагелю 60 (EM Science) використовуючи в якості елюенту суміш розчинників етилацетат:гексан-2:1, одержуючи 210мг неочищеного продукту (вказаної в заголовку сполуки), яку використовували в наступній стадії.

Приклад 30

6-[2-МЕТОКСИ-4-(1-МЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Відновленням літійалюмогідридом трет-бутилового естеру 3-[4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-метоксифенокси]-піперидин-1-карбонової кислоти як це описано вище для трет-бутилового естеру 3-[4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-метоксифенокси]-піролідин-1-карбонової кислоти одержували після хроматографії на силікагелі (використовуючи в якості елюенту суміш розчинників дихлорметан:метанол:гідроксид амонію-95:5:0,05) 65мг (45%-після двох стадій) вказаної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,81-2,03 (м-4H), 2,29 (с-3H), 2,26-2,30 (м-2H), 2,68 (м-2H), 3,79 (с-3H), 4,33-4,43 (м-3H), 6,37 (дд-1H; J=0,62Гц; J=8,10Гц), 6,51-6,57 (м-2H), 7,11 (дд-1H; J=0,62Гц; J=7,68Гц), 7,41 (т-1H; J=7,68Гц), 7,61 (д-1H; J=8,52Гц).

Приклад 31

6-[4-АЛІЛОКСИ-2-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

В атмосфері азоту до 75мл ацетону додавали 3,00г (13,87ммоль) 4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-метоксифенолу і 9,04г (27,75ммоль) карбонату цезію і надалі додавали 3,39г (41,62ммоль) алілхлориду. Одержану суміш нагрівали до 45°C і перемішували протягом 16 годин і потім концентрували під вакуумом. Твердий залишок розділяли між етилацетатом (200мл) і водою (200мл). Органічний шар промивали насиченим розчином хлориду натрію (1x200мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи продукт, у вигляді жовтої твердої речовини яку розтирали з гексаном і фільтрували, одержуючи 3,24г (91%) неочищеного продукту (вказаної в заголовку сполуки), у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,80 (с-3H), 4,45 (шс-2H), 4,55 (д-2H; J=5,19Гц), 5,28 (д-1H; J=10,58Гц), 5,41 (д-1H; J=17,22Гц), 6,05 (м-1H), 6,38 (д-1H; J=8,09Гц), 6,55 (м-2H), 7,11 (д-1H; J=7,68Гц), 7,42 (т-1H; J=7,67Гц), 7,64 (д-1H; J=8,30Гц).

Приклади 32-33

4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-МЕТОКСИ-6-АЛІЛФЕНОЛ ТА 4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-МЕТОКСИ-2-АЛІЛФЕНОЛ

В атмосфері азоту до круглодонної колби, що споряджена мішалкою завантажували 4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-метоксифенол і аліловий етер. Реакційну колбу розміщали в масляній бані і нагрівали до 230°C і перемішували при цій температурі протягом 20 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і аналізували використовуючи ТШХ (2:1 етилацетат:гексан) яка показували наявність деякої кількості вихідного етеру. Реакційну колбу знов поміщали у масляну баню і нагрівали до 230°C і перемішували при цій температурі протягом 20 хвилин. До одержаного коричневого масла додавали розчин метанол/етилацетат і додавали 15г силікагелю 60 (EM Science). Одержану суміш концентрували під вакуумом і одержаний коричневий порошок поміщували в голові колонки, що містила 150г силікагелю і хроматографували використовуючи суміш розчинників 3:2 етилацетат:гексан, одержуючи 1,4г неочищеного 6-алілфенолу, що містив деяку кількість 2-алілфенолу. Неочищений 6-алілфенол хроматографували використовуючи суміш розчинників 1:1 етилацетат:гексан, одержуючи 1,05г (33%) 6-алілфенолу у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,32 (д-2H; J=6,22Гц), 3,38 (с-3H), 4,68 (шс-2H), 5,03 (м-1H), 5,10 (м-1H), 5,95 (м-1H), 6,17 (с-1H), 6,37 (м-1H), 6,95 (м-1H), 7,28 (с-1H), 7,44 (м-1H).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,44 (с-3H), 3,46 (д-2H; J=5,82Гц), 4,59 (шс-2H), 5,03 (м-2H), 6,02 (м-1H), 6,38 (м-2H), 7,07 (д-1H; J=7,68Гц), 7,24 (м-1H), 7,42 (м-1H).

Приклади 34

4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-МЕТОКСИ-6-ПРОПІЛФЕНОЛ

В атмосфері азоту в колбі Парра в 25мл абсолютного етанолу розчиняли 1,20г (4,682ммоль) 4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-метокси-6-алілфенолу. Етанольний розчин гідрогенували (50 псі) 45 хвилин при кімнатній температурі. Реакційну суміш після цього фільтрували крізь шар целіту і промивали додаванням метанолу. Об'єднані фільтрати концентрували під вакуумом, одержуючи 1,20г (99%) бажаного продукту.

¹H ЯМР (CD₃OD) δ: 0,94 (т-3H; J=7,47Гц), 1,58 (м, 2H), 2,52 (м-2H), 3,73 (с-3H), 6,42 (дд-1H; J=0,83Гц; J=8,30Гц), 6,47 (с-1H), 6,88 (дд-1H; J=0,83Гц; J=7,47Гц), 7,19 (с-1H), 7,40 (дд-1H; J=7,47Гц; J=8,09Гц).

ПРИКЛАДИ 35

6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМ(НОЕТОКСИ)-2-МЕТОКСИ-5-ПРОПІЛФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

В атмосфері азоту до 20мл ацетону додавали 150мг (0,58ммоль) 4-(6-амінопіридин-2-іл)-3-метокси-6-пропілфенолу і 819мг (2,32ммоль) карбонату цезію і надалі додавали 125мг (0,87ммоль) гідрохлориду N-(2-хлоретил)диметиламіну. Одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником при перемішуванні протягом 16 годин і потім концентрували під вакуумом. Твердий залишок розділяли між етилацетатом (150мл) і водою. Органічний екстракт промивали насиченим розчином хлориду натрію (1x100мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом одержуючи продукт, у вигляді жовтої твердої речовини, яку хроматографували на 25г силікагелю 60 (EM Science) використовуючи в якості елюенту суміш розчинників 9:1 дихлорметан:метанол, одержуючи при цьому 131мг (69%) амінопіридину, у вигляді біло-жовтої твердої речовини. 145мг відповідної гідрохлоридної солі вказаної сполуки одержували розчиненням вказаної сполуки в

дихлорметані і додаванні до одержаного розчину насиченого HCl діетилового ефіру. Мутний розчин концентрували під вакуумом, додавали ізопропілового спирту і розчин знову концентрували під вакуумом і одержаний залишок розтирали з етилацетатом.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,93 (т-3H; J=7,47Гц), 1,60 (м-2H), 2,40 (с-6H), 2,55 (м-2H), 2,74 (т-2H; J=6,02Гц), 3,82 (с-3H), 4,14 (т-2H; J=6,02Гц), 4,48 (шс-2H), 6,39 (д-1H; J=8,09Гц), 6,50 (с-1H), 7,14 (д-1H, J=7,67Гц), 7,43 (т-1H, J=7,68Гц), 7,51 (с-1H).

