

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11)

015227

(13)

B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации
и выдачи патента: **2011.06.30**

(21) Номер заявки: **200801681**

(22) Дата подачи: **2007.01.30**

(51) Int. Cl. **C07D 213/65** (2006.01)
C07D 401/10 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПИРИДИНИЛАМИНОАЛКИЛЕН- И ПИРИДИНИЛОКСИАЛКИЛЕНЦИКЛОПРОПАНАМИНА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ, СОДЕРЖАЩИЕ ИХ

(31) **0600784**

(32) **2006.01.30**

(33) **FR**

(43) **2009.02.27**

(86) **PCT/FR2007/000170**

(87) **WO 2007/085750 2007.08.02**

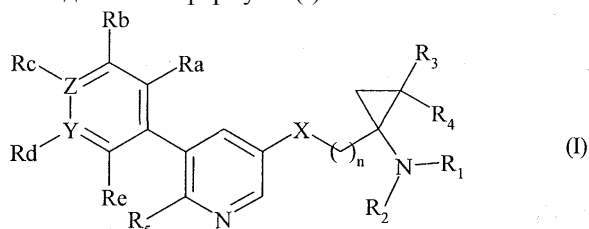
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛЕ ЛАБОРАТУАР СЕРВЬЕ (FR)

(56) EP-A1-1170281
WO-A-00/75110
WO-A-2004/078752
WO-A2-01/70733

(72) Изобретатель:
**Голдштейн Соло, Гиллонно Клод, Шартон
Ив, Локхарт Брайан, Лестаж Пьерр (FR)**

(74) Представитель:
**Веселицкая И.А., Пивницкая Н.Н., Кузен-
кова Н.В., Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Комарова О.М., Белоусов Ю.В. (RU)**

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



в которой n представляет собой целое число от 1 до 6 включительно, X представляет собой атом кислорода или группу NR_6 , Y представляет собой атом углерода или атом азота, Z представляет собой атом углерода или атом азота, R_1 и R_2 представляют собой атом водорода или алкильную или арилалкильную группу, R_3 и R_4 представляют собой атом водорода или алкильную группу, R_5 представляет собой атом водорода или алкил, галоген, гидроксильную, алкокси, циано, нитро, ацил, алкоксикарбонил, тригалоалкил, тригалоалкокси или необязательно замещенную аминогруппу, R_6 представляет собой атом водорода или алкильную или арилалкильную группу, R_a , R_b , R_c , R_d и R_e имеют значения, указанные в описании, а также к способу их получения и фармацевтическим композициям, содержащим их.

015227**B1****B1****015227**

Изобретение относится к новым многократно замещенным соединениям пиридиламиноалкилен- и пиридилоксиалкилен-циклопропанамина, к способу их получения и к фармацевтическим композициям, которые их содержат.

Соединения согласно настоящему изобретению являются чрезвычайно ценными в фармакологии, поскольку они специфически взаимодействуют с центральными никотиновыми рецепторами $\alpha 4\beta 2$ типа, и применяются для лечения патологий нервной системы, связанных со старением головного мозга, а также для лечения нарушений настроения, боли и абстинентного табачного синдрома.

Старение популяции в связи с повышением предполагаемой продолжительной жизни при рождении приводит к значительному повышению случаев патологий нервной системы, связанных со старением, в особенности болезни Альцгеймера. Основными клиническими проявлениями старения головного мозга и в особенности нейропатологий, связанных со старением, являются недостаточности процессов памяти и познавательных способностей, что может приводить к слабоумию. В результате многочисленных исследований было показано, что среди различных нейромедиаторов ацетилхолин играет важную роль в процессах памяти и что при определенных нейродегенеративных заболеваниях происходит значительное повреждение холинергических путей передачи сигналов в нейронах или при старении головного мозга происходит неадекватная активация. В связи с этим различные терапевтические подходы направлены на предотвращение разрушения нейромедиатора путем ингибирования ацетилхолинэстеразы или обеспечение замены для недостающего нейромедиатора. В последнем случае были предложены холинергические агонисты мускаринового типа, которые специфичны к постсинаптическим M1 рецепторам.

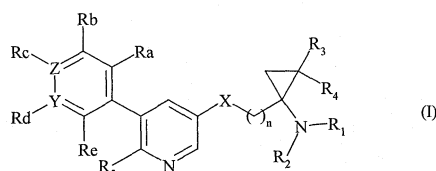
В последнее время было показано, что холинергические повреждения, связанные с болезнью Альцгеймера, поражают в большей степени нейроны, несущие никотиновые рецепторы, по сравнению с нейронами, несущими мускариновые рецепторы (Schroder и др., "Alzheimer disease: therapeutic strategies", Birkhauser Boston, 1994, 181-185). Кроме того, в различных исследованиях было показано, что никотин обладает свойствами, улучшающими память (Prog. Neuropsychopharmacol., 1992, 16, 181-191) и что эти свойства оказывают влияние как на процессы памяти (Psychopharmacol., 1996, 123, 88-97), так и на улучшение внимания и бодрствования (Psychopharmacol., 1995, 118, 195-205). Кроме того, никотин обладает нейрозащитным действием по отношению к возбуждающе-токсическим средствам, таким как глутамат (Brain Res., 1994, 644, 181-187).

Все эти результаты с большой вероятностью могут быть связаны с эпидемиологическими исследованиями, в которых была показана низкая степень проявления болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона у курильщиков. Кроме того, в некоторых исследованиях была показана ценность никотина для лечения нарушений настроения, таких как депрессивные состояния, страх или шизофрения. В завершение, было показано, что никотин обладает обезболивающими свойствами. Все терапевтические свойства никотина, а также свойства, описанные для других никотиновых средств, основываются на действии на центральные рецепторы, которые структурно и фармакологически отличаются от периферических рецепторов (мышц и ганглий). Центральные рецепторы $\alpha 4\beta 2$ типа наиболее часто встречаются в центральной нервной системе и вовлечены в большинство терапевтических действий никотина (Life Sci., 1995, 56, 545-570).

В некоторых документах, таких как Synlett, 1999, 7, 1053-1054; J. Med. Chem, 1985, 28(12), 1953-1957 и 1980, 23(3), 339-341; 1970, 13(5), 820-826; 1972, 15(10), 1003-1006; J. Am. Chem. Soc, 1987, 109(13), 4036-4046, или нескольких патентах или патентных заявках, таких как DE 36 08 727, EP 124 208 или WO 94/10158, описаны и заявлены соединения, содержащие 1,1- или 1,2-дизамещенную циклопропановую часть. Ни в одном из перечисленных документов не было описано или предположено, что эти соединения обладают фармакологическим действием, специфическим для никотиновых рецепторов, и, в особенности, для центральных никотиновых рецепторов $\alpha 4\beta 2$ типа, и это новое свойство соединений описано заявителем. В патентной заявке EP 1170281 описаны 1,1- и 1,2-дизамещенные циклопропановые соединения, которые являются никотиновыми лигандами.

Следовательно, соединения согласно настоящему изобретению являются новыми и представляют собой эффективные селективные никотиновые лиганды центрального рецептора подтипа $\alpha 4\beta 2$. Поэтому они применяются для лечения недостаточности памяти, связанной со старением головного мозга и с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Пика, корсаковский психоз и деменция лобной доли и подкорковая деменция, а также для лечения нарушений настроения, синдрома Туретта, синдрома гиперактивности с недостаточностью внимания, абстинентного табачного синдрома и боли.

В частности, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I)



X представляет собой атом кислорода или NR_6 группу,

Rd отсутствует,

Re отсутствует,

С₆) алкильную группу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной,

R_3 и R_4 , которые могут быть одинаковыми или разными, каждый независимо друг от друга представляют собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 – C_6) алкильную группу,

R₃ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную, галоген, гидроксил, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкокси, циано, нитро, линейную или разветвленную (C₂-C₆)ацильную, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксикарбонильную, линейную или разветвленную (C₁-C₆)тригалоалкильную или линейную или разветвленную (C₁-C₆)тригалоалкокси группу, или амино группу, необязательно замещенную одной или двумя линейными или разветвленными (C₁-C₆)алкильными группами, или представляет собой арильную или гетероарильную группу,

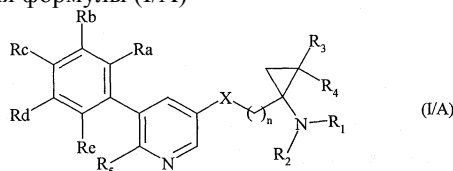
R₆ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или арил-(C₁-C₆)алкильную группу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной,

Ra, Rb, Re, Rd и Re, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый независимо друг от друга представляют собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆) алкильную, галоген, линейную или разветвленную (C₁-C₆) галоалкильную, гидроксильную, линейную или разветвленную (C₁-C₆) алкокси, линейную или разветвленную (C₁-C₆) гидроксиалкильную, циано, нитро, карбокси, изотиоцианат, линейную или разветвленную (C₂-C₆) ацильную, линейную или разветвленную (C₁-C₆) алкоксикарбонильную, линейную или разветвленную (C₁-C₆) тригалоалкильную, линейную или разветвленную (C₁-C₆) тригалоалкокси или линейную или разветвленную (C₁-C₆) алкилтио группу, (C₁-C₆) алкилкарбонил-амино группу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной, гало-(C₁-C₆) алкилкарбониламино группу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной, аминокарбонильную группу, аминогруппу, необязательно замещенную одной или двумя линейными или разветвленными (C₁-C₆) алкильными группами, или тетразолилную группу,

где под арильной группой подразумевается фенильная, бифенильная, нафтильная, дигидронафтильная, тетрагидронафтильная, инданильная или инденильная группа, каждая из этих групп необязательно замещена одной или несколькими одинаковыми или разными группами, выбранными из атомов галогена, линейной или разветвленной (C_1 - C_6)алкильной, гидрокси, циано, нитро, линейной или разветвленной (C_1 - C_6)алкокси, линейной или разветвленной (C_2 - C_7)ацильной, линейной или разветвленной (C_1 - C_6)алкоксикарбонильной, линейной или разветвленной (C_1 - C_6)тригалоалкильной и линейной или разветвленной (C_1 - C_6)тригалоалкокси групп и аминогрупп, необязательно замещенных одной или двумя линейными или разветвленными (C_1 - C_6)алкильными группами,

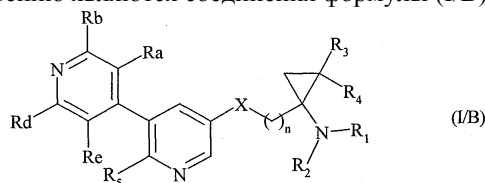
под гетероарильной группой подразумевается ароматическая моноциклическая система или бициклическая система, содержащая от 5 до 12 кольцевых членов и включающая от одного до трех одинаковых или различных гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, где одно из колец, в случае бициклической системы, имеет ароматический характер, тогда как другое кольцо может быть ароматическим или частично гидрированным, и где каждая из этих групп необязательно может быть замещена одной или несколькими одинаковыми или разными группами, выбранными из заместителей, указанных выше для арильной группы.

В соответствии с благоприятным вариантом осуществления изобретения, предпочтительными соединениями являются соединения формулы (I/A)



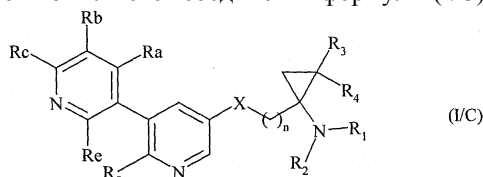
в которой $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, X$ и n имеют значения, указанные выше.

В соответствии со вторым благоприятным вариантом осуществления изобретения, предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения формулы (I/B)



в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_d , R_e , X и n имеют значения, указанные выше.

В соответствии с третьим благоприятным вариантом осуществления изобретения, предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения формулы (I/C)



в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c , R_e , X и n имеют значения, указанные выше.

Предпочтительным соединениям по изобретению являются соединения, в которых n представляет собой целое число, равное 1.

Предпочтительными заместителями R_1 и R_2 в соответствии с изобретением являются атом водорода и линейная или разветвленная (C_1 - C_6) алкильная группа.

Предпочтительными заместителями R_1 и R_2 в соответствии с изобретением являются более предпочтительно атом водорода и метильная группа.

Предпочтительными заместителями R_3 и R_4 в соответствии с изобретением являются атом водорода и метильная группа.

Предпочтительным заместителем R_5 в соответствии с изобретением является атом водорода, атом галогена или линейная или разветвленная (C_1 - C_6) алкильная группа.

Предпочтительным заместителем R_6 в соответствии с изобретением является атом водорода или метильная группа.

Благоприятно, предпочтительными соединениями по изобретению являются те соединения, в которых Y представляет собой атом азота и Z представляет собой атом углерода, необязательно замещенный R_c .

Благоприятно, предпочтительными соединениями по изобретению являются те соединения, в которых Y представляет собой атом азота, Z представляет собой атом углерода, R_a представляет собой атом водорода, R_b представляет собой атом водорода, R_c представляет собой атом водорода и R_e представляет собой атом водорода.

Чрезвычайно благоприятно, предпочтительными соединениями по изобретению являются те соединения, в которых Y представляет собой атом углерода, необязательно замещенный R_d , и Z представляет собой атом азота.

Благоприятно, предпочтительными соединениями по изобретению являются те соединения, в которых Y представляет собой атом углерода, Z представляет собой атом азота, R_a представляет собой атом водорода, R_b представляет собой атом водорода, R_d представляет собой атом водорода и R_e представляет собой атом водорода.

Обозначение (1S,2S), (1R,2R) после названия соединения указывает на то, что полученный продукт представляет собой рацемическую смесь, следовательно, присутствуют обе конфигурации. Например (1S,2S), (1R,2R)-2-метил-1-[(3-пиридинокси)метил]циклопропанамин обозначает, что полученный продукт, рацемическая смесь, содержит (1S,2S)-2-метил-1-[(3-пиридинокси)метил]циклопропанамин и (1R,2R)-2-этил-1-[(3-пиридинокси)метил]циклопропанамин.

Обозначение (R или S) после названия соединения указывает на то, что полученный продукт представляет собой оптически чистый энантиомер. Присутствие (-) и/или (+) указывает направление вращения плоскости поляризации света.

Обозначение (R,S) после названия соединения указывает на то, что полученный продукт представляет собой рацемическую смесь и следовательно, присутствуют обе конфигурации.

Обозначение (1S,2S) или (1R,2R) после названия соединения указывает на то, что полученный продукт представляет собой оптически чистый энантиомер.

Присутствие (-) и/или (+) указывает направление вращения плоскости поляризации света.

Например:

(1S,2S)- или (1R,2R)-(-)-R₂-диметил-1-[(3-пиридинокси)метил]циклопропанамин дигидрохлорид указывает на то, что полученный продукт, оптически чистый энантиомер, представляет собой (1S,2S)-(-)-N,2-диметил-1-[(3-пиридинокси)метил]циклопропанамин дигидрохлорид или (1R,2R)-(-)-N,2-диметил-1-[(3-пиридинокси)метил]циклопропанамин дигидрохлорид.

Под α и β энантиомерами подразумевают оптически чистые энантиомеры данной рацемической смеси.

В особенно благоприятном варианте осуществления предпочтительные соединения по изобретению представляют собой:

[1-({[5-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид,
[1-({[6-хлор-5-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид,
[1-({[5-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид,

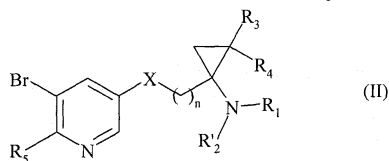
[1-({[5-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид,
 [1-({[6-хлор-5-(4-фторфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид,
 {1-[(6-хлор-5-[4-(метилтио)фенил]пиридин-3-ил]окси)метил]циклопропил} метиламин дигидро-
 хлорид,
 [1-({[6-хлор-5-(3,5-дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид,
 N-[3-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)фенил]ацетамид гидрохлорид,
 этил 4-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензоат дигидрохлорид,
 4-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензамид гидрохлорид,
 гидрохлорид 4-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кисло-
 ты,
 (1-{[(2-хлор-3,4'-бипиридин-5-ил)окси]метил}циклопропил)метиламин дигидрохлорид,
 {1-[(6-хлор-5-[4-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил]окси)метил]циклопропил} метиламин ди-
 гидрохлорид,
 [1-({[6,6-бис(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид,
 5-(4-аминофенил)-6-метил-N-{[1-(метиламино)циклопропил]метил}пиридин-3-амин тригидрохлорид,

Энантиомеры и диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием предпочтительных соединений составляют неотъемлемую часть изобретения.

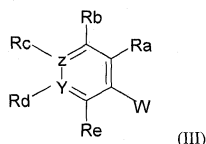
Среди фармацевтически приемлемых кислот можно отметить, но не ограничиваясь только ими, соляную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, фосфоновую кислоту, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, молочную кислоту, пировиноградную кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, глутаровую кислоту, fumarовую кислоту, винную кислоту, малеиновую кислоту, лимонную кислоту, аскорбиновую кислоту, щавелевую кислоту, метансульфоновую кислоту, камфорную кислоту и т.д.

Среди фармацевтически приемлемых оснований можно отметить, но не ограничиваясь только ими, гидроксид натрия, гидроксид калия, триэтиламин, трет-бутиламин и т.д.

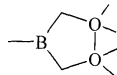
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединений формулы (I), который характеризуется тем, что в качестве исходного вещества используют соединение формулы (II)



в которой R'2 представляет собой атом водорода, металльную группу или трет-бутоксикарбонильную группу и R1, R3, R4, R5, X и n имеют значения, указанные для формулы (I), где соединения формулы (II) подвергают реакции с соединением формулы (III)

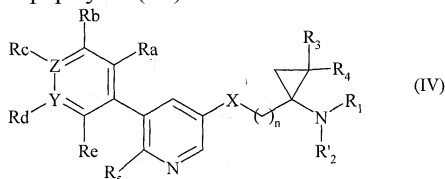


где W представляет собой -Sn(C4H9)3, -B(OH)2 или

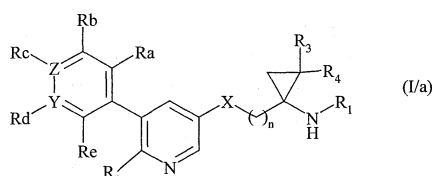


группу, и Ra,

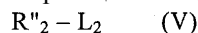
Rb, Rc, Rd, Re, Y и Z имеют значения, указанные для формулы (I), в присутствии Pd(PPh3)4, в щелочной среде, получая соединения формулы (IV)



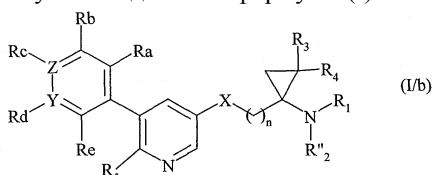
в которой R1, R'2, R3, R4, R5, X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, Rd, Re и n имеют значения, указанные выше, где соединения формулы (IV), где R'2 представляет собой трет-бутоксикарбонильную группу, помещают в присутствии соляной кислоты, получая соединения формулы (I/a), частный случай соединений формулы (I)



в которой R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y , Z , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e и n имеют значения, указанные выше, где соединения формулы (I/a) подвергают реакции с соединением формулы (V)

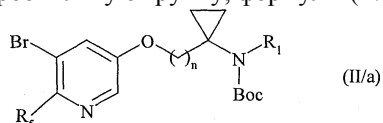


в которой R''_2 представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу или арил- (C_1 - C_6)алкильную группу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной, и L_2 представляет собой уходящую группу, обычную в органической химии, в щелочной среде, получая соединения формулы (I/b), частный случай соединений формулы (I)



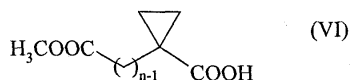
в которой R_1 , R''_2 , R_3 , R_4 , R_5 , X , Y , Z , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e и n имеют значения, указанные выше, совокупность соединений формул (I/a) и (I/b), представляющее собой совокупность соединений по изобретению, очищают, если это является подходящим, в соответствии с обычными методиками очистки, могут быть разделены на их разные изомеры в соответствии с обычной методикой разделения, и превращены, если это является подходящим, в их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

В соответствии с одним вариантом осуществления изобретения, соединения формулы (II), в случае, если X представляет собой атом кислорода, R_3 и R_4 каждый представляет собой атом водорода и R'_2 представляет собой трет-бутоксикарбонильную группу, формулы (II/a)

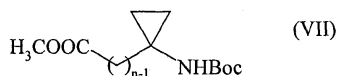


в которой Boc представляет собой трет-бутоксикарбонильную группу и R_1 , R_5 и n имеют значения, указанные выше,

могут быть получены, используя в качестве исходного вещества соединение формулы (VI)



в которой n имеет значения, указанные выше, которое подвергают реакции с дифенилфосфорилазидом в щелочной среде и затем помещают в присутствии трет-бутанола, получая соединения формулы (VII)

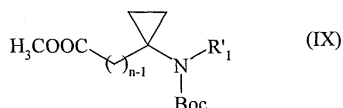


в которой n и Boc имеют значения, указанные выше,

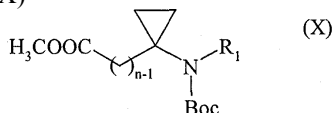
где соединения формулы (VII) подвергают реакции с группой формулы (VIII)



в которой R'_1 представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу или арил- (C_1 - C_6)алкильную группу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной и L_1 представляет собой уходящую группу, обычную в органической химии, в щелочной среде, получая соединения формулы (IX)



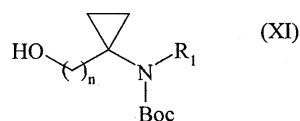
в которой R'_1 , Boc и n имеют значения, указанные выше, соединения формул (VII) и (IX), представляющие собой соединения формулы (X)



в которой R_1 имеет значения, указанные для формулы (I), и Boc и n имеют значения, указанные

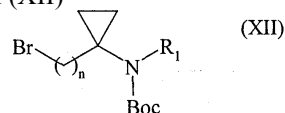
выше,

где соединения формулы (X) помещают в присутствии восстановителя, получая соединения формулы (XI)

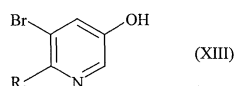


в которой R_1 , Boc и n имеют значения, указанные выше,

где соединения формулы (XI) помещают в присутствии четырехбромистого углерода и трифенилфосфина, получая соединения формулы (XII)

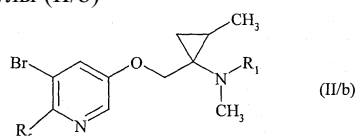


в которой R_1 , Boc и n имеют значения, указанные выше, где соединения формулы (XII) подвергают реакции с соединением формулы (XIII)

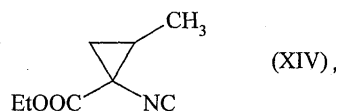


в которой R_5 имеет значения, указанные для формулы (I), в щелочной среде, получая соединения формулы (II/a), как определено выше.

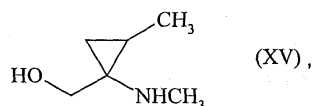
В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения, соединения формулы (II), в случае, если X представляет собой атом кислорода, n имеет значение 1, R'_2 представляет собой метильную группу и одна из групп R_3 или R_4 представляет собой метильную группу, а другая группа R_3 или R_4 представляет собой атом водорода, формулы (II/b)



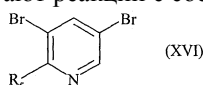
в которой R_1 и R_5 имеют значения, указанные выше, могут быть получены, используя в качестве исходного вещества 1,2-дибромпропан и этилизоцианат в щелочной среде, получая соединение формулы (XIV)



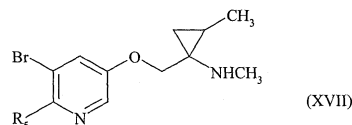
где соединение формулы (XIV) помещают в присутствии восстановителя, получая соединение формулы (XV)



где соединение формулы (XV) подвергают реакции с соединением формулы (XVI)

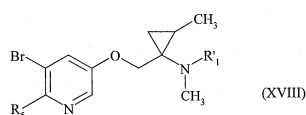


в которой R_5 в которой n имеет значения, указанные выше, в щелочной среде, получая соединения формулы (XVII)



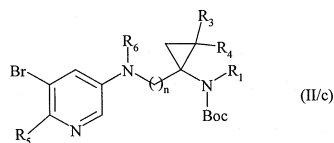
в которой R_5 имеет значения, указанные выше,

где соединения формулы (XVII) подвергают реакции с соединением формулы (VIII), как определено выше, в тех же самых условиях, что и для соединений формулы (VII), получая соединения формулы (XVIII)

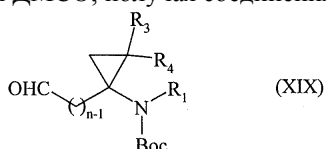


в которой R'_1 и R_5 имеют значения, указанные выше, соединения формул (XVII) и (XVIII), представляющие собой соединения формулы (II/b), как определено выше.

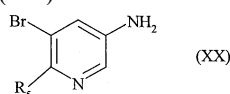
В соответствии с другим вариантом осуществления изобретения, соединения формулы (II), в случае, если X представляет собой NR_6 группу и R'_2 представляет собой трет-бутоксикарбонильную группу, формулы (II/c)



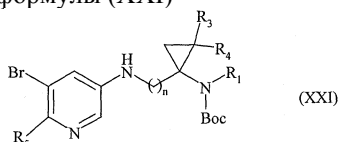
в которой R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , Boc и n имеют значения, указанные выше, могут быть получены, используя в качестве исходного вещества соединение формулы (XI), как определено выше, которое помещают в присутствие оксалилхлорида и ДМСО, получая соединения формулы (XIX)



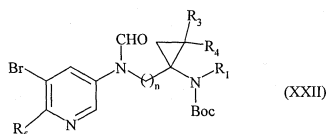
в которой R_1 , R_3 , R_4 , Boc и n имеют значения, указанные выше, где соединения формулы (XIX) подвергают реакции с соединением формулы (XX)



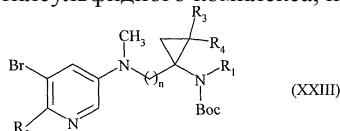
в которой R_5 имеет значения, указанные выше, в присутствии уксусной кислоты, затем цианоборгидрида натрия, получая соединения формулы (XXI)



в которой R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , Boc и n имеют значения, указанные выше, где соединения формулы (XXI) или помещают в присутствие муравьиной кислоты и уксусного ангидрида, получая соединения формулы (XXII)



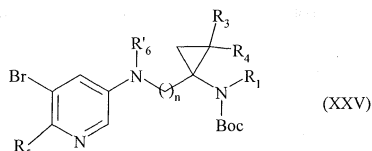
в которой R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , Boc и n имеют значения, указанные выше, где соединения формулы (XXII) помещают в присутствие боран диметилсульфидного комплекса, получая соединения формулы (XXIII)



в которой R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , Boc и n имеют значения, указанные выше, или подвергают реакции с соединением формулы (XXIV)



в которой R'_6 представляет собой линейную или разветвленную (C_1 - C_6)алкильную группу или арил-(C_1 - C_6)алкильную группу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной и L_6 представляет собой уходящую группу, обычную в органической химии, в щелочной среде, получая соединения формулы (XXV)



в которой R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R'_6 , Boc и n имеют значения, указанные выше, соединения формул (XXI), (XXIII) и (XXV), представляющие собой соединения формулы (II/c), как определено выше.

Благодаря их фармакологическим свойствам в качестве никотиновых лигандов и их избирательности по отношению к рецептору подтипа $\alpha 4\beta 2$, соединения согласно настоящему изобретению применяются для лечения недостаточности памяти, связанной со старением головного мозга и с нейродегенеративными заболеваниями, такими как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Пика, корсаковский психоз и деменция лобной доли и подкорковая деменция, а также для лечения нарушений настроения, синдрома Туретта, синдрома гиперактивности с недостаточностью внимания, абстинентного

табачного синдрома и боли.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, которые содержат в качестве активного компонента по меньшей мере одно соединение формулы (I), его изомер или его соль присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием, отдельно или в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми, инертными, нетоксичными наполнителями или носителями.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением для парентерального введения включают, главным образом, стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии и эмульсии, а также стерильные порошки для восстановленных растворов для инъекций или дисперсий.

Фармацевтические композиции согласно изобретению для перорального введения в виде твердых форм включают, в особенности, таблетки или драже, подъязычные таблетки, саше, желатиновые капсулы и гранулы, а для перорального, назального, трансбуккального или внутриглазного введения в виде жидких форм включают, в особенности, эмульсии, растворы, суспензии, капли, сиропы и аэрозоли.

Фармацевтические композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, а композиции для чрескожного введения включают, в особенности, порошки, аэрозоли, кремы, мази, гели и пластыри.

Фармацевтические композиции, указанные выше, приведены только с целью иллюстрации изобретения и никоим образом его не ограничивают.

Среди фармацевтически приемлемых, инертных, нетоксичных, наполнителей или носителей можно отметить, но только с целью иллюстрации и никоим образом не ограничиваясь ими, разбавители, растворители, консерванты, смачивающие вещества, эмульгирующие средства, диспергирующие средства, связывающие вещества, агенты, вызывающие набухание, дезинтеграторы, вещества для замедленного высвобождения, замасливатели, абсорбенты, суспендирующие вещества, красители, ароматизаторы и т.д.

Полезная дозировка изменяется в зависимости от возраста и веса пациента, пути введения и применяемой фармацевтической композиции, природы и тяжести расстройства, и применения любых сопутствующих видов лечения. Дозировка находится в диапазоне от 1 мг до 500 мг в сутки на одно или больше введений.

Примеры, представленные ниже, приведены только с целью иллюстрации и никоим образом не ограничивают изобретение.

Используемые исходные материалы являются известными продуктами или продуктами, которые получают в соответствии с известными способами. Разные примеры получения приводят к синтезу промежуточных продуктов, которые пригодны для получения соединений согласно изобретению.

Структуры соединений, описанных в примерах и в получениях, были определены согласно обычным спектрофотометрическим способам (инфракрасная спектроскопия, ядерный магнитный резонанс, масс-спектрометрия, и т.д.).

Точки плавления определяли при помощи нагревающей пластинки Кофлера или нагревающей пластинки под микроскопом.

Получение 1. трет-Бутил 1-[(5-бромпиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил)метилкарбамат.

Этап 1. Метил 1-[(трет-бутоксикарбонил)амино]циклопропанкарбоксилат.

Раствор 80 г 1-(метоксикарбонил)циклопропанкарбоновой кислоты и 78 мл триэтиламина в 550 мл толуола, к которому добавляли 152 г дифенилфосфорилзида, нагревали до 80°C. После прекращения выделения газа, температуру доводили до 50°C и добавляли 61 г трет-бутанола. После осуществления реакции в течение 7 ч при 80°C, смесь концентрировали. Остаток ресуспендировали в простом эфире, промывали насыщенным раствором Na₂CO₃, а затем 1н. раствором соляной кислоты, и после этого раствором NaHCO₃. После высушивания и удаления органической фазы путем упаривания, остаток ресуспендировали в 300 мл циклогексана и затем концентрировали насуху. Полученный остаток растирали в порошок в пентане, фильтровали и затем высушивали, что позволяло выделить ожидаемый продукт.