Сполуки вказані в Прикладах 36-42 одержували використовуючи методики описані в Прикладах 27-30.

Приклад 36

6-[2-ІЗОПРОПІЛ-4-(ПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,13 (д-6H; J=6,86Гц), 1,92-2,11 (м-2H), 2,43 (шс-2H), 2,84-3,22 (м-5H), 4,53 (шс-2H), 4,81-4,84 (м-1H), 6,38 (дд-1H; J=0,62Гц, J=8,10Гц), 6,60-6,69 (м-2H), 6,83 (д-1H; J=2,49Гц), 7,17 (д-1H, J= 8,52Гц), 7,41 (т-1H; J=7,47Гц).

Приклад 37

6-[2-ІЗОПРОПІЛ-4-(ПІПЕРИДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,14 (д-6H; J=6,85Гц), 1,22-1,27 (м-1H), 1,40-1,55 (м-1H), 1,71-1,84 (м-2H), 1,97-2,02 (м-1H), 2,20 (шс-1H), 2,72-2,78 (м-3H), 3,15-3,22 (м-2H), 4,14-4,32 (м-2H), 4,47 (шс-2H), 6,42 (дд-1H; J=0,83Гц; J=8,33Гц), 6,65 (дд-1H; J=0,83Гц; J=7,48Гц), 6,75 (дд-1H; J=2,71Гц; J=8,51Гц), 6,89 (д-1H; J=2,50Гц), 7,18 (д-1H; J=8,31Гц), 7,44 (дд-1H; J=7,48Гц; J= 8,10Гц).

Приклад 38

6-[2-ІЗОПРОПІЛ-4-(1-МЕТИЛАЗЕТИДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,12 (д-6H; J=6,85Гц), 2,40 (с-3H), 3,10 (м-2H), 3,16-3,22 (м-1H), 3,83 (м-2H), 4,47 (шс-2H), 4,73-4,79 (м-1H), 6,40 (д-1H; J=8,09Гц), 6,55 (дд-1H; J=2,50Гц; J=8,30Гц), 6,63 (д-1H; J=7,47Гц), 6,79 (д-1H; J=2,70Гц), 7,17 (д-1H; J=8,30Гц), 7,42 (т-1H; J=7,68Гц).

Приклад 39

6-[2-ІЗОПРОПІЛ-4-(1-МЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,15 (д-6H; J=6,85Гц), 1,82-1,90 (м-1H), 2,00-2,05 (м-1H), 2,31 (с-3H), 2,29-2,33 (м-2H), 2,70 (м-2H), 3,16-3,23 (м-1H), 4,34-4,45 (м-3H), 6,42 (дд-1H; J=0,62Гц; J=8,10Гц), 6,65 (дд-1H; J=0,62Гц; J=7,47Гц), 6,74 (дд-1H; J=2,70Гц; J=8,51Гц), 6,88 (д-1H; J=2,70Гц), 7,18 (д-1H, J=8,52Гц), 7,44 (дд-1H; J=7,27Гц; J=8,10Гц).

Приклад 40

6-[2-ІЗОПРОПІЛ-4-(1-МЕТИЛПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,12 (д-6H; J=6,85Гц), 1,98-2,02 (м-1H), 2,28-2,47 (м-2H), 2,38 (с-3H), 2,80-2,84 (м-3H), 3,15-3,20 (м-1H), 4,49 (шс-2H), 4,83-4,85 (м-1H), 6,38-6,41 (м-1H), 6,62-6,66 (м-2H), 6,85 (д-1H; J=2,50Гц), 7,17 (д-1H; J=8,31Гц), 7,39-7,43 (м-1H).

Приклад 41

6-[2-ІЗОПРОПІЛ-4-(1-МЕТИЛПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,11 (д-6H; J=6,85Гц), 1,94-2,02 (м-1H), 2,24-2,46 (м-2H), 2,37 (с-3H), 2,77-2,83 (м-3H), 3,14-3,21 (м-1H), 4,45 (шс-2H), 4,80-4,85 (м-1H), 6,38-6,40 (м-1H), 6,62-6,65 (м-2H), 6,84 (д-1H; J=2,70Гц), 7,14-7,17 (м-1H), 7,41 (дд-1H; J=7,47Гц; J=8,02Гц).

Приклад 42

6-[2-ІЗОПРОПІЛ-4-(2-МЕТИЛ-2-АЗАБІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТ-5-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,14 (д-6H), 1,48-1,96 (м-4H), 2,40 (с-3H), 2,44-2,88 (м-2H), 3,03-3,06 (м-1H), 3,16-3,23 (м-2H), 4,43 (шс-2H), 4,64 (м-1H), 6,43 (дд-1H; J=0,83Гц; J=8,30Гц), 6,64-6,70 (м-2H), 6,86 (д-1H; J=2,49Гц), 7,17-7,20 (м-1H), 7,41-7,45 (дд-1H; J=7,47Гц; J=8,09Гц).

Сполуки вказані в Прикладах 43-75 одержували використовуючи методики описані в Прикладі 2.

Приклад 43

6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)-2-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,34 (с-6H), 2,74 (т-2H), 3,79 (с-3H), 4,10 (т-2H), 4,49 (шс-2H), 6,38 (дд-1H; J=8,09Гц, 0,62Гц), 6,54-6,58 (м-2H), 7,12 (дд-1H; J=7,47Гц, 0,83Гц), 7,42 (т-1H; J=7,68Гц), 7,65 (м-1H).

Приклад 44

6-[4-[2-(БЕНЗИЛМЕТИЛАМІНО)ЕТОКСИ]-2-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,34 (с-3H), 2,84 (т-2H; J=6,01Гц), 3,62 (с-2H), 3,79 (с-3H), 4,10 (т-2H; J=6,01Гц), 4,51 (шс-1H), 6,36 (д-2H; J=8,09Гц), 6,52-6,57 (м-2H), 7,12 (д-2H, J=7,47Гц), 7,22-7,36 (м-5H), 7,42 (т-1H, J=7,89Гц), 7,65 (д-1H, J=8,30).

Приклад 45

6-[2-МЕТОКСИ-4-(2-ПІРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,78-1,82 (м-4H), 2,60-2,65 (м-4H), 2,90 (т-2H; J=5,82Гц), 3,79 (с-3H), 4,13 (т-2H; J=6,02Гц), 4,44 (шс-2H), 6,37 (д-1H; J=8,10), 6,55 (с-1H), 6,55-6,57 (м-1H), 7,11 (д-1H, J=7,48Гц), 7,39-7,43 (м-1H), 7,64 (д-1H; J=7,89Гц).

Приклад 46

2-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-5-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)ФЕНОЛ

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,34 (с-6H), 2,77 (т-2H), 4,09 (т-2H), 6,38-6,47 (м-2H), 7,06 (дд-1H; J=2,49Гц; J=7,68Гц), 7,46-7,51 (м-1H), 7,67-7,71 (м-1H).

Приклад 47

2-[4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-МЕТОКСИФЕНОКСИ]АЦЕТАМІД

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,80 (с-3H), 4,53 (с-2H), 4,87 (шс-4H), 6,45 (д-1H; J=8,09Гц), 6,61 (дд-1H; J=2,08Гц; J=8,51Гц), 6,72 (д-1H; J=1,87Гц), 6,87 (д-1H; J=7,47Гц), 7,40-7,43 (м-2H).

Приклад 48

6-[4-(2-АМІНОЕТОКСИ)-2-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 3,08 (т-2H; J=5,19Гц), 3,78 (с-3H), 4,87 (шс-4H), 6,45 (дд-1H; J=0,62Гц; J=8,30Гц), 6,60 (дд-1H; J=2,28Гц; J=8,30Гц), 6,65 (д-1H; J=2,28Гц), 6,87 (дд-1H; J=0,83; J=7,47Гц), 7,40-7,44 (м-2H).

Приклад 49
6-{4-[2-(3,4-ДИГИДРО-1H-ИЗОХИНОЛИН-2-ИЛ)ЕТОКСИ]-2-МЕТОКСИФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,86-2,93 (м-4H), 2,98 (т-2H; J=6,01), 3,77 (с-2H), 3,80 (с-3H), 4,22 (т-2H; J=6,01Гц), 6,36 (д-1H; J=8,09Гц), 6,57-6,61 (м-2H), 7,01-7,14 (м-5H), 7,42 (т-1H; J=7,89Гц), 7,68 (д-1H; J=8,50).

Приклад 50
2-[4-(6-АМИНОПИРИДИН-2-ИЛ)-3-МЕТОКСИФЕНОКСИ]ЕТАНОЛ

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,02 (шс-1H), 3,81 (с-3H), 3,81-3,84 (м-2H), 4,05-4,07 (м-2H), 4,55 (шс-1H), 6,40 (дд-1H; J=0,62Гц; J=8,09Гц), 6,53-6,58 (м-2H), 7,11-7,12 (м-1H), 7,44 (т-1H; J=7,89Гц), 7,64 (дд-1H; J=2,49Гц; J=6,64Гц).

Приклад 51
6-{2-МЕТОКСИ-4-[2-(2,2,6,6-ТЕТРАМЕТИЛПІПЕРИДИН-1-ИЛ)ЕТОКСИ]ФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,86-1,65 (м-18H), 2,73 (т-2H; J=8,30), 3,33 (т-2H; J=8,71Гц), 3,82 (с-3H), 6,39 (д-1H; J=8,30Гц), 6,52-6,58 (м-2H), 7,13 (д-1H; J=7,47Гц), 7,43 (т-1H; J=7,47Гц), 7,65 (д-1H; J=8,51Гц).

Приклад 52
6-{4-[2-(2,5-ДИМЕТИЛПІРОЛІДИН-1-ИЛ)ЕТОКСИ]-2-МЕТОКСИФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,12 (д-6H; J=6,23Гц), 1,44-1,51 (м-2H), 2,07-2,15 (м-2H), 2,94-3,11 (м-2H), 3,27 (шс-2H), 3,80 (с-3H), 4,15-4,23 (м-2H), 4,52 (шс-2H), 6,38 (д-1H; J=8,10Гц), 6,53-6,58 (м-2H), 7,11 (д-1H; J=7,47Гц), 7,43 (т-1H; J=7,26Гц), 7,64 (д-1H; J=8,51Гц).

Приклад 53
6-(4-[2-(2,5-ДИМЕТИЛПІРОЛІДИН-1-ИЛ)ЕТОКСИ]1-2-МЕТОКСИФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19 (д-6H; J=6,22Гц), 1,41-1,44 (м-2H), 1,82-1,89 (м-2H), 2,76-2,78 (шс-2H), 3,02 (т-2H; J=6,64Гц), 3,80 (с-3H), 4,09 (т-2H; J=6,64Гц), 4,53 (шс-2H), 6,38 (д-1H; J=8,09Гц), 6,50-6,57 (м-2H), 7,11 (д-1H; J=7,47Гц), 7,43 (т-1H; J=7,26Гц), 7,64 (д-1H; J=8,51Гц).

Приклад 54
2-[4-(6-АМИНОПИРИДИН-2-ИЛ)-3-МЕТОКСИФЕНОКСИ]-1-(2,2,6,6-ТЕТРАМЕТИЛПІПЕРИДИН-1-ИЛ)ЕТАНОН
ЛР/МС: М+Н=398 (теоретичний=398)

Приклад 55
6-[2-МЕТОКСИ-4-(1-МЕТИЛПІРОЛІДИН-2-ИЛ)МЕТОКСИ]ФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,23-2,35 (м-4H), 2,35 (с-3H), 2,65(м-1H), 2,90-2,99 (м-1H), 3,80 (с-3H), 4,46-4,50 (м-2H), 4,76 (шс-2H), 6,40 (дд-1H; J=0,62Гц; J=8,10Гц), 6,58-6,61 (м-2H), 7,08 (дд-1H; J=0,81Гц; J=7,68Гц), 7,41-7,46 (м-1H), 7,61 (дд-1H; J=1,24; J=8,10Гц).