Этап 2. Метил 1-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропанкарбоксилат.

24,7 г 60% гидрида натрия порциями добавляли к раствору, охлажденному до 5°C, 99,7 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1, в 1,7 л безводного диметилформамида. После осуществления реакции в течение 15 мин при 5°C и затем 3 ч при температуре окружающей среды, по каплям добавляли 38,2 мл метилйодида. После осуществления реакции в течение 20 ч смесь упаривали. Остаток ресуспендировали в простом эфире и затем обрабатывали обычным способом. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан) выделяли ожидаемый продукт.

Этап 3. трет-Бутил 1-(гидроксиметил)циклопропил(метил)карбамат.

100 мл раствора 2М борогидрида лития в тетрагидрофуране добавляли к раствору 23 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 2, в 100 мл тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 20 ч при температуре окружающей среды, затем в течение 8 ч в колбе с обратным холодильником, реакционную смесь охлаждали до 0°C, гидролизировали, разводили простым эфиром, декантировали, высушивали и концентрировали. При хроматографировании остатка на силикагеле (дихлорметан/ тетрагидрофуран : 95/5) выделяли ожидаемый продукт.

Этап 4. трет-Бутил 1-(бромметил)циклопропил(метил)карбамат.

При 20°C, 7,9 г трифенилфосфина и затем 9,9 г тетрабромметана добавляли к раствору 4 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 3, в 100 мл простого эфира. После перемешивания в течение 24 ч, фильтрования и концентрирования насухо, хроматографирования на силикагеле (дихлорметан) выделяли ожидаемый продукт. Температура плавления: 62-64°C.

Этап 5. трет-Бутил (1-{{(5-бромпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил)метилкарбамат.

12,3 г порошкообразного гидроксида калия добавляли к раствору 13,1 г 5-бромпиридин-3-ола в 375 мл ДМФА. Реакционную смесь перемешивали в течение 40 минут и затем добавляли раствор 24,3 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 4, в 115 мл ДМФА в течение 20 мин. Всю смесь нагревали в течение 8 ч при 85°C и затем ДМФА упаривали. Остаток ресуспендировали в водном растворе 10% хлорида лития и повторно экстрагировали этилацетатом, высушивали над сульфатом натрия и затем упаривали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/тетрагидрофуран : 98/2) получали 23,9 г ожидаемого продукта.

Получение 2. трет-Бутил (1-{{(5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил) метилкарбамат.

9,5 г карбоната цезия добавляли к раствору 7,3 г соединения, полученного на этапе 4 Приготовления 1 и 7,5 г 5-бром-6-хлорпиридин-3-ола в 200 мл в 2-бутанона. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 20 ч и затем бутанон упаривали. Остаток ресуспендировали в насыщенном водном растворе карбоната натрия и затем повторно экстрагировали простым эфиром. После этого объединенные эфирные фазы промывали насыщенными водными растворами карбоната натрия и хлорида натрия и затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая 10,6 г ожидаемого продукта.

Получение 3. трет-Бутил (1-{{(5-бром-6-метилпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил)метилкарбамат.

13 г карбоната цезия добавляли к раствору 10,5 г соединения, полученного на этапе 4 приготовления 1, и 7,5 г 5-бром-6-метилпиридин-3-ола в 300 мл в 2-бутанона. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 20 ч. После возвращения до температуры окружающей среды, минеральные вещества отфильтровали и бутанон упаривали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/бутанон : 95/5) получали 14,8 г ожидаемого продукта.

Получение 4. трет-Бутил (1-{{(5-бром-6-фторпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил)метилкарбамат.

12,9 г карбоната цезия добавляли к раствору 10,5 г соединения, полученного на этапе 4 приготовления 1, и 5,8 г 5-бром-6-фторпиридин-3-ола в 300 мл бутанона. Реакционную смесь нагревали в течение 20 ч в колбе с обратным холодильником и затем фильтровали и концентрировали. Остаток ресуспендировали в дихлорметане. После промывания насыщенным раствором хлорида натрия и высушивания над сульфатом натрия, органическую фазу концентрировали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/бутанон : 98/2) получали 10,7 г ожидаемого продукта.

Получение 5. трет-Бутил (1 - {{(5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил)карбамат.

Этап 1. трет-Бутил 1-(гидроксиметил)циклопропилкарбамат.

100 мл раствора 2М борогидрида лития в тетрагидрофуране добавляли к раствору 23 г соединения, полученного на этапе 1 приготовления 1, в 100 мл тетрагидрофурана. После перемешивания в течение 20 ч при температуре окружающей среды и затем в течение 8 ч в колбе с обратным холодильником, реакционную смесь охлаждали до 0°C, гидролизировали, разводили простым эфиром, декантировали, высушивали и концентрировали. При хроматографировании остатка на силикагеле (дихлорметан/ тетрагидрофуран : 95/5) выделяли ожидаемый продукт. Температура плавления: 80-82°C.

Этап 2. трет-Бутил [1-(бромметил)циклопропил]карбамат.

Раствор 92,5 г четырехбромистого углерода в 150 мл простого эфира добавляли при температуре окружающей среды к раствору 34,5 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1 и 73,5 г трифенилфосфина в 750 мл простого эфира. После перемешивания в течение 20 ч, реакционную смесь фильтровали и концентрировали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/циклогексан : 50/50) получали 15 г ожидаемого продукта.

Этап 3. трет-Бутил (1-{{(5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил)карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой приготовления 3, используя соединение с вышеописанного этапа 2 и заменяя 5-бром-6-метилпиридин-3-ол на 5-бром-6-хлорпиридин-3-ол.

Получение 6. (1S,2R),(1R,2S)-1-{{(5-Бром-3-пиридинил)окси}метил}-N,2-диметилциклопропанамин.

Этап 1. Этил (1R,2S),(1S,2R)-1-изоциано-2-метилциклопропанкарбоксилат.

Раствор 2,5 г этилизоцианата, 2,3 см³ 1,2-дибромпропана, 25 см³ диметилсульфоксида и 60 см³ простого эфира по каплям добавляли в течение одного часа к суспензии 1,93 г 60% гидрида натрия в масле в 20 см³ простого эфира. После нагревания в колбе с обратным холодильником в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждали и вливали в смесь 50 см³ воды со льдом и 50 см³ простого эфира. Водную фазу отбрасывали и снова экстрагировали простым эфиром (3×40 см³). Объединенные органические фазы промывали с помощью водного раствора хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия и упаривали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/тетрагидрофуран : 97/3) получали 4,88 г

ожидаемого продукта. Диастереоизомерное соотношение : 90/10.

Этап 2. [(1R,2S),(1S,2R-2-Метил-1-(метиламино)циклопропил)метанол.

Раствор 4,88 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1, в 85 см³ простого эфира по каплям добавляли к суспензии 3,73 г литийалюминийгидрида в 250 см³ простого эфира. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 4 ч и затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяно-водяной бане, после этого добавляли сульфат натрия, пропитанный водой. После перемешивания в течение двух часов, минеральные вещества отфильтровали, и эфирную фазу высушивали над сульфатом натрия и затем упаривали, получая 2,75 г ожидаемого продукта. Диастереоизомерное соотношение : 90/10.

Этап 3. (1S,2R),(1R,2S)-1-[[5-Бром-3-пиридинил)окси]метил]-N,2-диметилциклопропанамин.

1,7 г 60% гидрида натрия в масле добавляли к 4,6 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 2, в 160 см³ диметилформамида. Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре окружающей среды и затем по каплям добавляли 10,2 г 3,5-дибромпиридина. Реакционную смесь нагревали в течение 16 ч при 60°C и затем диметилформамид упаривали. Остаток ресуспендировали в 300 см³ простого эфира. Органическую фазу промывали с помощью водного раствора хлорида лития и затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол : 96/4) получали 4,86 г ожидаемого соединения. Масс-спектрометрия (ESI): m/z = 271,1 Th ([M+H]⁺).

Получение 7. трет-Бутил 1-(формил)циклопропил(метил)карбамат.

При -60°C, 33,5 г диметилсульфоксида добавляли в течение 20 мин к раствору, содержащему 25,8 г оксалилхлорида в 430 мл дихлорметана. После перемешивания в течение 20 мин при -60°C, добавляли смесь, содержащую 34,3 г соединения, полученного на этапе 3 приготовления 1, в 100 мл дихлорметана в течение одного часа при -60°C. После перемешивания в течение 30 мин при -60°C, добавляли 81 мл триэтиламина в течение 20 мин при -60°C и затем температуре позволяли возвратиться до 20°C. Добавляли 60 мл воды и водную фазу отбрасывали и повторно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные дихлорметановые фазы промывали с помощью насыщенного раствора хлорида натрия и высушивали над сульфатом натрия и затем концентрировали насухо. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/тетрагидрофуран: 97/3) получали 31,2 г ожидаемого продукта.

Получение 8. трет-Бутил (1-[[5-бромпиридин-3-ил)амино]метил]циклопропил)метилкарбамат.

6 мл уксусной кислоты добавляли к раствору, содержащему 6 г соединения из приготовления 7 и 5,2 г (0,03 моль) 3-амино-5-бромпиридина в 60 мл метанола. Перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Охлаждали до 5°C и порциями добавляли 2,44 г цианоборогидрида натрия. Перемешивали в течение 4 дней при температуре окружающей среды. Добавляли 6,3 мл воды и концентрировали насухо. Остаток ресуспендировали в 30 мл насыщенного раствора карбоната калия в воде и экстрагировали дихлорметаном. Фильтрат высушивали над сульфатом натрия и затем концентрировали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/бутанон : 90/10) получали 7,6 г ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр): 96°C.

Получение 9. трет-Бутил (1-[[5-бромпиридин-3-ил)(метил)амино]метил]циклопропил)метилкарбамат.

Этап 1. трет-Бутил (1-[[5-бромпиридин-3-ил)(формил)амино]метил]циклопропил)метилкарбамат.

2,69 мл муравьиной кислоты в 5,38 мл уксусного ангидрида добавляли при 0°C в течение 20 мин к 7,64 г соединения из приготовления 8. Смесь нагревали при 50°C в течение 2 ч. Ей позволяли охладиться до 20°C и добавляли 5,38 мл тетрагидрофурана. Охлаждали до -20°C. Добавляли 7,64 г соединения из приготовления 8, растворенного в 11 мл тетрагидрофурана. Перемешивали в течение 1 ч при -20°C и после этого смесь выдерживали при 0°C в течение 20 ч. Концентрировали насухо и остаток ресуспендировали в дихлорметане. Всю смесь два раза промывали водным 10% раствором карбоната натрия, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали насухо. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/бутанон : 90/10) получали 8,09 г ожидаемого продукта.

Этап 2. трет-Бутил (1-[[5-бромпиридин-3-ил)(метил)амино]метил]циклопропил)метилкарбамат.

При 0°C, 5 мл боран диметилсульфидного комплекса (BMS) вливали в раствор 7,7 г (0,02 моль) продукта, полученного на вышеописанном этапе 1, в 80 мл тетрагидрофурана. Температуру позволяли повышаться до 20°C и после этого нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 3 ч. Охлаждали до 0°C, и затем добавляли 10 мл метанола по каплям. Концентрировали насухо и остаток ресуспендировали в дихлорметане, промывали водным 10% раствором карбоната натрия, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали насухо. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан) получали 5,68 г ожидаемого продукта.

Получение 10. трет-Бутил (1-[[5-Бром-6-хлорпиридин-3-ил)амино]метил]циклопропил)метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой приготовления 8, заменяя 3-амино-5-бромпиридин на 3-амино-5-бром-6-хлорпиридин.

Получение 11. трет-Бутил (1-[[5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)(метил)амино]метил]циклопропил)метилкарбамат.

Этап 1. трет-Бутил (1-{{(5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)(формил)амино}метил}циклопропил)метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 приготовления 9, заменяя соединение из приготовления 8 на соединение из приготовления 10.

Этап 2. трет-Бутил (1-{{(5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)(метил)амино}метил}циклопропил)метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 приготовления 9, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1.

Получение 12. трет-Бутил (1-{{(5-бром-6-метилпиридин-3-ил)амино}метил}циклопропил)метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой приготовления 8, заменяя 3-амино-5-бромпиридин на 3-амино-5-бром-6-метилпиридин.

Получение 1. трет-Бутил (1-{{(5-бром-6-метилпиридин-3-ил)метил)амино}метил}циклопропил)метилкарбамат.

Этап 1. трет-Бутил (1-{{(5-Бром-6-метилпиридин-3-ил)(формил)амино}метил}циклопропил)метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 приготовления 9, заменяя соединение из приготовления 8 на соединение из приготовления 12.

Этап 2. трет-Бутил (1-{{(5-бром-6-метилпиридин-3-ил)метил)амино}метил}циклопропил)метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 приготовления 9, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1.

Пример 1. [1-({[5-(3-Метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

1 г тетракис(трифенилфосфин)палладия добавляли в атмосфере азота к раствору 6,3 г соединения из приготовления 1 в 120 мл толуола. Смесь перемешивали в течение 20 мин и затем добавляли раствор 4,09 г (3-метоксифенил)бороновой кислоты в 110 мл этанола и 60 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч при 80°C и затем фильтровали и декантировали. Органическую фазу промывали с помощью 10% раствора гидрокарбоната натрия и затем 10% раствора хлорида натрия и после этого высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. При хроматографировании остатка на силикагеле (дихлорметан/тетрагидрофуран : 97/3) получали 5,06 г ожидаемого продукта.

Этап 2. [1-({[5-(3-Метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

50 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору 5 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1 в 25 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение 20 ч, разводили простым эфиром и затем фильтровали, получая 4,6 г желательного продукта. Температура плавления (капилляр): 210-212°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 285,1582$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 2. Метил[1-({[5-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил метил[1-({[5-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил] карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил) бороновую кислоту на (4-метилфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. Метил[1-({[5-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]амин дигидрохлорид.

10 мл 4 н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору 0,78 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1 в 5 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение 20 ч и затем растворитель упаривали. Остаток растворяли в этаноле и после этого этанол упаривали. Кристаллизованный продукт перемешивали в присутствии простого эфира и затем фильтровали и высушивали, получая 0,7 г (98%) ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр): 218-223°C Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 269,1643$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 3. [1-({[5-(4-Метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-метоксифенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(4-Метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полу-

ченное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 215-220°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 285,1585$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 4. Метил(1-{{(5-фенилпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил)амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил метил(1-{{(5-фенилпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил)карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на фенилбороновую кислоту.

Этап 2. Метил(1-{{(5-фенилпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил)амин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 205-210°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 255,1481$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 5. [1-({[5-(4-Фторфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(4-фторфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил] метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил) бороновую кислоту на (4-фторфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(4-Фторфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 218-223°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 273,1402$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 6. [1-({[5-(4-Нитрофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(4-нитрофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил] метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-нитрофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(4-Нитрофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 212-217°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 300,1340$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 7. [1-({[5-(4-Хлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-хлорфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(4-Хлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 208-213°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 289,1108$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 8. [1-({[6-Хлор-5-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[6-хлор-5-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 2 вместо соединения из приготовления 1.

Этап 2. [1-({[6-Хлор-5-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 319,1219$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 9. (1-{{(6-Хлор-5-фенилпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил)метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил (1-{{(6-хлор-5-фенилпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил)метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 2 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на фенилбороновую кислоту.

Этап 2. (1-{{(6-Хлор-5-фенилпиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил)метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 130-135°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 289,1094$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 10. [1-({[6-Хлор-5-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[6-хлор-5-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из при-

готовления 2 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-метилфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[6-Хлор-5-(4-метилфенил)пиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 150-155°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 303,1249$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 11. [1-({[5-(4-Метоксифенил)пиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[6-хлор-5-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 2 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-метоксифенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 1-({[5-(4-Метоксифенил)пиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 180-185°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 319,1199$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 12. [1-({[6-Хлор-5-(4-нитрофенил)пиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метиламин гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[6-хлор-5-(4-нитрофенил)пиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1 путем взаимодействия 1,1 г соединения из приготовления 2 и 0,7 г (4-нитрофенил)бороновой кислоты. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/тетрагидрофуран : 97/3) получали 0,63 г ожидаемого продукта.

Этап 2. [1-({[6-Хлор-5-(4-нитрофенил)пиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метиламин гидрохлорид

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 145-150°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 334,0945$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 13. [1-({[5-(4-Хлорфенил)пиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метиламин гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[6-хлор-5-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 12, заменяя (4-нитрофенил)бороновую кислоту на (4-хлорфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(4-Хлорфенил)пиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метиламин гидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 160-165°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 323,0699$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 14. [4-(2-Хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси} пиридин-3-ил)фенил] метанол дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил {1-[{[6-хлор-5-[4-(гидроксиметил)фенил]пиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 2 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-гидроксиметилфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [4-(2-Хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси} пиридин-3-ил)фенил] метанол дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 1, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 142-146°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 319$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 15. [1-({[5-(4-Хлорфенил)-6-метилпиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(4-хлорфенил)-6-метилпиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 3 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-хлорфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(4-Хлорфенил)-6-метилпиридин-3-ил]окси} метил)циклопропил] метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полу-

ченное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 194-199°C. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 303,1$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 16. 1-({[5-(3-Хлорфенил)-6-метилпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламиндигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил 1-({[5-(3-хлорфенил)-6-метилпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 3 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-хлорфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 1-({[5-(3-Хлорфенил)-6-метилпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 223-227°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 303,1$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 17. 3-(2-Метил-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил 1-({[5-(3-цианофенил)-6-метилпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 3 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-цианофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 3-(2-Метил-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 238-242°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 294,2$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 18. 4-(2-Хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил 1-({[6-хлор-5-(4-цианофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 12, заменяя (4-нитрофенил)бороновую кислоту на (4-цианофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 4-(2-Хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил гидрохлорид.

8 мл 4 н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору 0,6 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1 в 100 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение 16 ч, реакционную смесь разводили простым эфиром и осадок отфильтровывали. Осадок растворяли в этаноле, раствор концентрировали и затем полученный остаток повторно растворяли в этаноле. После разведения в простом эфире и фильтрования, получали 0,53 г ожидаемого соединения.

Температура плавления (капилляр): 215-220°C. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 314$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 19. 4-(2-Метил-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил 1-({[5-(4-цианофенил)-6-метилпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 3 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-цианофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 4-(2-Метил-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 18, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1.

Температура плавления (капилляр): 220-224°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 294,1622$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 20. 4-(5-{[1-(Метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил 1-({[5-(4-цианофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-цианофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 4-(5-{[1-(Метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил дигидрохлорид.

7,5 мл трифторуксусной кислоты добавляли к раствору 0,85 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1, в 7,5 мл дихлорметана. После перемешивания в течение 20 ч, реакционную смесь концентрировали насухо и ресуспендировали в смеси дихлорметана и насыщенного водного раствора

карбоната натрия. Органическую фазу отбрасывали, высушивали над сульфатом натрия и затем концентрировали. При хроматографировании остатка на силикагеле (толуол/этанол : 93/7) получали основание желательного соединения. После растворения основания в простом эфире, добавления раствора соляной кислоты в простом эфире, фильтрования и высушивания, получали 0,52 г ожидаемого продукта.

Температура плавления (капилляр): 150-160°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 280,1439$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 21. 3-(5-{[1-(Метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(3-цианофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-цианофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 3-(5-{[1-(Метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 20, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 110-120°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 280,1435$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 22. [1-({[5-(4-Хлорфенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(4-хлорфенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 4 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-хлорфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(4-Хлорфенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

2,5 мл трифторуксусной кислоты добавляли к раствору 0,4 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1 в 5 мл дихлорметана. После перемешивания в течение 20 ч реакционную смесь концентрировали насухо и ресуспендировали в смеси дихлорметана и насыщенного водного раствора карбоната натрия. Органическую фазу отбрасывали, высушивали над сульфатом натрия и затем концентрировали. Полученное основание ресуспендировали в этаноле, и гидрохлорид осаждали путем добавления раствора соляной кислоты в простом эфире и затем разведения простым эфиром. После фильтрования и высушивания, получали 0,24 г ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр): 55-60°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 307,1043$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 23. [1-({[5-(3-Хлорфенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(3-хлорфенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 4 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-хлорфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(3-Хлорфенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 22, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 126-130°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 307,1018$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 24. 4-(2-Фтор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил гидрохлорид.

Этап 1: трет-Бутил [1-({[6-фтор-5-(4-цианофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 4 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-цианофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 4-(2-Фтор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил гидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 22, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 90-105°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 298,1370$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 25. 3-(2-Фтор-5-{[1-(метил амино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[6-фтор-5-(3-цианофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 4 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на

(3-цианофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 3-(2-Фтор-5-{{1-(метиламино)циклопропил}метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил гидрохлорид

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 22, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 211-215°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 298,1363$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 26. [1-({6-Хлор-5-(4-фторфенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метиламин гидрохлорид.

0,16 г тетракис(трифенилфосфин)палладия ($Pd(PPh_3)_4$) добавляли, в аргоне, к раствору 1,63 г соединения из приготовления 2 в 30 мл толуола. Смесь перемешивали в течение 45 мин и затем раствор 0,59 г (4-фторфенил)бороновой кислоты в 15 мл этанола и добавляли 15 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь нагревали в течение 4 ч 30 мин при 85°C и затем фильтровали и декантировали. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая 1,95 г неочищенного продукта сочетания. Неочищенный продукт растворяли в 15 мл дихлорметана и затем добавляли 3,5 мл трифторуксусной кислоты. После перемешивания в течение 20 ч, снятие защиты завершилось и реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке RP18, 12-25 μ (вода/трифторуксусная кислота: 1000/2,5 до вода/ацетонитрил/трифторуксусная кислота: 750/250/2,5). Хроматографические фракции анализировали и объединяли, и затем ацетонитрил упаривали. Оставшийся водный раствор нейтрализовали и затем насыщали твердым гидрокарбонатом натрия и после этого экстрагировали этилацетатом. После высушивания над сульфатом натрия и концентрирования органической фазы, полученное основание растворяли в этаноле и добавляли 1,5 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане. После концентрирования и кристаллизации, затем промывания простым эфиром и высушивания, получали 0,86 г ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр): 194-196°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 307,0998$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 27. [1-({5-(3-Аминофенил)-6-хлорпиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (3-аминофенил)бороновую кислоту. Масс-спектрометрия (ESI), $m/z = 304,1146$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 28. [1-({6-Хлор-5-(3-нитрофенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (3-нитрофенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 229-232°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 334,0923$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 29. {1-([6-Хлор-5-[4-(метилтио)фенил]пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил}метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (4-метилтиофенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 144-148°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 335,0952$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 30. [1-({6-Хлор-5-(4-этилфенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил) бороновую кислоту на (4-этилфенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 112-114°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 317,1382$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 31. [1-({6-Хлор-5-(2-метилфенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (2-метилфенил)бороновую кислоту.

Температура плавления (капилляр): 130-132°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 303,1326$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 32. [1-({6-Хлор-5-(3-фторфенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (3-фторфенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 172-175°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 307,0976$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 33. [1-({6-Хлор-5-(3-метилфенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил) бороновую кислоту на (3-метилфенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 152-154°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 303,1239$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 34. [1-({6-Хлор-5 -(3-хлорфенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил) бороновую кислоту на (3-хлорфенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 182-184°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 323,0724$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 35. 3-(2-Хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензонитрил гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (3-цианфенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 228-232°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 314,1034$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 36. 1-({[6-Хлор-5-(2,3,4-триметоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (2,3,4-триметоксифенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 168-170°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 379,1433$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 37. 1-({[6-Хлор-5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (3,4,5-триметоксифенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 138-140°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 379,1436$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 38. 1-({[5-{3,5-бис(Трифторметил)фенил]-6-хлорпиридин-3-ил}окси]метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на [3,5-бис(трифторметил)фенил]бороновую кислоту.

Температура плавления (капилляр): 182-188°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 425,0875$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 39. 1-({[6-Хлор-5-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (2,5-дифторфенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 140-142°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 325,0887$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 40. 1-({[6-Хлор-5-(2,5-дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (2,5-дихлорфенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 140-142°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 357,0330$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 41. 1-({[6-Хлор-5-(3,5-дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (3,5-дихлорфенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 186-188°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 357,0308$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 42. 1-({[6-Хлор-5-(2,6-дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил)бороновую кислоту на (2,6-дихлорфенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 182-186°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 357,0322$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 43. N-[3-(2-Хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)фенил]ацетамид гидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 26, заменяя (4-фторфенил) бороновую кислоту на ({3-[(метиламино)карбонил]фенил})бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 220-222°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 346,1324$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 44. 1-({[5-(3-Метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(3-метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-метилфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 1-({[5-(3-Метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

25 мл 1,5н. раствора соляной кислоты в этаноле добавляли к 0,9 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1. Смесь перемешивали в течение 20 ч и затем добавляли 10 мл 6н. раствора соляной кислоты в этаноле для завершения снятия защиты. После перемешивания дополнительно в течение 20 ч, объем реакционной смеси доводили до 100 мл с помощью простого эфира и осадок отфильтровали и высушивали, получая 0,64 г ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр): 215-218°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 269,1655$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 45. 1-({[5-(3-Нитрофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

рид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(3-нитрофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-нитрофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(3-Нитрофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 220-225°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 300,1347$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 46. [1-({[5-(3-Хлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(3-хлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-хлорфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(3-Хлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 230-235°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 289,1074$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 47. [1-({[5-(3-Фторфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(3-фторфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-фторфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(3-Фторфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 210-214°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 273,1387$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 48. Метил {1-([5-[4-(метилтио)фенил]пиридин-3-ил]окси)метил]циклопропил}амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил метил {1-([5-[4-(метилтио)фенил]пиридин-3-ил]окси)метил]циклопропил}карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на [4-(метилтио)фенил]бороновую кислоту.

Этап 2. Метил {1-([5-[4-(метилтио)фенил]пиридин-3-ил]окси)метил]циклопропил}амин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 232-235°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 301,1367$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 49. [1-({[5-(4-Этилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(4-этилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-этилфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(4-Этилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 197-200°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 283,1796$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 50. Метил [1-({[5-(2-метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил метил [1-({[5-(2-метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (2-метилфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. Метил [1-({[5-(2-метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]амин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 192-196°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 269,1660$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 51. [1-({[5-(2,5-Дифторфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (2,5-дифторфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(2,5-Дифторфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 188-192°C. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 291$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 52. [1-({[5-(3,5-Дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(3,5-дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3,5-дихлорфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(3,5-Дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 215-220°C. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 323$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 53. Метил [1-({[5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]амин гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутилметил[1-({[5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3,4,5-триметоксифенил)бороновую кислоту.

Этап 2. Метил[1-({[5-(3,4,5-триметоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]амин гидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 116-120°C. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 345,1801$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 54. [1-({[5-(2,5-Дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(2,5-дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (2,5-дихлорфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(2,5-Дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 195-200°C. Масс-спектрометрия (ESI $m/z = 323$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 55. [1-({[5-(2,6-Дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(2,6-дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (2,6-дихлорфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(2,6-Дихлорфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 323,0699$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 56. {1-([5-[3,5-бис(Трифторметил)фенил]пиридин-3-ил]окси)метил]циклопропил}метиламин гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил {1-([5-[3,5-бис(трифторметил)фенил]пиридин-3-ил]окси)метил]циклопропил}метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на [3,5-бис(трифторметил)фенил]бороновую кислоту.

Этап 2. {1-([5-[3,5-бис(Трифторметил)фенил]пиридин-3-ил]окси)метил]циклопропил}метиламин гидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 132-136°C. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 391,1249$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 57. Метил [1-({[5-(2,3,4-триметоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил метил [1-({[5-(2,3,4-триметоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]

карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (2,3,4-триметоксифенил)бороновую кислоту.

Этап 2. Метил[1-({[5-(2,3,4-триметоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]амин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 345,1783$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 58. N-[3-(5-{[1-(Метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)фенил]ацетамид дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил {1-({[5-[3-(ацетиламино)фенил]пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил}метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на [3-(ацетиламино)фенил]бороновую кислоту.

Этап 2. N-[3-(5-{[1-(Метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)фенил]ацетамид дигидрохлорид.

1,05 г продукта, полученного на вышеописанном этапе 1, растворяли в 5 мл этанола и добавляли 15 мл 5н. раствора соляной кислоты в этаноле. После перемешивания в течение 20 ч реакционную смесь концентрировали на три четверти и разводили простым эфиром. Осадок ресуспендировали в насыщенном растворе карбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и затем упаривали. Полученную смесь хроматографировали на 40 г силикагеля, выделяя 0,13 г основания ожидаемого продукта. Основание ресуспендировали в этаноле и, после добавления раствора соляной кислоты в простом эфире и фильтрования, собранное твердое вещество восстанавливали и лиофилизировали, получая 0,14 г ожидаемого продукта. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 312,1704$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 59. [1-({[5-(3-Аминофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин тригидрохлорид.

Этап 1. трет Бутил [1-({[5-(3-аминофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-аминофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(3-Аминофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин тригидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 44, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 185-190°C. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 270,1604$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 60. [1-({[5-(3-Аминофенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(3-аминофенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 4 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-аминофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(3-Аминофенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

75 мл диоксана и затем 10 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к 1,03 г продукта, полученного на вышеописанном этапе 1. 50 мл этанола добавляли для осуществления полной гомогенизации реакционной смеси. После перемешивания в течение 20 ч растворители упаривали, и остаток ресуспендировали в растворе карбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. После высушивания над сульфатом натрия, органическую фазу концентрировали и полученный остаток хроматографировали на силикагеле (дихлорметан/метанол : 97/3), получая 0,53 г основания ожидаемого продукта.

После добавления раствора соляной кислоты в простом эфире и фильтрования, получали 0,5 г ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр): 158-161°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 288,1488$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 61. [1-({[5-(3-Аминофенил)-6-метилпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин тригидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(3-аминофенил)-6-метилпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 3 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-аминофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-({[5-(3-Аминофенил)-6-метилпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин тригидрохлорид.

40 мл диоксана и затем 10 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к 1,05 г продукта,

полученного на вышеописанном этапе 1. Добавляли 40 мл этанола для осуществления полной гомогенизации реакционной смеси. После перемешивания в течение 20 ч, растворители упаривали и остаток ресуспендировали в небольшом количестве этанола. После разведения в простом эфире и фильтрования, получали 0,71 г ожидаемого продукта.

Температура плавления (капилляр): 222-228°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 284,1783$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 62. Этил 4-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензоат дигидрохлорид.

Этап 1. Этил 4-[5-({1-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метокси)-2-хлорпиридин-3-ил]бензоат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 2 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-этоксикарбонилфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. Этил 4-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензоат дигидрохлорид.