Приклад 56
6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМИНОЕТОКСИ)-2-ПРОПОКСИФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,97 (т-3H; J=7,47), 1,71-1,80 (м-2H), 2,33 (с-6H), 2,72 (т-2H; J=5,60Гц), 3,90 (т-2H; J=6,43Гц), 4,07 (т-2H; J=5,60Гц), 4,45 (шс-2H), 6,36 (дд-1H; J=0,41Гц; J=7,89Гц), 6,54-6,57 (м-2H), 7,19 (д-1H; J=7,68Гц), 7,39 (т-1H; J=7,47Гц), 7,70 (д-1H; J=8,10Гц).

Приклад 57
6-(4-[2-БЕНЗИЛМЕТИЛАМИНО)ЕТОКСИ]-2-ПРОПОКСИФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,99 (т-3H; J=7,47), 1,74-1,82 (м-2H), 2,34 (с-3H), 2,84 (т-2H; J=6,02Гц), 3,62 (с-3H), 3,91 (т-2H; J=6,52Гц), 4,11 (т-2H; J=5,81Гц), 4,47 (шс-2H), 6,37 (д-1H; J=7,89Гц), 6,51-6,56 (м-2H), 7,21-7,44 (м-2H), 7,70 (д-1H; J=8,10Гц).

Приклад 58
6-[4-(2-ЕТОКСИЕТОКСИ)-2-МЕТОКСИФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,23 (т-3H; J=7,06Гц), 3,55-3,61 (м-2H), 3,79 (с-3H), 3,76-3,79 (м-2H), 4,12-4,15 (м-2H), 4,49 (шс-1H), 6,37 (д-1H; J=8,09Гц), 6,54-6,56 (м-2H), 7,11 (д-1H; J=7,47Гц), 7,41 (дд-1H; J=8,10Гц; J=1,46Гц), 7,63 (дд-1H; J=0,63Гц; J=7,87Гц).

Приклад 59
6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМИНОЕТОКСИ)-2-ИЗОПРОПОКСИФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,26 (д-6H; J=6,02Гц), 2,33 (с-6H), 2,72 (т-2H; J=5,81Гц), 4,07 (т-2H; J=5,81Гц), 4,41-4,47 (м-3H), 6,35 (д-1H; J=8,09Гц), 6,53-6,57 (м-2H), 7,20-7,23 (м-1H), 7,39 (т-1H; J=7,68Гц), 7,68 (д-1H; J=8,50Гц).

Приклад 60
6-[4-(2-ЕТОКСИЕТОКСИ)-2-ИЗОПРОПОКСИФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,21-1,27 (м-9H), 3,58 (κ-2H; J=6,85Гц), 3,75-3,78 (м-2H), 4,08-4,13 (м-1H), 4,39-4,47 (м-3H), 6,35 (д-1H; J=8,09Гц), 6,55-6,58 (м-2H), 7,22 (д-1H; J=6,88Гц), 7,37-7,41 (м-1H), 7,69 (д-1H; J=7,88Гц).

Приклад 61
6-[2-МЕТОКСИ-4-(3-МЕТИЛБУТОКСИ)ФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,96 (д-6H; J=6,65Гц), 1,68 (κ-2H; J=6,86Гц), 1,80-1,87 (м-1H), 3,81 (с-3H), 4,01 (т-2H; J=6,65Гц), 4,42 (шс-2H), 6,37 (дд-1H; J=0,83Гц; J=8,10Гц), 6,51 (д-1H; J=2,31Гц), 6,55 (дд-1H; J=2,28Гц; J=8,52Гц), 7,13 (дд-1H; J=0,64Гц; J=7,48Гц), 7,42 (т-1H; J=7,79Гц), 7,65 (д-1H; J=8,51Гц).

Приклад 62
6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМИНОЕТОКСИ)-2-ЕТОКСИФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,37Гц (т-3H; J=7,05Гц), 2,34 (с-6H), 2,73 (т-2H; J=5,60Гц), 4,02 (κ-2H; J=7,05Гц), 4,08 (т-2H; J=5,60Гц), 4,53 (шс-2H), 6,36-6,38 (м-1H), 6,55-6,58 (м-2H), 7,21 (д-1H; J=7,68Гц), 7,39-7,43 (м-1H), 7,71 (д-1H; J=8,30Гц).

Приклад 63
6-(4-[2-БЕНЗИЛМЕТИЛАМИНО)ЕТОКСИ]-2-ЕТОКСИФЕНИЛ}ПИРИДИН-2-ИЛАМІН

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 1,39 (т-3H; J=7,06Гц), 2,35 (с-3H), 2,84 (т-2H; J=6,02Гц), 3,62 (с-3H), 4,03 (κ-2H; J=6,84Гц), 4,12Гц (т-2H; J=6,02Гц), 4,43 (шс-2H), 6,38 (д-1H; J=8,09Гц), 6,51 (д-1H; J=2,08Гц), 6,55-6,57 (м-1H),

7,23-7,35 (м-5Н), 7,42 (т-1Н; J=7,68Гц), 7,73 (д-1Н; J=8,50Гц).

Приклад 64

6-[2-ЕТОКСИ-4-(3-МЕТИЛБУТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 0,97 (д-6Н; J=6,64Гц), 1,39 (т-3Н; J=7,05Гц), 1,60-1,75 (м-2Н), 1,81-1,87 (м-1Н), 3,99-4,06 (м-4Н), 4,49 (шс-2Н), 6,36 (д-1Н; J=7,89Гц), 6,51 (д-1Н; J=2,08Гц), 6,57 (дд-1Н; J=2,28Гц; J=8,50Гц), 7,23 (д-1Н; J=7,47Гц), 7,41 (т-1Н; J=7,68Гц), 7,73(д-1Н,и=8,50Гц).

Приклад 65

1-(6-АМІНО-3-АЗАБІЦИКЛО[3.1.0]ГЕКС-3-ІЛ)-2-[4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-ЕТОКСИ-ФЕНОКСИ]ЕТАНОН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,38 (т-3Н; J=6,85Гц), 2,00-2,20 (м-2Н), 2,60-3,90 (м- 6Н), 4,13-4,14 (м-2Н), 4,77,4,87 (м-4Н), 6,62-6,97 (м-4Н), 7,44 (д-1Н; J=8,72Гц), 7,90-7,95 (м-1Н).