5 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору 0,5 г продукта, полученного на вышеописанном этапе 1 в 5 мл диоксана и 5 мл этанола. После перемешивания в течение 20 ч снятие защиты завершалось и реакционную смесь концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке RP18, 12-25 μ (вода/трифторуксусная кислота : 1000/2,5 до вода/ацетонитрил/трифторуксусная кислота : 450/550/2,5). Хроматографические фракции объединяли и затем ацетонитрил упаривали. Оставшийся водный раствор нейтрализовали и затем насыщали твердым гидрокарбонатом натрия и после этого экстрагировали этилацетатом. После высушивания над сульфатом натрия и концентрирования органической фазы, полученное основание растворяли в этаноле и добавляли 4н. раствора соляной кислоты в диоксане. После концентрирования и кристаллизации, затем промывания простым эфиром и высушивания получали 0,25 г ожидаемого продукта.

Температура плавления (капилляр): 146-148°C. Масс-спектрометрия (ESP) $m/z = 361,1357$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 63. Этил 3-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензоат дигидрохлорид.

Этап 1. Этил 3-[5-({1-[(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метокси)-2-хлорпиридин-3-ил]бензоат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 2 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-этоксикарбонилфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. Этил 3-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензоат дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 62, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Конечный продукт ресуспендировали в воде и затем лиофилизировали. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 361,1328$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 64. [1-({[6-Хлор-5-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[6-хлор-5-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 2 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-метоксифенил)бороновую кислоту.

Температура плавления (капилляр): 131°C.

Этап 2. [1-({[6-Хлор-5-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]амин дигидрохлорид.

2 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору 1,64 г продукта, полученного на вышеописанном этапе 1, в 40 мл метанола. После перемешивания в течение 20 ч растворители упаривали и остаток растирали в порошок в простом эфире и затем фильтровали. Твердое вещество ресуспендировали в 20 мл 1,5н. раствора соляной кислоты в метаноле. Нагревание осуществляли до тех пор, пока происходило растворение, и затем реакционная смесь, которой позволяли возвратиться до температуры окружающей среды, кристаллизовалась. После фильтрования и высушивания получали 0,95 г ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр) : 207-211°C Масс-спектрометрия (ESP) $m/z = 305,1046$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 65. [1-({[6-Хлор-5-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]диметиламин гидрохлорид.

Раствор 1,28 г соединения, полученного на этапе 1 примера 11, в 12,5 мл муравьиной кислоты перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Добавляли 12,5 мл 40% раствора формальдегида в воде и затем реакционную смесь нагревали в течение 2 ч при 70°C. К реакционной смеси

добавляли 2,5 мл муравьиной кислоты и дополнительно 2,5 мл раствора формальдегида, и нагревание при 70°C продолжали в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали, и затем добавляли 15 мл насыщенного водного раствора карбоната калия и экстрагировали дихлорметаном. Дихлорметановую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток хроматографировали на силикагеле (дихлорметан/метанол : 97/3), выделяя 0,63 г основания. 1,1 мл 4 н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору в 5 мл этанола вышеописанного выделенного основания. Реакционную смесь развели с помощью 100 мл простого эфира и перемешивали в течение 30 мин. После фильтрования и высушивания получали 0,57 г ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр): 208-210°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 333,1377$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 66. [1-({6-Хлор-5-(хлорметил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил 1-({6-хлор-5-(хлорметил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метилкарбамат.

1,65 г трифенилфосфина добавляли к раствору 2 г соединения, полученного на этапе 1 примера 14 в 10 мл четыреххлористого углерода. Смесь нагревали в колбе с обратным холодильником до тех пор, пока исходного вещества не обнаруживалось согласно тонкослойной хроматографии и после этого охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали. Фильтрат концентрировали и полученный остаток хроматографировали на силикагеле (дихлорметан/тетрагидрофуран : 97/3), получая 1,8 г ожидаемого продукта.

Этап 2. [1-({6-хлор-5-(Хлорметил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 136-140°C.

Пример 67. 4-(2-Хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензамид гидрохлорид.

1,2 г карбоната калия добавляли к раствору 2,2 г соединения, полученного на этапе 1 примера 18 в 30 мл диметилсульфоксида. Реакционную смесь охлаждали до температуры от 0 до 5°C со смесью воды со льдом и затем по каплям добавляли 3,6 мл водного 30% раствора перекиси водорода. После перемешивания в течение 45 мин реакционную смесь развели водой и затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали водой и ресуспендировали в этилацетате. Этилацетатный раствор высушивали над сульфатом натрия и затем концентрировали. 2,1 г неочищенного промежуточного соединения, трет-бутил [1-({5-(аминокарбонил)-6-хлорпиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил]метилкарбамат, ресуспендировали в 10 мл этанола и затем добавляли мл 4 н. раствора соляной кислоты в диоксане. После перемешивания в течение 20 ч, реакционную смесь развели простым эфиром и затем фильтровали. Собранное твердое вещество хроматографировали на колонке RP18, 12-25 μ (вода/трифторуксусная кислота : 1000/2,5 до вода/ацетонитрил/трифторуксусная кислота : 675/325/2,5). Хроматографические фракции объединяли и затем ацетонитрил упаривали. Оставшийся водный раствор нейтрализовали и затем насыщали твердым гидрокарбонатом натрия и после этого экстрагировали дихлорметаном. После высушивания над сульфатом натрия и концентрирования органической фазы, полученное основание растворяли в 25 мл этанола и добавляли 1 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане. После концентрации и кристаллизации в простом эфире, кристаллы отфильтровали и высушивали, получая 1,1 г ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр): 130°C. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 332,1184$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 68. Дигидрохлорид 3-(5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты

Этап 1. 3-[5-({1-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил)метокси}пиридин-3-ил]бензойная кислота.

25 мл водного 0,4М раствора карбоната натрия и 0,58 г (3-карбоксибензил)бороновой кислоты добавляли к раствору 1 г соединения из приготовления 1 в 25 мл ацетонитрила. После перемешивания в течение 45 мин в аргоне, добавляли 0,15 г тетраakis(трифенилфосфин)палладия и затем смесь нагревали в течение 5 ч 30 мин при 80°C. Реакционную смесь фильтровали горячей, и pH охлажденного фильтрата доводили до 5,5, используя pH-метр, путем добавления водного 1н. раствора соляной кислоты. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и затем концентрировали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол : 97/3) получали 0,9 г ожидаемого продукта.

Этап 2. Дигидрохлорид 3-(5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

5 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору 0,9 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1, в 10 мл диоксана. Смесь перемешивали в течение 20 ч, развели простым эфиром и затем фильтровали. Собранное твердое вещество ресуспендировали в 25 мл воды, получая, после лиофилизации, 0,595 г ожидаемого продукта. Масс-спектрометрия (ESP $m/z = 299,1374$ Th ($[M+H]^+$)).

Пример 69. Дигидрохлорид 4-(5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-4-ил)бензойной кислоты.

Этап 1. 4-[5-({1-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метокси)пиридин-3-ил]бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 68, заменяя (3-карбоксифенил)бороновую кислоту на (4-карбоксифенил)бороновую кислоту.

Этап 2. Дигидрохлорид 4-(5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-4-ил)бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 68, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 299,1372$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 70. Гидрохлорид 3-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Этап 1. 3-[5-({1-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метокси)-2-хлорпиридин-3-ил]бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 68, используя соединение из приготовления 2 вместо соединения из приготовления 1.

Этап 2. Гидрохлорид 3-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 68, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 333,1004$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 71. Гидрохлорид 4-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Этап 1. 4-[5-({1-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метокси)-2-хлорпиридин-3-ил]бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 68, используя соединение из приготовления 2 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-карбоксифенил)бороновую кислоту на (4-карбоксифенил)бороновую кислоту.

Этап 2. Гидрохлорид 4-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 68, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 333,1003$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 72. Дигидрохлорид 3-(2-фтор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Этап 1. 3-[5-({1-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метокси)-2-фторпиридин-3-ил]бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 68, используя соединение из приготовления 4 вместо соединения из приготовления 1.

Этап 2. Дигидрохлорид 3-(2-фтор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 68, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 317,1315$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 73. Дигидрохлорид 4-(2-фтор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Этап 1. 4-[5-({1-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метокси)-2-фторпиридин-3-ил]бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 68, используя соединение из приготовления 4 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-карбоксифенил)бороновую кислоту на (4-карбоксифенил)бороновую кислоту.

Этап 2. Дигидрохлорид 4-(2-фтор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 1, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 211-215°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 317,1324$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 74. Дигидрохлорид 3-(2-метил-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Этап 1. 3-[5-({1-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метокси)-2-метилпиридин-3-ил]бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 68, используя соединение из приготовления 3 вместо соединения из приготовления 1.

Этап 2. Дигидрохлорид 3-(2-метил-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 1, используя соединение, полу-

ченное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 210-215°C Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 313,1515$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 75. Дигидрохлорид 4-(2-метил-5-{{1-(метиламино)циклопропил}метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Этап 1. 4-{{5-{{1-((трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропил}метокси)-2-метилпиридин-3-ил}бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 68, используя соединение из приготовления 3 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-карбоксифенил)бороновую кислоту на (4-карбоксифенил)бороновую кислоту.

Этап 2. Дигидрохлорид 4-(2-метил-5-{{1-(метиламино)циклопропил}метокси}пиридин-3-ил)бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 1, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 228-235°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 313,1580$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 76. (1-{{(2-Хлор-3,3'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил (1-{{(2-хлор-3,3'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метилкарбамат.

0,87 г тетраakis(трифенилфосфин)палладия добавляли в атмосфере азота к раствору 2,91 г соединения из приготовления 2 в 45 мл толуола. Смесь перемешивали в течение 20 мин и затем добавляли раствор 3 г 3-(1,1,1-трибутилстаннил)пиридина в 6 мл толуола и реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 20 ч. Добавляли вторую фракцию 0,87 г $Pd(PPh_3)_4$ и продолжали нагревать в колбе с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения реакционную смесь разводили с помощью 120 мл толуола и затем промывали водным 50% раствором карбоната калия. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/бутанон : 97/3 до дихлорметан/бутанон : 80/20) получали 1,76 г ожидаемого продукта.

Этап 2. (1-{{(2-Хлор-3,3'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метиламин дигидрохлорид.

24,6 мл 4 н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору 2,46 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1, в 24,6 мл метанола. После перемешивания в течение 20 ч растворители упаривали и остаток ресуспендировали в водном 50% растворе карбоната калия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (дихлорметан/метанол : 97/3), выделяя 1,05 г основания. Основание ресуспендировали в 120 мл этанола и добавляли раствор соляной кислоты в этаноле до получения кислого значения pH. Реакционную смесь концентрировали и затем растирали в порошок в простом эфире, получая после кристаллизации, фильтрации и высушивания, 1,15 г ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр): 210-215°C Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 290,1037$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 77. (1-{{(2-Хлор-3,4'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил (1-{{(2-хлор-3,4'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 76, заменяя 3-(1,1,1-трибутилстаннил)пиридин на 4-(1,1,1-трибутилстаннил)пиридин.

Этап 2. (1-{{(2-Хлор-3,4'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 76, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 125-130°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 290,1035$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 78. (1-{{(2-Фтор-3,3'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил (1-{{(2-фтор-3,3'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метилкарбамат.

0,76 г тетраakis(трифенилфосфин)палладия добавляли в атмосфере азота к раствору 2,5 г соединения из приготовления 4 в 40 мл толуола. Смесь перемешивали в течение 20 мин и затем добавляли раствор 2,6 г 3-(1,1,1-трибутилстаннил)пиридина в 5 мл толуола и реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 20 ч. После охлаждения реакционную смесь разводили с помощью толуола и затем промывали водным 50% раствором карбоната калия. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/бутанон : 97/3 до дихлорметан/бутанон : 90/10) получали 1,66 г ожидаемого продукта.

Этап 2. (1-{{(2-Фтор-3,3'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метиламин дигидрохлорид.

16 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору 1,6 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1 в 100 мл этанола. После перемешивания в течение 20 ч растворители упаривали, остаток растворяли в небольшом количестве этанола и добавляли простой эфир. Перемешивали в течение 20 ч, растворители отбрасывали и к твердому остатку снова добавляли простой эфир, получая после кристаллизации, фильтрации и высушивания 0,7 г ожидаемого соединения. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 274,1365$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 79. (1-{{(2-Фтор-3,4'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил (1-{{(2-фтор-3,4'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 78, заменяя 3-(1,1,1-трибутилстанил)пиридин на 4-(1,1,1-трибутилстанил)пиридин.

Этап 2. 1-({(2-Фтор-3,4'-бипиридин-5-ил)окси}метил)циклопропил)метиламин дигидрохлорид.

24 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору 2,4 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1 в 120 мл этанола. После перемешивания в течение 20 ч растворители упаривали и остаток ресуспендировали в водном 50% растворе карбоната калия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток хроматографировали на силикагеле (дихлорметан/метанол : 97/3). Основание растворяли в небольшом количестве этанола и добавляли раствор соляной кислоты в простом эфире до получения кислого значения pH. Реакционную смесь концентрировали и затем растирали в порошок в простом эфире, получая после кристаллизации, фильтрации и высушивания 1 г ожидаемого продукта. Масс-спектрометрия (ESP m/z = 274,1344 Th ($[M+H]^+$)).

Пример 80. Метил (1-({(2-метил-3,3'-бипиридин-5-ил)окси}метил)циклопропил)амин тригидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил метил(1-({(2-метил-3,3'-бипиридин-5-ил)окси}метил)циклопропил)карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 78, используя соединение из приготовления 3 вместо соединения из приготовления 4.

Этап 2. Метил (1-({(2-метил-3,3'-бипиридин-5-ил)окси} метил)циклопропиламин тригидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 78, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESP m/z = 270,1619 Th ($[M+H]^+$)).

Пример 81. Метил (1-({(2-метил-3,4'-бипиридин-5-ил)окси}метил) циклопропил)амин тригидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил метил(1-({(2-метил-3,4'-бипиридин-5-ил)окси}метил)циклопропил)карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 78, используя соединение из приготовления 3 вместо соединения из приготовления 4 и заменяя 3-(1,1,1-трибутилстанил)пиридин на 4-(1,1,1-трибутилстанил)пиридин.

Этап 2. Метил (1-({(2-метил-3,4'-бипиридин-5-ил)окси}метил)циклопропил)амин тригидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 78, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 130-138°C. Масс-спектрометрия (ESI) m/z = 270,1609 Th ($[M+H]^+$).

Пример 82.

[1-({[5-(4-Аминофенил)-6-хлорпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(4-аминофенил)-6-хлорпиридин-3-ил] окси)метил]циклопропил] метил-карбамат.

0,67 г тетраakis(трифенилфосфин)палладия добавляли в атмосфере азота к раствору 1 г соединения из приготовления 2 и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина в 30 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивали в течение 20 мин и затем добавляли раствор 1,65 г карбоната натрия в 10 мл воды и реакционную смесь нагревали в течение 20 ч при 60°C. Растворители упаривали и затем остаток ресуспендировали в растворе карбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат : 98/2 до 90/10) получали 0,87 г ожидаемого продукта.

Этап 2. [1-({[5-(4-Аминофенил)-6-хлорпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 240-243°C. Масс-спектрометрия (ESI) m/z = 304 Th ($[M+H]^+$).

Пример 83. [1-({[5-(4-Аминофенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[5-(4-аминофенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил] метил-карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 82, используя соединение из приготовления 4 вместо соединения из приготовления 2.

Этап 2. [1-({[5-(4-Аминофенил)-6-фторпиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 22, используя соединение полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 225-230°C. Масс-спектрометрия (EST) m/z = 288,1521 Th ($[M+H]^+$).