Приклад 66

6-[2-ЕТОКСИ-4-(2-ПІРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,37 (т-3Н; J=7,05Гц), 1,76-1,84 (м-4Н), 2,57-2,63 (м-4Н), 2,89 (т-2Н; J=5,81Гц), 4,02 (к-2Н; J=5,85Гц), 4,12 (т-2Н; J=5,81Гц), 4,44 (шс-2Н), 6,36 (д-1Н; J=8,09Гц), 6,53-6,58 (м-2Н), 7,22 (д-1Н; J=7,47Гц), 7,40 (т-1Н; J=7,68Гц), 7,71 (д-1Н; J=8,51Гц).

Приклад 67

3-{2-[4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-ЕТОКСИФЕНОКСИ]ЕТИЛ}-3-АЗАБІЦИКЛО[3.1.0]-ГЕКС-6-ИЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,37-1,41 (м-5Н), 1,78 (шс-2Н), 2,47 (д-2Н; J=8,71Гц), 2,55 (с-1Н), 2,76-2,81 (м-2Н), 3,05-3,08 (м-2Н), 4,00-4,05 (м-4Н), 4,47 (шс-2Н), 6,35-6,38 (м-1Н), 6,52-6,55 (м-2Н), 7,20-7,25 (м-1Н), 7,39-7,43 (м-1Н), 7,69-7,72 (м-1Н).

Приклад 68

1-(6-АМІНО-3-АЗАБІЦИКЛО[3.1.0]ГЕКС-3-ІЛ)-2-[4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-МЕТОКСИ-ФЕНОКСИ]ЕТАНОН

¹Н ЯМР (CD₃OD) НСІ-сіль δ: 2,07-2,20 (м-2Н), 2,47 (с-1Н), 3,52-3,56 (м-1Н), 3,64 (с-3Н), 3,73-3,77 (м-1Н), 3,88-3,93 (м-2Н), 4,77-4,92 (м-2Н), 6,71 (д-1Н; J=8,51Гц), 6,81 (с-1Н), 6,89 (д-1Н; J=8,92Гц), 6,99 (д-1Н; J=7,47Гц), 7,50 (д-1Н; J=8,71Гц), 7,93 (д-1Н; J=7,47Гц).

Приклад 69

3-{2-[4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-МЕТОКСИФЕНОКСИ]ЕТИЛ}-3-АЗАБІЦИКЛО[3.1.0]-ГЕКС-6-ИЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,39 (с-2Н), 2,50 (д-2Н; J=8,50Гц), 2,57 (с-1Н), 2,82 (т-2Н; J=6,01Гц), 3,10 (д-2Н; J=8,90Гц), 3,81 (с-3Н), 4,04 (т-2Н; J=5,61Гц), 4,45 (шс-1Н), 6,39 (д-1Н; J=8,09Гц), 6,51-6,56 (д-2Н), 7,11(д-1Н; J=7,47Гц), 7,43 (т-1Н; J=7,68Гц), 7,63 (д-1Н; J=8,30Гц).

Приклад 70

6-[2-ІЗОПРОПОКСИ-4-(2-ПІРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,26 (д-6Н; J=6,02Гц), 1,77-1,84 (м-4Н), 2,61-2,65 (м-4Н), 2,90 (т-2Н; J=5,81Гц), 4,41-4,48 (м-3Н), 6,35 (д-1Н; J=8,09Гц), 6,53-6,58 (м-2Н), 7,21 (д-1Н; J=7,68Гц), 7,39 (т-1Н; J=7,88Гц), 7,69 (д-1Н; J=8,50Гц).

Приклад 71

6-{4-[2-БЕНЗИЛМЕТИЛАМІНО)ЕТОКСИ]-2-ІЗОПРОПОКСИФЕНІЛ}ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,27 (д-6Н; J=6,02Гц), 2,34 (с-3Н), 2,83 (т-2Н; J=6,01Гц), 3,61 (с-2Н), 4,10 (т-2Н; J=6,02Гц), 4,41-4,48 (м-3Н), 6,36 (д-1Н; J=8,09Гц), 6,51-6,57 (м-2Н), 7,23-7,34 (м-5 Н), 7,41 (т-1Н; J=8,09Гц), 7,70 (д-1Н; J=8,50Гц).

Приклад 72

6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)-2-МЕТОКСИ-5-ПРОПІЛФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 2,34 (с-6Н), 2,74 (т-2Н), 3,79 (с-3Н), 4,10 (т-2Н), 4,49 (шс-2Н), 6,38 (дд-1Н; J=8,09Гц), 0,62Гц), 6,54-6,58 (м-2Н), 7,12 (дд-1Н; J=7,47Гц, 0,83Гц), 7,42 (т-1 Н; J=7,68Гц), 7,65 (м-1 Н).

Приклад 73

6-[5-АЛІЛ-4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)-2-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 2,38 (с-6Н), 2,80 (т-2Н; J=5,81Гц), 3,33 (д-2Н; J=6,65Гц), 3,80 (с-3Н), 4,13 (т-2Н; J=5,82Гц), 4,54 (шс-2Н), 4,96-5,06 (м-2Н), 5,91-6,00 (м-1 Н), 6,37 (дд-1Н, J=0,62Гц; J=8,10Гц), 6,50 (с-1Н), 7,10 (дд-1Н; J=0,62Гц; J=8,31Гц), 7,41 (т-1Н; J=8,10Гц), 7,49 (с-1Н).

Приклад 74

6-[5-АЛІЛ-2-МЕТОКСИ-4-(2-ПІРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,79-1,82 (м-4Н), 2,58-2,68 (м-4Н), 2,92-2,96 (м-2Н), 3,32-3,34 (м-2Н), 3,78 (с-3Н), 4,14-4,17 (м-2Н), 4,41 (шс-2Н), 4,94-5,04 (м-2Н), 5,90-6,00 (м-1 Н), 6,35 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=7,88Гц), 6,49 (с-1Н), 7,10 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=7,68Гц), 7,40 (м-1Н), 7,48 (с-1Н).

Приклад 75

6-[3-АЛІЛ-4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)-2-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 2,38 (с-6Н), 2,80 (т-2Н; J=5,81Гц), 3,45 (с-3Н), 3,45-3,47 (м-2Н), 4,12 (т-2Н; J=5,81Гц), 4,47 (шс-2Н), 4,92-4,99 (м-2Н), 5,94-6,01 (м-1 Н), 6,40 (д-1Н; J=8,09Гц), 6,71 (д-1Н; J=8,50Гц), 7,15 (д-1Н; J=7,47Гц), 7,44 (т-1Н; J=7,47Гц), 7,50 (д-1Н; J=8,72Гц).

Сполуки вказані в Прикладах 76-94 одержували використовуючи методику подібні до описаних в Прикладах 1 та 27-30.