Пример 84. 4-{5-[(1- Аминоциклопропил)метокси]-2-хлорпиридин-3-ил} фенол дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[6-хлор-5-(4-гидроксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 82, используя соединение из приготовления 5 вместо соединения из приготовления 2 и заменяя 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)анилин на 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол.

Этап 2. 4-{5-[(1-Аминоциклопропил)метокси]-2-хлорпиридин-3-ил}фенол дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 1, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): разложение > 200°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 291,0894$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 85. 4-(2-Хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)фенол дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[6-хлор-5-(4-гидроксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил 1 метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 82, заменяя 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилин на 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол.

Этап 2. 4-(2-Хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)фенол дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 1, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр) : 216-220°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 305,1062$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 86. 2-Хлор-N-[4-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)фенил]ацетамид гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил (1-{[(6-хлор-5-{4-[(хлорацетил)амино]фенил}пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил)метилкарбамат.

0,44 г хлорацетилхлорида добавляли при 10°C к раствору 1,5 г соединения, полученного на этапе 1 примера 82 и 0,54 мл триэтиламина в 20 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивали в течение 20 час при температуре окружающей среды и затем концентрировали. Остаток ресуспендировали в смеси простого эфира и воды и затем концентрировали. Органическую фазу отбрасывали и затем высушивали над сульфатом натрия и концентрировали, получая 1,7 г ожидаемого продукта.

Этап 2. 2-Хлор-N-[4-(2-хлор-5-{[1-(метиламино)циклопропил]метокси}пиридин-3-ил)фенил]ацетамид гидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 1, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1.

Температура плавления (капилляр): 140-144°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 380,0928$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 87. [1-({[6-Хлор-5-(4-изотиоцианатофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({[6-хлор-5-(4-изотиоцианатофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Раствор 1,05 г гидрокарбоната натрия в 20 мл воды добавляли к раствору 1,01 г соединения, полученного на этапе 1 примера 82 в 20 мл тетрагидрофурана. После этого по каплям добавляли 1,38 г тиофосгена и затем оранжевую реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре окружающей среды. Добавляли 30 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия и реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/тетрагидрофуран : 98/2) получали 1 г ожидаемого продукта.

Этап 2. [1-({[6-Хлор-5-(4-изотиоцианатофенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропил]метиламин гидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 1, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 172-176°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 346,0770$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 88. Метил {1-[(5-[3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил метил{1-[(5-[3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}карбамат.

1,2 г азидотриметилолова добавляли к раствору 0,7 г соединения, полученного на этапе 1 примера 21 в 20 мл толуола. Реакционную смесь нагревали в колбе с обратным холодильником в течение 20 ч и затем концентрировали. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол: 95/5) получали 0,7 г ожидаемого продукта.

Этап 2. Метил{1-[(5-[3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}амин дигидрохлорид.

10 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору 0,65 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1, в 10 мл этанола. После перемешивания в течение 20 ч, реакционную смесь разводили простым эфиром и затем фильтровали. Собранное твердое вещество ресуспендировали в воде и водный раствор лиофилизировали, получая 0,49 г ожидаемого продукта. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 323,1595$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 89. Метил {1-[(5-[4-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}

амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил метил{1-[(5-[4-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 88, используя соединение с этапа 1 примера 20 вместо соединения, полученного на этапе 1 примера 21.

Этап 2. Метил{1-[(5-[4-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}амин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 88, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 323,1610$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 90. {1-[(6-Хлор-5-[4-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил {1-[(6-хлор-5-[4-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 88, используя соединение с этапа 1 примера 18 вместо соединения, полученного на этапе 1 примера 21.

Этап 2. {1-[(6-Хлор-5-[4-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}метиламин дигидрохлорид.

6 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к раствору 0,84 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1, в 15 мл этанола. После перемешивания в течение 20 ч реакционную смесь разводили простым эфиром и затем фильтровали, получая после высушивания твердого вещества 0,75 г ожидаемого продукта.

Температура плавления (капилляр): разложение $> 160^\circ\text{C}$. Масс-спектрометрия (ESP) $m/z = 357,1216$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 91. {1-[(6-Хлор-5-[3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. 3-(2-Хлор-5-{1-(метиламино)циклопропил}метокси)пиридин-3-ил)бензонитрил.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 2 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (3-цианофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. трет-Бутил {1-[(6-хлор-5-[3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 88, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1.

Этап 3. {1-[(6-Хлор-5-[3-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 88, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 2. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 357,1230$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 92. (1S,2R),(1R,2S)-N,2-Диметил-1-({[5-(2-метилфенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропанамин дигидрохлорид.

0,17 г тетракис(трифенилфосфин)палладия добавляли в атмосфере азота к раствору 1 г соединения из приготовления 6 в 20 мл толуола. Смесь перемешивали в течение 20 мин и затем добавляли раствор 0,61 г (2-метилфенил)бороновой кислоты в 10 мл этанола и 10 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Реакционную смесь нагревали в течение 12 ч при 80°C и затем фильтровали и декантировали. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток хроматографировали на колонке RP18, 12-25 μ (вода/трифторуксусная кислота : 1000/2,5 до вода/ацетонитрил/трифторуксусная кислота : 800/200/2,5). Хроматографические фракции объединяли и затем ацетонитрил упаривали. Оставшийся водный раствор нейтрализовали и затем насыщали твердым гидрокарбонатом натрия и после этого экстрагировали дихлорметаном. После высушивания над сульфатом натрия и концентрирования органической фазы, 0,57 г полученного основания растворяли в 10 мл этанола и добавляли 1,35 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане. После концентрации и кристаллизования в простом эфире, фильтрования и высушивания получали 0,51 г ожидаемого продукта.

Температура плавления (капилляр): $198-201^\circ\text{C}$. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 282$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 93. (1S,2R),(1R,2S)-1-[(5-[3,5-бис(Трифторметил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил]-N,2-диметилциклопропанамин дигидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 92, заменяя (2-метилфенил) бороновую кислоту на [3,5-бис(трифторметил)фенил]бороновую кислоту.

Температура плавления (капилляр): $117-120^\circ\text{C}$. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 405,1418$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 94. (1S,2R),(1R,2S)-N,2-Диметил-1-({[5-(2,3,4-триметоксифенил)пиридин-3-ил]окси}метил)циклопропанамин дигидрохлорид.

Соединение получали, в соответствии с методикой из примера 92, заменяя (2-метилфенил) бороновую кислоту на (2,3,4-триметоксифенил)бороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): $196-$

199°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 359,1964$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 95. [1-($\{[5,6\text{-бис}(4\text{-Хлорфенил})\text{пиридин-3-ил}\}\text{окси}\}$ метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-($\{[5,6\text{-бис}(4\text{-хлорфенил})\text{пиридин-3-ил}\}\text{окси}\}$ метил)циклопропил] метилкарбамат.

Соединение, продукт дизаменции, получали при осуществлении методики этапа 1 примера 13.

Этап 2. [1-($\{[5,6\text{-бис}(4\text{-Хлорфенил})\text{пиридин-3-ил}\}\text{окси}\}$ метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 220-225°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 399,1033$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 96. [1-($\{[5,6\text{-бис}(4\text{-Нитрофенил})\text{пиридин-3-ил}\}\text{окси}\}$ метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-($\{[5,6\text{-бис}(4\text{-нитрофенил})\text{пиридин-3-ил}\}\text{окси}\}$ метил)циклопропил] метилкарбамат.

Соединение, продукт дизаменции, получали при осуществлении методики этапа 1 примера 12.

Этап 2. [1-($\{[5,6\text{-бис}(4\text{-Нитрофенил})\text{пиридин-3-ил}\}\text{окси}\}$ метил)циклопропил]метиламин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 215-220°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 421,1500$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 97. 4,4'-(5-($\{[1\text{-(Метиламино)циклопропил]метокси}\}$ пиридин-2,3-диил)дибензонитрил дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-($\{[5,6\text{-бис}(4\text{-цианофенил})\text{пиридин-3-ил}\}\text{окси}\}$ метил)циклопропил] 1-метилкарбамат.

Соединение, продукт дизаменции, получали при осуществлении методики этапа 1 примера 18.

Этап 2. 4,4'-(5-($\{[1\text{-(Метиламино)циклопропил]метокси}\}$ пиридин-2,3-диил)дибензонитрил дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 2, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр). 205-208°C. Масс-спектрометрия (ESI) $m/z = 381,1718$ Th ($[M+H]^+$).

Пример 98. [1-($\{[5\text{-(4-Аминофенил)-6-метилпиридин-3-ил}\}\text{окси}\}$ метил)циклопропил]метиламин тригидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-($\{[5\text{-(4-аминофенил)-6-метилпиридин-3-ил}\}\text{окси}\}$ метил) циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 1, используя соединение из приготовления 3 вместо соединения из приготовления 1 и заменяя (3-метоксифенил)бороновую кислоту на (4-аминофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. [1-($\{[5\text{-(4-Аминофенил)-6-метилпиридин-3-ил}\}\text{окси}\}$ метил)циклопропил]метиламин тригидрохлорид.

40 мл диоксана и затем 10 мл 4н. раствора соляной кислоты в диоксане добавляли к 1,05 г продукта, полученного на вышеописанном этапе 1. Добавляли 40 мл этанола для осуществления полной гомогенизации реакционной смеси. После перемешивания в течение 20 ч, растворители упаривали и остаток ресуспендировали в небольшом количестве этанола. После разведения в простом эфире, фильтрования и высушивания, получали 0,9 г ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр): 245-250°C.

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

Пример 99. Дигидрохлорид 3-[5-($\{[1\text{-(метиламино)циклопропил]метил}\}$ амино)пиридин-3-ил] бензойной кислоты.

Этап 1. 3-[5-($\{[1\text{-(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}\}$ метил)амино]пиридин-3-ил] бензойная кислота.

Раствор, содержащий 3,96 г карбоната натрия в 94 мл воды и затем 2,05 г 3-карбоксифенилбороновой кислоты, последовательно добавляли к смеси, содержащей 140 мл ацетонитрила и 4,68 г соединения из приготовления 8. Смесь перемешивали в течение одного часа в атмосфере азота и затем добавляли 0,55 г тетраакс(трифенилфосфин)палладия. Перемешивали в течение 1 ч при 20°C и затем в течение 20 ч в колбе с обратным холодильником. Смесь концентрировали насухо, ресуспендировали в 40 мл воды и повторно экстрагировали простым эфиром. Водную фазу подкисляли с помощью н. соляной кислоты до достижения значения pH 5,5. Экстрагировали дихлорметаном, высушивали над сульфатом натрия и концентрировали насухо. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол : 95/5) получали 2,4 г ожидаемого продукта. Температура плавления (капилляр): 109°C.

Этап 2. Дигидрохлорид 3-[5-($\{[1\text{-(метиламино)циклопропил] метил}\}$ амино)пиридин-3-ил] бензойной кислоты.

2,26 г соединения, полученного на вышеописанном этапе 1, растворяли в 44 мл диоксана. Добавля-

ли 44 мл 4М соляной кислоты в диоксане и затем, после перемешивания в течение одного часа, добавляли 7,3 мл воды. Перемешивали в течение 20 ч. Фильтровали с отсасыванием, и осадок промывали с помощью простого эфира и высушивали при 60°C под давлением 0,5 торр. Получали 1,96 г ожидаемого продукта.

Температура плавления (капилляр): 248-250°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 298,1527$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 100. Дигидрохлорид 4-[5-({[1-метиламино]циклопропил}метил)амино]пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Этап 1. 4-[5-({[1-({трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метил)амино]пиридин-3-ил]бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 99, заменяя 3-карбоксифенилбороновую кислоту на 4-карбоксифенилбороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 120°C.

Этап 2. Дигидрохлорид 4-[5-({[1-метиламино]циклопропил}метил)амино]пиридин-3-ил] бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 99, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 256-260°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 298,1522$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 101. Дигидрохлорид 4-[5-(метил{[1-(метиламино)циклопропил]метил}амино)пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Этап 1. 4-[5-({[1-({трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метил)(метил)амино]пиридин-3-ил] бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 99, используя соединение из приготовления 9 вместо соединения из приготовления 8 и заменяя 3-карбоксифенилбороновую кислоту на 4-карбоксифенилбороновую кислоту.

Этап 2. Дигидрохлорид 4-[5-(метил{[1-(метиламино)циклопропил]метил}амино)пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 99, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 312,1676$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 102. Дигидрохлорид 3-[5-(метил{[1-(метиламино)циклопропил]метил}амино)пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Этап 1. 3-[5-({[1-({трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метил)(метил)амино]пиридин-3-ил] бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 99, используя соединение из приготовления 9 вместо соединения из приготовления 8.

Этап 2. Дигидрохлорид 3-[5-(метил{[1-(метиламино)циклопропил]метил}амино)пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 99, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 312,1689$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 103. 2-Хлор-N-{[1-(метиламино)циклопропил]метил}-3,3'-бипиридин-5-амин тригидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил 1-{[2-хлор-3,3'-бипиридин-5-ил)амино]метил}циклопропил)метилкарбамат.

Смесь, состоящую из 1 г соединения из приготовления 10, 25 мл толуола и 0,15 г тетра-кис(трифенилфосфин)палладия перемешивали в течение одного часа при 20°C. Последовательно добавляли 0,39 г 3-пиридинбороновой кислоты, 12,5 мл этанола и 12,5 мл насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия. Смесь нагревали в течение 20 ч при 80°C при интенсивном перемешивании. После охлаждения толуол добавляли, декантировали, и органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали насухо. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/тетрагидрофуран : 97/3) получали 0,99 г ожидаемого продукта.

Этап 2. 2-Хлор-N-{[1-(метиламино)циклопропил]метил}-3,3'-бипиридин-5-амин тригидрохлорид.

1,0 г продукта, полученного на вышеописанном этапе 1, перемешивали в течение 20 ч при температуре окружающей с 50 мл этанола и 10 мл 4н. соляной кислоты в диоксане. Разводили простым эфиром, после этого фильтровали с отсасыванием и высушивали 60°C под давлением 1 торр. Получали 0,78 г желательного продукта. Температура плавления (капилляр): 180-185°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 289,1219$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 104. Дигидрохлорид 3-[2-хлор-5-({[1-(метиламино)циклопропил]метил}амино)пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Этап 1. 3-[5-({[1-({трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метил)амино]-2-хлорпиридин-3-ил] бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 99, используя соединение из приготовления 10 вместо соединения из приготовления 8.

Этап 2. Дигидрохлорид 3-[2-хлор-5-({[1-(метиламино)циклопропил]метил}амино)пиридин-3-ил]

бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 99, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 140-145°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 332,1$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 105. Дигидрохлорид 4-[2-хлор-5-({1-(метиламино)циклопропил}метил)амино]пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Этап 1. 4-{5-[(1-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метил)амино]-2-хлорпиридин-3-ил}бензойная кислота

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 99, используя соединение из приготовления 10 вместо соединения из приготовления 8 и заменяя 3-карбоксифенилбороновую кислоту на 4-карбоксифенилбороновую кислоту.

Этап 2. Дигидрохлорид 4-[2-хлор-5-({1-(метиламино)циклопропил}метил)амино]пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 99, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 175-182°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 332,1147$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 106. 2-Хлор-N-({1-(метиламино)циклопропил}метил)-3,4'-бипиридин-5-амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({(2-хлор-3,4'-бипиридин-5-ил)амино}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 103, заменяя 3-пиридинбороновую кислоту на 4-пиридинбороновую кислоту.