Приклад 76

6-[2-МЕТОКСИ-4-(ПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,92-2,14 (м-3Н), 2,85-3,20 (м-3Н), 3,79 (с-3Н), 4,44 (шс-2Н), 4,83-4,86 (м-1Н), 6,37 (дд-1Н; J=8,09), 6,47-6,52 (м-2Н), 7,12 (д-1Н; J=7,68Гц), 7,39-7,46 (м-1Н), 7,65 (д-1Н; J=8,30Гц).

Приклад 77

6-[2-МЕТОКСИ-4-(1-МЕТИЛПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,96-2,43 (м-3Н), 2,38 (с-3Н), 2,73-2,86 (м-3Н), 3,78 (с-3Н), 4,40 (шс-2Н), 4,83-4,89 (м-1Н),

6,38 (д-1Н; J=8,09), 6,46-6,51 (м-2Н), 7,12 (д-1Н; J=7,47Гц), 7,39-7,44 (м-1Н), 7,63 (д-1Н; J=8,50Гц).

Приклад 78

6-[2-ЕТОКСИ-4-(ПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

Біс НСІ сіль: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,39-1,43 (м-3Н), 2,33-2,39 (м-2Н), 3,46-3,51 (м-1Н), 3,57-3,65 (-3Н), 4,16 (к-2Н), 5,33 (шс-1Н), 6,73-6,77 (м-1Н), 6,90-6,93 (м-1Н), 6,97-7,00 (м-1Н), 7,50-7,53 (м-1Н), 7,91-7,96 (м-1Н).

Приклад 79

6-[2-ІЗОПРОПОКСИ-4-(ПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,28 (д-6Н; J=6,02Гц), 1,97-2,13 (м-2Н), 2,82-3,23 (м-4Н), 4,41-4,48 (м-3Н), 4,85 (м-1Н), 6,38 (д-1Н; J=7,88Гц), 6,47-6,52 (м-2Н), 7,21-7,25 (м-2Н), 7,41 (т-1Н; J=7,89Гц), 7,68 (д-1Н; J=8,50Гц).

Приклад 80

6-[2-МЕТОКСИ-4-(ПІПЕРИДИН-4-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CD_3OD) δ : 2,04-2,20 (м-4Н), 3,27-3,39 (м-2Н), 3,58-3,61 (м-2Н), 3,91 (с-3Н), 4,84 (м-1Н), 6,80-6,98 (м-4Н), 7,48-7,52 (м-1Н), 7,83-7,93 (м-1Н).

Приклад 81

6-[2-МЕТОКСИ-4-(2,2,6,6-ТЕТРАМЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,23-1,38 (м-14Н), 2,11-2,15 (м-2Н), 3,81 (с-3Н), 4,43 (м-1Н), 4,70-4,75 (м-1Н), 6,40 (д-1Н; J=8,08Гц), 6,51 (д-1Н; J=2,28Гц), 6,57 (дд-1Н; J=2,29Гц; J=8,51Гц), 7,14 (д-1Н; J=7,47Гц), 7,44 (т-1Н; J=7,67Гц), 7,66 (д-1Н; J=8,50Гц).

Приклад 81

6-[2-ІЗОПРОПОКСИ-4-(ПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,27 (д-6Н; J=6,01Гц), 1,93-2,16 (м-2Н), 2,85-3,20 (м-4Н), 4,41-4,47 (м-3Н), 4,81-4,84 (м-1Н), 6,36 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=8,10Гц), 6,46 (д-1Н; J=2,08Гц), 6,51 (дд-1Н; J=1,66Гц; J=7,90Гц), 7,21-7,25 (м-1Н), 7,37-7,42 (м-1Н), 7,69 (д-1Н; J=8,51Гц).

Приклад 83

ТРЕТ-БУТИЛОВИЙ ЕСТЕР 3-[4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3-МЕТОКСИФЕНОКСИ]-АЗЕТИДИН-1 - КАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,43 (с-9Н), 3,79 (с-3Н), 3,97-4,00 (м-2Н), 4,26-4,30 (м-2Н), 4,45 (шс-2Н), 4,89 (м-1Н), 6,28 (дд-1Н; J=2,29Гц; J=8,54Гц), 6,38 (д-1Н; J=8,10Гц), 6,44 (д-1Н; J=2,28Гц), 7,10 (д-1Н; J=7,68Гц), 7,42 (т-1Н; J=7,90Гц), 7,62 (д-1Н; J=8,51Гц).

Приклад 84

6-[4-(АЗЕТИДИН-3-ІЛОКСИ)-2-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CD_3OD) НСІ сіль δ : 3,93 (с-3Н), 4,15-4,19 (м-2Н), 4,57-4,62 (м-2Н), 5,26-5,29 (м-1Н), 6,57 (дд-1Н; J=2,78Гц; J=8,50Гц), 6,72 (д-1Н; J=2,07Гц), 6,89-6,99 (м-2Н), 7,52 (дд-1Н; J=2,28Гц; J=8,51Гц), 7,90-7,95 (м-1Н).

Приклад 85

6-[2-МЕТОКСИ-4-(1-МЕТИЛАЗЕТИДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 2,41 (с-3Н), 3,09-3,14 (м-2Н), 3,79 (с-3Н), 3,79-3,87 (м-2Н), 4,44 (шс-2Н), 4,76-4,81 (м-1Н), 6,34-6,44 (м-2Н), 6,52 (д-1Н; J=2,07Гц), 7,09-7,12 (м-1Н), 7,40-7,44 (м-1Н), 7,61-7,65 (м-1Н).

Приклад 86

6-[2-ІЗОПРОПОКСИ-4-(ПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,27 (д-6Н; J=6,02Гц), 2,00-2,15 (м-2Н), 3,03-3,26 (м-4Н), 3,90 (шс-1Н), 4,40-4,47 (м-3Н), 4,87 (м-1Н), 6,38 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=8,10Гц), 6,47-6,52 (м-2Н), 7,20 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=7,68Гц), 7,24 (д-1Н; J=1,04Гц), 7,41 (т-1Н; J=8,10Гц), 7,67 (д-1Н; J=8,31Гц).

Приклад 87

6-[2-ІЗОПРОПОКСИ-4-(ПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,25 (д-6Н; J=6,02Гц), 1,91-2,13 (м-2Н), 2,35 (шс-1Н), 2,86-3,19 (м-4Н), 4,39-4,45 (м-3Н), 4,80-4,83 (м-1Н), 6,34-6,36 (м-1Н), 6,44 (д-1Н; J=2,28Гц), 6,49 (дд-1Н; J=2,28Гц; J=8,51Гц), 7,19-7,24 (м-1Н), 7,36-7,41 (м-1Н), 7,67 (дд-1Н; J=3,53Гц; J=8,51Гц).