Этап 2. 2-Хлор-N-({1-(метиламино)циклопропил}метил)-3,4'-бипиридин-5-амин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 103, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 100-110°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 289,1219$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 107. 6-Хлор-5-(4-хлорфенил)-N-({1-(метиламино)циклопропил}метил)пиридин-3-амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({(6-хлор-5-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)амино}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 103, заменяя 3-пиридинбороновую кислоту на (4-хлорфенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 6-Хлор-5-(4-хлорфенил)-N-({1-(метиламино)циклопропил}метил)пиридин-3-амин дигидрохлорид.

18 мл 4н. соляной кислоты в диоксане добавляли к 2 г продукта, полученного на вышеописанном этапе 1, растворенного в 80 мл диоксана. Всю смесь перемешивали в течение 16 ч при 20°C и разводили с помощью 80 мл простого эфира. Перемешивали в течение 1 ч, и осадок отфильтровали с отсасыванием и высушивали при 50°C под давлением 1 торр. Получали 1,57 г ожидаемого продукта.

Температура плавления (капилляр): 128-139°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 332,0876$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 108. 5-(4-Аминофенил)-6-хлор-N-({1-(метиламино)циклопропил}метил)пиридин-3-амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({(5-(4-аминофенил)-6-хлорпиридин-3-ил)амино}метил)циклопропил]метилкарбамат.

В атмосфере азота, смесь, содержащую 2,0 г соединения из приготовления 10, 0,25 г тетра-кис(трифенилфосфин)палладия и 1,33 г 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)анилина в 60 мл ТГФ перемешивали в течение 30 минут. Добавляли 3,2 г карбоната калия, растворенного в 20 мл воды. Перемешивали в течение 20 ч при 60°C. Концентрировали насухо. Остаток ресуспендировали в водном растворе карбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Дихлорметановую фазу высушивали над сульфатом натрия и концентрировали насухо. При осуществлении хроматографии на силикагеле (дихлорметан/бутанон : 93/7) получали 1,67 г ожидаемого продукта.

Этап 2. 5-(4-Аминофенил)-6-хлор-N-({1-(метиламино)циклопропил}метил)пиридин-3-амин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 103, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 190-196°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 303,1$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 109. 4-[2-Хлор-5-({1-(метиламино)циклопропил}метил)амино]пиридин-3-ил]бензонитрил гидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({(6-хлор-5-(4-цианофенил)пиридин-3-ил)амино}метил)циклопропил]метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 103, заменяя 3-пиридинбороновую кислоту на (4-цианофенил)бороновую кислоту.

Этап 2. 4-[2-Хлор-5-({1-(метиламино)циклопропил}метил)амино]пиридин-3-ил]бензонитрил гид-

рохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 107, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 313,1$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 110. Дигидрохлорид 4-[2-хлор-5-(метил {1-(метиламино)циклопропил}метил}амино)пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Этап 1. 4-{5-[(1-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил}метил(метил)амино]-2-хлорпиридин-3-ил}бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 99, используя соединение из приготовления 11 вместо соединения из приготовления 8 и заменяя 3-карбоксифенилбороновую кислоту на 4-карбоксифенилбороновую кислоту.

Этап 2. Дигидрохлорид 4-[2-хлор-5-(метил {1-(метиламино)циклопропил}метил}амино)пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 99, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 138-145°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 346,1$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 111. 2-Хлор-N-метил-N-{1-(метиламино)циклопропил}метил}-3,4'-бипиридин-5-амин дигидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил (1-{[(2-хлор-3,4'-бипиридин-5-ил) (метил) амино]метил}циклопропил)метил-карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 103, используя соединение из приготовления 11 вместо соединения из приготовления 10 и заменяя 3-пиридинбороновую кислоту на 4-пиридинбороновую кислоту.

Этап 2. 2-Хлор-N-метил-N-{1-(метиламино)циклопропил}метил}-3,4'-бипиридин-5-амин дигидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 103, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 110-120°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 303,1$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 112. Дигидрохлорид 4-[2-метил-5-({1-(метиламино)циклопропил}метил}амино)пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Этап 1. 4-{5-[(1-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино)циклопропил]метил}амино]-2-метилпиридин-3-ил}бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 99, используя соединение из приготовления 12 вместо соединения из приготовления 8 и заменяя 3-карбоксифенилбороновую кислоту на 4-карбоксифенилбороновую кислоту. Температура плавления (капилляр): 146°C.

Этап 2. Дигидрохлорид 4-[2-метил-5-({1-(метиламино)циклопропил}метил}амино)пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 99, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 241-245°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 312,2$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 113. 2-Метил-N-{1-(метиламино)циклопропил}метил}-3,4'-бипиридин-5-амин тригидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил метил(1-{[(2-метил-3,4'-бипиридин-5-ил)амино]метил}циклопропил)карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 103, используя соединение из приготовления 12 вместо соединения из приготовления 10 и заменяя 3-пиридинбороновую кислоту на 4-пиридинбороновую кислоту.

Этап 2. 2-Метил-N-{1-(метиламино)циклопропил}метил}-3,4'-бипиридин-5-амин тригидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 103, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 240-248°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 269,2$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 114.

5-(4-Аминофенил)-6-метил-N-{1-(метиламино)циклопропил}метил}пиридин-3-амин тригидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил [1-({5-(4-аминофенил)-6-метилпиридин-3-ил} амино)метил]циклопропил метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 108, используя соединение из приготовления 12 вместо соединения из приготовления 10.

Этап 2. 5-(4-Аминофенил)-6-метил-N-{1-(метиламино)циклопропил}метил}пиридин-3-амин тригидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 103, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 190-200°C. Масс-спектрометрия (ESI) ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}$) $m/z = 283,2$ Th ($[\text{M}+\text{H}]^+$).

Пример 115. Дигидрохлорид 4-[2-метил-5-(метил {1-(метиламино)циклопропил}метил}амино)пи-

ридин-3-ил]бензойной кислоты.

Этап 1. 4-{5-[(1-[(трет-Бутоксикарбонил)(метил)амино]циклопропил)метил(метил)амино]-2-метилпиридин-3-ил}бензойная кислота.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 99, используя соединение из приготовления 13 вместо соединения из приготовления 9 и заменяя 3-карбоксифенилбороновую кислоту на 4-карбоксифенилбороновую кислоту.

Этап 2. Дигидрохлорид 4-[2-метил-5-(метил{[1-(метиламино)циклопропил]метил}амино)пиридин-3-ил]бензойной кислоты.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 99, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Масс-спектрометрия (ESI)(H₂O/CH₃CN) m/z = 326,1870 Th ([M+H]⁺).

Пример 116. N,2-Диметил-N-{[1-(метиламино)циклопропил]метил}-3,4'-бипиридин-5-амин тригидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил метил(1-{[метил(2-метил-3,4'-бипиридин-5-ил)амино]метил}циклопропил)карбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 103, используя соединение из приготовления 13 вместо соединения из приготовления 10 и заменяя 3-пиридинбороновую кислоту на 4-пиридинбороновую кислоту.

Этап 2. N,2-Диметил-N-{[1-(метиламино)циклопропил]метил}-3,4'-бипиридин-5-амин тригидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 103, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 182-187°C. Масс-спектрометрия (ESI) (H₂O/CH₃CN) m/z = 283,2 Th ([M+H]⁺).

Пример 117. 5-(4-Аминофенил)-N,6-диметил-N-{[1-(метиламино)циклопропил]метил}пиридин-3-амин тригидрохлорид.

Этап 1. трет-Бутил (1-{[[5-(4-аминофенил)-6-метилпиридин-3-ил](метил)амино]метил}циклопропил)метилкарбамат.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 1 примера 108, используя соединение из приготовления 13 вместо соединения из приготовления 10.

Этап 2. 5-(4-Аминофенил)-N,6-диметил-N-{[1-(метиламино)циклопропил]метил}пиридин-3-амин тригидрохлорид.

Соединение получали в соответствии с методикой этапа 2 примера 103, используя соединение, полученное на вышеописанном этапе 1. Температура плавления (капилляр): 235-240°C. Масс-спектрометрия (ESI) (H₂O/CH₃CN) m/z = 297,2 Th ([M+H]⁺).

Фармакологические исследования соединений по изобретению

Пример А. Вытеснение связывания [¹²⁵I]-α-бунгаротоксина на никотиновых рецепторах электрического органа электрического ската.

Целью этого исследования, проведенного в соответствии со способом, описанным в J. Pharmacol. Exp. Ther., 1994, 271; 624-631, являлась оценка сродства соединений согласно настоящему изобретению к никотиновым рецепторам "мышечного" типа.

Мембраны (1-5 мкг/мл) электрического органа электрического ската инкубировали (1 ч, 22°C) в присутствии серийных разведений (0,01-10 мкМ) каждого соединения по изобретению (разведения, начиная от 10 мМ маточного раствора в ДМСО) в присутствии [¹²⁵I]-α-бунгаротоксина (У.А. : 7,4 ТБк/ммоль; 0,2 нМ) в буфере Кребса (Трис-HCl 50 мМ, KCl 5 мМ, MgCl₂ 1 мМ, CaCl₂ 2 мМ, NaCl 100 мМ, pH 7,4) с 0,01% БСА; конечный объем: 500 мкл. Неспецифическое связывание определяли путем инкубирования мембран в присутствии α-бунгаротоксина (1 мкМ).

В результате проведенного исследования было установлено, что вплоть до концентрации 10 мкМ, соединения согласно настоящему изобретению не обладают существенным сродством к никотиновым рецепторам "мышечного" типа.

Пример В. Вытеснение связывания [³H]-эпибатицина на никотиновых рецепторах IMR32 клеток.

Целью этого исследования, проведенного в соответствии с методикой, описанной в Molec. Pharmacol., 1995, 48; 280-287, являлось определение сродства соединений согласно настоящему изобретению к рецепторам "ганглионарного" типа (American Soc. Neuroscience, 2000, 26, 138). Мембраны (250 мкг/мл) клеток нейробластомы IMR-32 инкубировали (2 ч, 20°C) в присутствии серийных разведений (0,01-10 мкМ) каждого соединения по изобретению (разведения, начиная от 10 мМ маточного раствора в ДМСО) и (±)[³H]-эпибатицина (У.А. : 2464 ГБк/ммоль; 1,5 нМ) в фосфатном буфере (NaH₂PO₄ 20 мМ, pH 7,4); конечный объем: 250 мкл. Неспецифическое связывание определяли путем инкубирования мембран в присутствии 300 мкМ (-)-никотина.

В результате проведенного исследования было установлено, что вплоть до концентрации 10 мкМ, соединения согласно настоящему изобретению не обладают существенным сродством к никотиновым рецепторам "ганглионарного" типа.

Пример С. Вытеснение связывания [³H]-оксотреморицина-М на мускариновых рецепторах головного

мозга крыс.

Целью этого исследования, проведенного в соответствии со способом, описанным в Naumyn-Schmiederberg's Arch. Pharmacol., 2001, 363, 429-438, являлось определение сродства соединений согласно настоящему изобретению к мускариновым рецепторам.

Мембраны (250 мкг/мл) головного мозга крыс инкубировали (2 ч, 20°C) в присутствии серийных разведений (0,01-10 мкМ) каждого соединения по изобретению (разведения, начиная от 10 мМ маточного раствора в ДМСО) и [³H]-оксотреморина-М (У.А.: 3174 ТБк/ммоль: 2 нМ) в фосфатном буфере (NaH₂PO₄ 20 мМ, pH 7,4); конечный объем: 250 мкл. Специфическое связывание определяли путем инкубирования мембран в присутствии атропина (1 мкМ). Сродство соединений согласно настоящему изобретению к мускариновым рецепторам характеризовали путем определения K_i.

В результате проведенного исследования было установлено, что вплоть до концентрации 10 мкМ, большинство соединений согласно настоящему изобретению не обладают сродством к мускариновым рецепторам.

Пример D. Вытеснение связывания [¹²⁵I]-α-бунгаротоксина на никотиновых рецепторах "α7 типа" головного мозга крыс.

Целью этого исследования, проведенного в соответствии со способом, описанным в Molec. Pharmacol., 1986, 30 ; 427-436, являлось определение сродства соединений согласно настоящему изобретению к центральным никотиновым рецепторам α7 типа.

Мембраны (1000 мкг/мл) головного мозга инкубировали (5 ч, 37°C) в присутствии серийных разведений (0,01-10 мкМ) каждого соединения согласно настоящему изобретению (разведения, начиная от 10 мМ маточного раствора в ДМСО) и [¹²⁵I]-α-бунгаротоксина (У.А. : 7,4 ТБк/ммоль: 1 нМ) в буфере Кребса (Трис-НС1 50 мМ, KCl 5 мМ, MgCl₂ 1 мМ, CaCl₂ 2 мМ, NaCl 100 мМ, pH 7,4) с 0,05% БСА; конечный объем: 500 мкл. Неспецифическое связывание определяли путем инкубирования мембран в присутствии α-бунгаротоксина (1 мкМ). Сродство соединений согласно настоящему изобретению к никотиновым рецепторам α7 типа характеризовали путем определения K_i.

В результате проведенного исследования было установлено, что вплоть до концентрации 10 мкМ, большинство соединений согласно настоящему изобретению не обладают сродством к центральным никотиновым рецепторам α7 типа. Некоторые соединения имеют K_i порядка 10 мкМ.

Пример E. Вытеснение связывания [³H]-цитизина на никотиновых рецепторах "α4β2 типа" головного мозга крыс.

Целью этого исследования, проведенного в соответствии с методикой, описанной в Molec. Pharmacol., 1990, 39 ; 9-12, являлось определение сродства соединений согласно настоящему изобретению к центральным никотиновым рецепторам α4β2 типа.

Мембраны (250 мкг/мл) головного мозга крыс инкубировали (2 ч, 20°C) в присутствии серийных разведений (0,01-10 мкМ) каждого соединения согласно настоящему изобретению (разведения, начиная от 10 мМ маточного раствора в ДМСО) и [³H]-цитизина (У.А. : 1184 ГБк/ммоль : 2 нМ) в фосфатном буфере (NaH₂PO₄ 20 мМ, pH 7,4); конечный объем: 250 мкл. Неспецифическое связывание определяли путем инкубирования мембран в присутствии 10 мкМ (-)никотина. Сродство соединений согласно настоящему изобретению к центральным никотиновым рецепторам α4β2 типа характеризовали путем определения K_i.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что соединения согласно настоящему изобретению обладают сильным сродством к центральным никотиновым рецепторам α4β2 типа, имеющим K_i значения порядка 1 нМ.

Эти результаты, а также результаты, полученные в примерах A - D, указывают на то, что соединения согласно настоящему изобретению являются сильнодействующими центральными никотиновыми лигандами, которые специфичны к рецепторам α4β2 типа.

Таблица 1. Аффинность (K_i, нМ) соединений согласно настоящему изобретению к рецепторами α4β2 типа.

Примеры	K _i (нМ)
1	7,9
2	8,5
6	2,3
10	0,7
11	0,8
26	0,3
32	0,4

Примеры	Ki (нМ)
52	1,4

Пример F. Измерение в условиях *in vivo* высвобождения ацетилхолина с помощью интракортикального микродиализа крыс Wistar, находящихся в сознании.

Системное введение никотина и никотиновых агонистов вызывает повышение в условиях *in vivo* ацетилхолина в различных участках головного мозга (Neurochem. Res., 1996, 21, 1181-1186; Eur. J. Pharmacol., 1998, 351, 181-188; Br. J. Pharmacol., 1999, 127, 1486-1494). Микродиализный зонд имплантировали в срединную префронтальную кору самцов крыс Wistar. Через шесть или семь дней после имплантации зонды перфузировали раствором Рингера (NaCl 147 мМ, KCl 2,7 мМ, CaCl₂ 1,2 мМ, MgCl₂ 1 мМ, неостигмин 20 нМ) со скоростью потока 1 мкл/мин, при этом животные могли свободно двигаться. Через 2 ч в виварии внутрибрюшинно вводили исследуемый продукт. Контрольной группе животных вводили растворитель, используемый для продукта. Затем каждые 30 мин в течение 4 ч собирали диализаты (30 мкл) для измерения корковых внесинаптических концентраций ацетилхолина с помощью ВЭЖХ с амперометрическим определением. Результаты выражали в пг ацетилхолина/диализат, и сравнивали между разными группами с помощью дисперсионного анализа, используя 2 фактора (обработка × время), и измерение повторяли через определенное время.