Приклад 88

6-[2-МЕТОКСИ-4-(ПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CD_3OD) НСІ сіль δ : 2,00-2,10 (м-1Н), 2,15-2,25 (м-1Н), 3,21-3,64 (м-5Н), 3,94 (с-3Н), 5,34 (м-1Н), 6,78-7,00 (м-4Н), 7,54 (д-1Н; J=8,51Гц), 7,93 (дд-1Н; J=7,68Гц; J=8,39Гц).

Приклад 89

6-[2-МЕТОКСИ-4-(1-МЕТИЛПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,98-2,03 (м-1Н), 2,27-2,44 (м-2Н), 2,38 (с-3Н), 2,74-2,86 (м-3Н), 3,78 (с-3Н), 4,45 (шс-2Н), 4,82-4,87 (м-1Н), 6,36 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=8,09Гц), 6,45-6,51 (м-2Н), 7,11 (дд-1Н; J=0,62Гц; J=7,47Гц), 7,41 (т-1Н; J=7,83Гц), 7,63 (д-1Н; J=8,30Гц).

Приклад 90

6-[2-МЕТОКСИ-4-(1-МЕТИЛПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,98-2,03 (м-1Н), 2,28-2,44 (м-2Н), 2,38 (с-3Н), 2,74-2,86 (м-3Н), 3,78 (с-3Н), 4,43 (шс-2Н), 4,84-4,87 (м-1Н), 6,37 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=8,09Гц), 6,46-6,51 (м-2Н), 7,12 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=7,68Гц), 7,41 (т-1Н; J=7,68Гц), 7,63 (д-1Н; J=8,51Гц).

Приклад 91

6-[2-МЕТОКСИ-4-(2-МЕТИЛ-2-АЗАБІЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТ-5-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,48-1,98 (м-4Н), 2,40 (с-3Н), 2,61-2,75 (м-2Н), 3,05-3,18 (м-2Н), 3,80 (с-3Н), 4,40 (шс-2Н), 4,66-4,70 (м-1Н), 6,38 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=8,09Гц), 6,50-6,53 (м-2Н), 7,13 (дд-1Н; J=0,62Гц; J=7,47Гц), 7,42 (т-1Н; J=7,88Гц), 7,62-7,64 (м-1Н).

Приклад 92

6-[2-МЕТОКСИ-4-(1-МЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,81-2,03 (м-4Н), 2,29 (с-3Н), 2,26-2,30 (м-2Н), 2,68 (м-2Н), 3,79 (с-3Н), 4,33-4,43 (м-3Н),

6,37 (дд-1Н; J=0,62Гц; J=8,10Гц), 6,51-6,57 (м-2Н), 7,11 (дд-1Н; J=0,62Гц; J=7,68Гц), 7,41 (т-1Н; J=7,68Гц), 7,61 (д-1Н; J=8,52Гц).

Приклад 93
6-[4-(1-ЕТИЛПІПЕРИДИН-4-ІЛОКСИ)-2-МЕТОКСИФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,09 (т-3Н; J=7,26Гц), 1,80-2,31 (м-1Н), 2,41 (к-2Н), 2,74 (м-2Н), 3,79 (с-3Н), 4,33-4,42 (м-3Н), 6,36 (д-1Н; J=8,09Гц), 6,51-6,57 (м-2Н), 7,11 (д-1Н; J=7,47Гц), 7,39-7,43 (м-1Н), 7,62-7,64 (м-1Н).

Приклад 94
6-[5-АЛІЛ-2-МЕТОКСИ-4-(1-МЕТИЛПІРОЛІДИН-3-ІЛОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 2,02-2,05 (м-1Н), 2,29-2,34 (м-1Н), 2,42 (с-3Н), 2,64-2,74 (м-3Н), 3,07-3,11 (м-1Н), 3,32-3,34 (м-2Н), 3,79 (с-3Н), 4,45 (шс-2Н), 4,86-4,89 (м-1Н), 4,95-5,06 (м-2Н), 5,91-5,98 (м-1Н), 6,36-6,38 (м-2Н), 7,09 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=7,67Гц), 7,41 (дд-1Н; J=7,68Гц; J=8,09Гц), 7,48 (с-1Н).

Сполуки вказані в Прикладах 95-108 одержували використовуючи методики описані в Прикладі 14.

Приклад 95
6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)-2,6-ДИМЕТИЛФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 2,03 (с-6Н), 2,33 (с-6Н), 2,73 (т-2Н; J=5,81Гц), 4,06 (т-2Н; J=5,81Гц), 4,54 (шс-2Н), 6,39 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=8,30Гц), 6,51 (дд-1Н; J=0,62Гц; J=7,26Гц), 6,61 (с-2Н), 7,41-7,46 (м-1Н).

Приклад 96
6-[2,6-ДИМЕТИЛ-4-(3-ПІПЕРИДИН-1-ІЛПРОПОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,45-1,60 (м-2Н), 1,68-1,81 (м-4Н), 2,08 (с-6Н), 2,52-2,85 (м-6Н), 4,01 (т-2Н), 4,53 (шс-1Н), 6,42 (д-1Н), 6,53 (д-1Н), 6,60 (с-2Н), 7,49 (т-1Н).

Приклад 97
6-[2,6-ДИМЕТИЛ-4-(2-ПІРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,81-1,90 (м-4Н), 2,10 (с-6Н), 2,66-2,74 (м-4Н), 2,96 (т-2Н), 4,14 (т-2Н), 4,52 (шс-1Н), 6,42 (д-1Н), 6,56(д-1Н), 6,65 (с-2Н), 7,47 (т-1Н).

Приклад 98
6-[2,6-ДИМЕТИЛ-4-[3-(4-МЕТИЛПІПЕРАЗИН-1-ІЛ)-ПРОПОКСИ]ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,92-1,99 (м-2Н), 2,05 (с-6Н), 2,32 (с-3Н), 2,52-2,56 (м-6Н), 3,99 (т-2Н; J=6,22Гц), 4,48 (шс-2Н), 6,42 (дд-2Н; J=0,83Гц; J=8,30Гц), 6,53 (дд-2Н; J=0,52Гц; J=7,26Гц), 6,61 (с-2Н), 7,44-7,48 (м-1Н).