Полученные результаты показали, что соединения согласно настоящему изобретению повышали в условиях *in vivo* кортикальное высвобождение ацетилхолина в зависимости от дозы для доз в интервале от 1 до 1,0 мг/кг ВБ, что указывает на $\alpha 4\beta 2$ -агонистический характер соединений согласно настоящему изобретению. Так, соединения из примеров 1 и 18 повышают высвобождение ацетилхолина в дозе 10 мг/кг ВБ на +72% и +104% соответственно.

Пример G. Сокращения брюшных мышц, вызванные фенил-п-бензохиноном (PBQ) у NMRI мышей.

Внутрибрюшинное введение спиртового раствора PBQ вызывает абдоминальные судороги у мышей (Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, 95, 729-731). Судороги характеризуются неоднократными сокращениями брюшных мышц, сопровождаемыми разгибаниями задних конечностей. Большинство обезболивающих средств противодействуют таким брюшным судорогам (Brit. J. Pharmacol. Chem., 1968, 32, 295-310). В период времени $t=0$ мин животных взвешивали и ВБ вводили исследуемое соединение. Контрольной группе животных вводили растворитель, используемый для продукта. В период времени $t=30$ мин ВБ вводили спиртовой раствор PBQ (0,2%) в количестве 0,25 мл/мышь. Сразу после введения PBQ животных помещали в цилиндры из органического стекла (длина 19,5 см; внутренний диаметр 5 см). Наблюдали за реакцией животных в течение периода времени от $t=35$ мин до $t=45$ мин, при этом исследователь записывал общее число брюшных судорог на животное. Результаты выражали в процентах ингибирования количества брюшных судорог, измеренных у контрольных животных, для активной дозы исследуемого соединения.

Полученные результаты свидетельствуют об ингибировании порядка от -80% для активных доз порядка от 10 мг/кг ВБ. Это свидетельствует о том, что соединения по изобретению обладают обезболивающими свойствами. Так, соединения из примеров 81 и 106 при введении в дозе 10 мг/кг ВБ уменьшают на -90% и -87% соответственно количество брюшных судорог.

Пример H. Социальное распознавание у крыс Wistar.

Тест на социальное распознавание впервые был описан в 1982 году (J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006) и впоследствии был предложен различными авторами (Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368; Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268) для исследования действия новых соединений на процессы памяти и познавательные способности. Тест основывается на естественном выражении обонятельной памяти у крыс и их естественной склонности забывать и предоставлять возможность оценивать запоминание путем распознавания молодого родственного животного взрослой крысой. Молодую крысу (21 день), выбранную случайно, помещали на 5 мин в клетку, в которой жила взрослая крыса. При помощи видеоустройства экспериментатор наблюдал за социальным распознавательным поведением взрослой крысы и определял его общую продолжительность. После этого молодую крысу удаляли из клетки взрослой крысы и помещали в ее собственную клетку до второго введения. Взрослой крысе внутрибрюшинно вводили исследуемое соединение и через 2 ч снова вносили в контакт (5 мин) с молодой крысой. Затем снова наблюдали за социальным распознавательным поведением и оценивали его продолжительность. Критерием оценки являлось разница (T_2-T_1), выраженная в секундах, между временем "распознавания" для двух встреч.

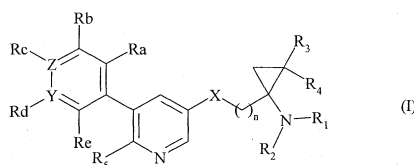
Полученные результаты свидетельствуют о наличии разницы (T_2-T_1) в интервале от -16 с до -26 с для доз в интервале от 3 до 10 мг/кг ВБ. Это свидетельствует о том, что соединения по изобретению значительно усиливают запоминание, даже в низких дозах. Полученные результаты указывают на разницу (T_2-T_1) в интервале от -16 с до -26 с для доз в интервале от 3 до 10 мг/кг ВБ для соединения из примера 1.

Пример I. Фармацевтические композиции для 1000 таблеток, каждая из которых содержит 100 мг активного компонента

Соединение из примера 1	10 г
Гидроксипропилметилцеллюлоза	10 г
Пшеничный крахмал	15 г
Лактоза	90 г
Стеарат магния	2 г

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы (I)



в которой

n представляет собой целое число от 1 до 6 включительно,

X представляет собой атом кислорода или группу NR₆,

Y представляет собой атом углерода или атом азота, где если Y представляет собой атом азота, то Rd отсутствует,

Z представляет собой атом углерода или атом азота, где если Z представляет собой атом азота, то Rc отсутствует,

R₁ и R₂, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый независимо друг от друга представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или арил-(C₁-C₆)алкильную группу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной,

R₃ и R₄, которые могут быть одинаковыми или разными, каждый независимо друг от друга представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу,

R₅ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, галоген, гидрокси, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, циано, нитро, линейную или разветвленную (C₂-C₆)ацильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксикарбонильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)тригалоалкильную группу или линейную или разветвленную (C₁-C₆)тригалоалкоксигруппу, или аминогруппу, необязательно замещенную одной или двумя линейными или разветвленными (C₁-C₆)алкильными группами, или представляет собой арильную или гетероарильную группу,

R₆ представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу или арил-(C₁-C₆)алкильную группу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной,

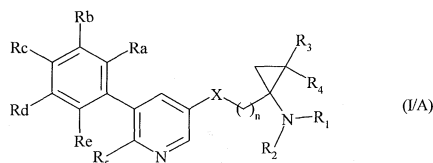
Ra, Rb, Rc, Rd и Re которые могут быть одинаковыми или разными, каждый независимо друг от друга представляет собой атом водорода, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкильную группу, галоген, линейную или разветвленную (C₁-C₆)галоалкильную группу, гидрокси, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксигруппу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)гидроксиалкильную группу, циано, нитро, карбокси, изотиоцианат, линейную или разветвленную (C₂-C₆)ацильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкоксикарбонильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)тригалоалкильную группу, линейную или разветвленную (C₁-C₆)тригалоалкоксигруппу или линейную или разветвленную (C₁-C₆)алкилтиогруппу, (C₁-C₆)алкилкарбониламиногруппу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной, гало-(C₁-C₆)алкилкарбониламиногруппу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной, аминокрбонильную группу, аминогруппу, необязательно замещенную одной или двумя линейными или разветвленными (C₁-C₆)алкильными группами, или тетразолильную группу,

где под арильной группой подразумевается фенильная, бифенильная, нафтильная, дигидронафтильная, тетрагидронафтильная, инданильная или инденильная группа, каждая из этих групп необязательно замещена одной или несколькими одинаковыми или разными группами, выбранными из атомов галогена, линейной или разветвленной (C₁-C₆)алкильной группы, гидрокси, циано, нитро, линейной или разветвленной (C₁-C₆)алкоксигруппы, линейной или разветвленной (C₂-C₇)ацильной группы, линейной или разветвленной (C₁-C₆)алкоксикарбонильной группы, линейной или разветвленной (C₁-C₆)тригалоалкильной группы и линейной или разветвленной (C₁-C₆)тригалоалкоксигрупп и аминогрупп, необязательно замещенных одной или двумя линейными или разветвленными (C₁-C₆)алкильными группами,

под гетероарильной группой подразумевается ароматическая моноциклическая система или бициклическая система, содержащая от 5 до 12 кольцевых членов и включающая от одного до трех одинаковых или различных гетероатомов, выбранных из кислорода, азота и серы, где одно из колец в случае бициклической системы имеет ароматический характер, тогда как другое кольцо может быть ароматиче-

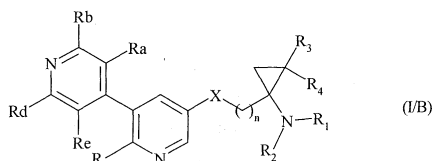
ским или частично гидрированным, и где каждая из этих групп необязательно может быть замещена одной или несколькими одинаковыми или разными группами, выбранными из заместителей, указанных выше для арильной группы.

2. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что они представляют собой соединения формулы (I/A):



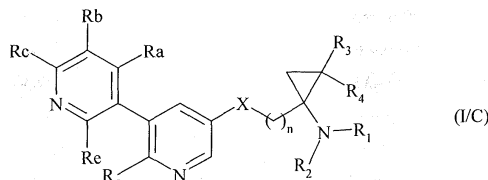
в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , X и n имеют значения, указанные выше.

3. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что они представляют собой соединения формулы (I/B):



в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_d , R_e , X и n имеют значения, указанные выше.

4. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что они представляют собой соединения формулы (I/C):



в которой R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , X и n имеют значения, указанные выше.

5. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что n представляет собой целое число, равное 1, их энантиомеры, диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

6. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что R_1 и R_2 , которые могут быть одинаковыми или разными, каждый независимо друг от друга представляет собой атом водорода или линейную или разветвленную (C_1 - C_6) алкильную группу, их энантиомеры, диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

7. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что R_3 и R_4 , которые могут быть одинаковыми или разными, каждый представляет собой атом водорода или метильную группу, их энантиомеры, диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

8. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что R_5 представляет собой атом водорода, атом галогена или метильную группу, их энантиомеры, диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

9. Соединения формулы (I) по п.1, отличающиеся тем, что R_6 представляет собой атом водорода или метильную группу, их энантиомеры, диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

10. Соединения формулы (I) по п.1, которые представляют собой

[1-({5-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил метиламин дигидрохлорид,

[1-({6-хлор-5-(3-метоксифенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил метиламин дигидрохлорид,

[1-({5-(4-метоксифенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил метил амин дигидрохлорид,

[1-({5-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил метиламин гидрохлорид,

[1-({6-хлор-5-(4-фторфенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил метиламин гидрохлорид,

[1-({6-хлор-5-[4-(метилтио)фенил]пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил метиламин дигидрохлорид,

[1-({6-хлор-5-(3,5-дихлорфенил)пиридин-3-ил}окси)метил]циклопропил метиламин гидрохлорид,

N-[3-(2-хлор-5-{1-(метиламино)циклопропил}метокси)пиридин-3-ил]фенил]ацетамид гидрохлорид,

этил 4-(2-хлор-5-{1-(метиламино)циклопропил}метокси)пиридин-3-ил]бензоат дигидрохлорид,

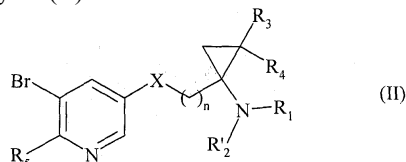
4-(2-хлор-5-{1-(метиламино)циклопропил}метокси)пиридин-3-ил]бензамид гидрохлорид,

гидрохлорид 4-(2-хлор-5-{1-(метиламино)циклопропил}метокси)пиридин-3-ил]бензойной кислоты,

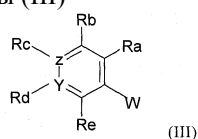
(1-{{(2-хлор-3,4'-бипиридин-5-ил)окси}метил}циклопропил)метиламин дигидрохлорид,
 {1-[(6-хлор-5-[4-(2Н-тетразол-5-ил)фенил]пиридин-3-ил)окси]метил}циклопропил}метиламин дигидрохлорид,
 [1-{{(5,6-бис(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)окси}метил}циклопропил]метиламин дигидрохлорид,
 5-(4-аминофенил)-6-метил-N-{{1-(метиламино)циклопропил}метил}пиридин-3-амин тригидрохлорид,

их энантиомеры, диастереоизомеры, а также их соли присоединения с фармацевтически приемлемой кислотой или основанием.

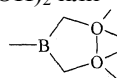
11. Способ получения соединений формулы (I), отличающийся тем, что в качестве исходного вещества применяют соединение формулы (II)



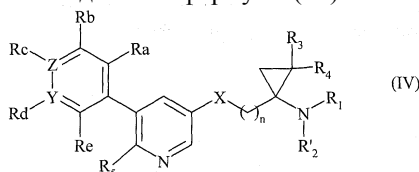
в которой R'2 представляет собой атом водорода, метильную группу или трет-бутоксикарбонильную группу и R1, R3, R4, R5, X и n имеют значения, указанные для формулы (I), где соединения формулы (II) подвергают реакции с соединением формулы (III)



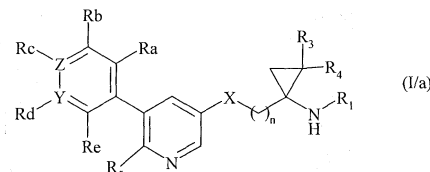
где W представляет собой -Sn(C4H9)3, -B(OH)2 или



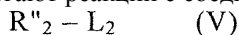
группу, и Ra, Rb, Rc, Rd, Re, Y и Z имеют значения, указанные для формулы (I), в присутствии Pd(PPh3)4, в щелочной среде, получая соединения формулы (IV)



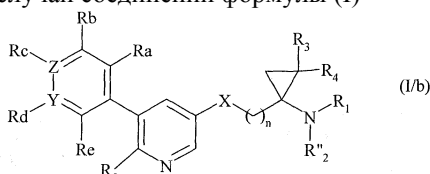
в которой R1, R'2, R3, R4, R5, X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, Rd, Re и n имеют значения, указанные выше, где соединения формулы (IV), где R'2 представляет собой трет-бутоксикарбонильную группу, помещают в присутствии соляной кислоты, получая соединения формулы (I/a), частный случай соединений формулы (I)



в которой R1, R3, R4, R5, X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, Rd, Re и n имеют значения, указанные выше, где соединения формулы (I/a) подвергают реакции с соединением формулы (V)



в которой R''2 представляет собой линейную или разветвленную (C1-C6)алкильную группу или арил-(C1-C6)алкильную группу, в которой алкильная часть может быть линейной или разветвленной, и L2 представляет собой уходящую группу, обычную в органической химии, в щелочной среде, получая соединения формулы (I/b), частный случай соединений формулы (I)



в которой R1, R''2, R3, R4, R5, X, Y, Z, Ra, Rb, Rc, Rd, Re и n имеют значения, указанные выше, совокупность соединений формул (I/a) и (I/b), представляющая собой совокупность соединений по изобретению, очищают, если это является подходящим, в соответствии с обычными методиками очистки, может быть разделена на их разные изомеры в соответствии с обычной методикой разделения и превращена, если это является подходящим, в их соли присоединения с фармацевтически приемлемой ки-

слотой или основанием.

12. Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного компонента по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-10, отдельно или в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми инертными, нетоксичными наполнителями или носителями.

13. Фармацевтическая композиция по п.12, содержащая по меньшей мере один активный компонент по любому из пп.1-10, для применения в качестве специфического никотинового лиганда $\alpha 4\beta 2$ рецепторов.

14. Фармацевтическая композиция по п.12, содержащая по меньшей мере один активный компонент по любому из пп.1-10, для лечения недостаточности памяти, связанной со старением головного мозга и с нейродегенеративными заболеваниями, а также для лечения нарушений настроения, синдрома Туретта, синдрома гиперактивности с недостаточностью внимания, абстинентного табачного синдрома и боли.

15. Фармацевтическая композиция по п.12, содержащая по меньшей мере один активный компонент по любому из пп.1-10, для лечения недостаточности памяти, связанной с болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, болезнью Пика, корсаковским психозом или деменциями лобной доли и подкорковыми деменциями.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