Приклад 99
6-[2,6-ДИМЕТИЛ-4-(2-МОРФОЛІН-4-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 2,05 (с-6Н), 2,56-2,58 (м-4Н), 2,78 (т-2Н; J=5,65Гц), 3,71-3,74 (м-4Н), 4,10 (т-2Н; J=5,60Гц), 4,54 (шс-2Н), 6,41-6,44 (д-1Н), 6,53 (д-1Н; J=7,26Гц), 6,61 (с-2Н), 7,44-7,48 (м-1Н).

Приклад 100
6-[4-[2-(БЕНЗИЛМЕТИЛАМІНО)ЕТОКСИ]-2,6-ДИМЕТИЛФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 2,05 (с-6Н), 2,33 (с-3Н), 2,83 (т-2Н; J=6,01Гц), 3,63 (с-2Н), 4,09 (т-2Н; J=6,01Гц), 4,49 (шс-2Н), 6,42 (д-1Н), 6,54 (дд-1Н; J=0,62Гц; J=7,22Гц), 6,61 (с-2Н), 7,22-7,35 (м-5Н), 7,44-7,48 (м-1Н).

Приклад 101
2-[4-(6-АМІНОПІРИДИН-2-ІЛ)-3,5-ДИМЕТИЛФЕНОКСИ]АЦЕТАМІД
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 2,08 (с-6Н), 4,49 (с-2Н), 4,61 (шс-2Н), 5,98 (шс-2Н), 6,40-6,60 (м-2Н), 6,67 (с-2Н), 7,45-7,55 (м-1Н).

Приклад 102
6-[4-(2-АМІНОЕТОКСИ)-2,6-ДИМЕТИЛФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 2,02 (с-6Н), 3,01 (т-2Н; J=5,18Гц), 4,00 (т-2Н; J=5,18Гц), 6,43 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=7,26Гц), 6,51 (дд-1Н; J=0,83Гц; J=8,52Гц), 6,67 (с-2Н), 7,50 (дд-1Н; J=7,26Гц; J=8,52Гц).

Приклад 103
6-[2-ІЗОПРОПІЛ-4-(2-ПІРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19 (д-6Н; J=6,85Гц), 2,99 (с-6Н), 2,98-3,02 (м-1Н), 3,61 (т-2Н; J=4,98Гц), 4,41 (т-2Н; J=4,77Гц), 6,68 (д-1Н; J=8,26Гц), 6,81 (д-1Н; J=8,72Гц), 6,97 (дд-1Н; J=8,51Гц; J=2,49Гц), 7,09 (д-1Н; J=2,49Гц), 7,26 (д-1Н; J=8,51Гц), 7,74-7,78 (м-1Н).

Приклад 104
2-(2,5-ДИМЕТИЛПІРОЛІДИН-1-ІЛ)-6-[2-ІЗОПРОПІЛ-4-(2-ПІРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,17 (д-6Н), 1,29 (д-6Н), 1,67-1,82 (м-6Н), 2,00-2,05 (м-2Н), 2,63-2,66 (м-4Н), 2,92 (т-2Н), 3,51-3,52 (м-1Н), 4,05-4,16 (м-4Н), 6,30 (д-1Н; J=8,30Гц), 6,54 (дд-1Н; J=0,62Гц; J=7,25Гц), 6,74-6,77 (м-1Н), 6,95 (дд-1Н; J=1,04Гц; J=2,49Гц), 7,24-7,27 (м-1Н), 7,40-7,44 (м-1Н).

Приклад 105
6-[4-(2-(3,5-ДИМЕТИЛПІПЕРИДИН-1-ІЛ)ЕТОКСИ)-2-ІЗОПРОПІЛФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 0,95 (д-6Н; J=6,64Гц), 1,15 (д-6Н; J=6,84Гц), 1,16-1,40 (м-4Н), 1,50-2,80 (м-6Н), 3,17-3,24 (м-1Н), 4,09-4,11 (м-2Н), 4,43 (шс-2Н), 6,43 (дд-1Н; J=2,70Гц; J=8,09Гц), 6,65 (д-1Н; J=7,26Гц), 6,76 (дд-1Н; J=2,49Гц; J=8,30Гц), 6,89 (д-1Н; J=2,49Гц), 7,19-7,22 (м-1Н), 7,44 (т-1Н; J=7,89Гц).

Приклад 106
6-[4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)-2-ІЗОПРОПІЛФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,12 (д-6Н; J=6,85Гц), 2,32 (с-6Н), 2,72 (т-2Н; J=5,82Гц), 3,17-3,21 (м-1Н), 4,07 (т-2Н; J=5,61Гц), 4,56 (шс-2Н), 6,37 (д-1Н; J=8,10Гц), 6,61 (д-1Н; J=7,27Гц), 6,73 (дд-1Н; J=2,70Гц; J=8,52Гц), 6,91 (д-1Н; J=2,70Гц), 7,18 (д-1Н; J=8,51Гц), 7,40 (дд-1Н; J=7,27Гц; J=7,68Гц).

Приклад 107
6-[2-ТРЕТ-БУТИЛ-4-(2-ДИМЕТИЛАМІНОЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ: 1,19 (с-9Н), 2,34 (с-6Н), 2,73 (т-2Н; J=5,60Гц), 4,07 (т-2Н; J=5,81Гц), 4,44 (шс-2Н), 6,39 (д-1Н; J=8,09Гц), 6,61 (д-1Н; J=7,26Гц), 6,70 (дд-1Н; J=2,70Гц; J=8,51Гц), 6,98 (д-1Н; J=8,51Гц), 7,07 (д-1Н; J=2,49Гц), 7,36-7,40 (м-1Н).

Приклад 108

6-[2-ТРЕТ-БУТИЛ-4-(2-ПІРОЛІДИН-1-ІЛЕТОКСИ)ФЕНІЛ]ПІРИДИН-2-ІЛАМІН

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,18 (с-9H), 1,80-1,83 (м-4H), 2,65-2,67 (м-4H), 2,93 (т-2H; $J=5,81\text{Гц}$), 4,13 (т-2H; $J=5,81\text{Гц}$), 4,47 (шс -2H), 6,38 (д-1H; $J=8,09\text{Гц}$), 6,60 (д-1H; $J=7,47\text{Гц}$), 6,70 (дд-1H; $J=2,49\text{Гц}$; $J=8,30\text{Гц}$), 6,98 (д-1H; $J=8,30\text{Гц}$), 7,05 (д-1H; $J=2,49\text{Гц}$), 7,37 (т-1H; $J=7,68\text{Гц}$).