



(19) **UA** (11) **76 233** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 20040504003, 18.10.2002

(24) Дата начала действия патента: 17.07.2006

(30) Приоритет: 26.10.2001 EP 01125338.2
21.08.2002 EP 02018227.5

(46) Дата публикации: 17.07.2006A61K 31/401
20060101CFI20060619RHUA A61K
31/4155 20060101CLI20060619RHUA
A61K 31/4025
20060101CLI20060619RHUA A61K
31/4178 20060101ALI20060619RHUA
A61K 31/416
20060101CLI20060619RHUA A61K
31/427 20060101CLI20060619RHUA
A61K 31/428
20060101CLI20060619RHUA A61K
31/437 20060101ALI20060619RHUA
A61K 31/454
20060101ALI20060619RHUA C07D
207/16 20060101ALI20060619RHUA
C07D 403/12
20060101ALI20060619RHUA C07D
413/12 20060101ALI20060619RHUA
C07D 401/12
20060101ALI20060619RHUA C07D
413/14 20060101ALI20060619RHUA
C07D 417/12
20060101ALI20060619RHUA C07D
417/14 20060101ALI20060619RHUA
C07D 401/14
20060101ALI20060619RHUA C07D
403/14 20060101ALI20060619RHUA
C07D 513/04
20060101ALI20060619RHUA A61P
3/10 20060101ALI20060619BHUA
A61P 1/04
20060101ALI20060619BHUA A61P
3/04 20060101ALI20060619BHUA
A61P 3/00
20060101CLI20060619BHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/EP02/11711, 20021018

(72) Изобретатель:

Берингер Маркус, CH,
Хунцикер Даниэль, CH,
Кюене Хольгер, DE,
Лоеффлер Бернд Михаэль, DE,
Сарабу Рамакант, US,
Вессель Ханс Питер, DE

(73) Патентовладелец:

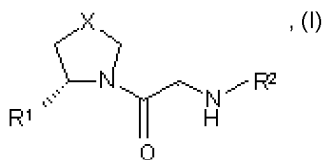
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, CH

(54) N-ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИДИНА КАК ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ IV

(57) Реферат:

Представлены N-замещенные производные
пирролидина в качестве ингибиторов

дипептидилпептидазы IV. Изобретение относится к
соединениям формулы (I)



где R¹ R² и X имеют значения, определенные в описании и в формуле изобретения, и их фармацевтически приемлемым солям. Эти соединения полезны для лечения и/или профилактики заболеваний, связанных с DPP IV,

таких как диабет, особенно неинсулинозависимый сахарный диабет, и ухудшение толерантности к глюкозе.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 7, 15.07.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

U A 7 6 2 3 3 C 2

U A 7 6 2 3 3 C 2



(19) **UA** (11) **76 233** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 20040504003, 18.10.2002

(24) Effective date for property rights: 17.07.2006

(30) Priority: 26.10.2001 EP 01125338.2
21.08.2002 EP 02018227.5

(46) Publication date: 17.07.2006A61K 31/401
20060101CFI20060619RHUA A61K
31/4155 20060101CLI20060619RHUA
A61K 31/4025
20060101CLI20060619RHUA A61K
31/4178 20060101ALI20060619RHUA
A61K 31/416
20060101CLI20060619RHUA A61K
31/427 20060101CLI20060619RHUA
A61K 31/428
20060101CLI20060619RHUA A61K
31/437 20060101ALI20060619RHUA
A61K 31/454
20060101ALI20060619RHUA C07D
207/16 20060101ALI20060619RHUA
C07D 403/12
20060101ALI20060619RHUA C07D
413/12 20060101ALI20060619RHUA
C07D 401/12
20060101ALI20060619RHUA C07D
413/14 20060101ALI20060619RHUA
C07D 417/12
20060101ALI20060619RHUA C07D
417/14 20060101ALI20060619RHUA
C07D 401/14
20060101ALI20060619RHUA C07D
403/14 20060101ALI20060619RHUA
C07D 513/04
20060101ALI20060619RHUA A61P
3/10 20060101ALI20060619BHUA
A61P 1/04
20060101ALI20060619BHUA A61P
3/04 20060101ALI20060619BHUA
A61P 3/00
20060101CLI20060619BHUA

(72) Inventor:

BOEHRINGER MARKUS, CH,
HUNZIKER DANIEL, CH,
KUEHNE HOLGER, DE,
LOEFFLER BERND MICHAEL, DE,
SARABU RAMAKANTH, US,
WESSEL HANS PETER, DE

(73) Proprietor:

HOFFMANN LA ROCHE AG, CH

(86) PCT application:

PCT/EP02/11711, 20021018

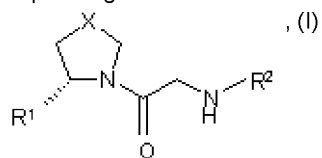
(54) **N-SUBSTITUTED PYRROLIDINE DERIVATIVES AS DIPEPTIDYLPEPTIDASE IV INHIBITORS**

(57) Abstract:

The present invention relates to compounds of formula (I), wherein R¹, R², and X are as defined in the description and claims, and

pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds are useful for the treatment and/or prophylaxis of diseases which are associated with DPP IV, such as diabetes, particularly

non-insulin dependent diabetes mellitus, and impaired glucose tolerance.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2006, N 7, 15.07.2006. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

U A 7 6 2 3 3 C 2

U A 7 6 2 3 3 C 2



(19) **UA** (11) **76 233** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
20040504003, 18.10.2002

(24) Дата набуття чинності: 17.07.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 26.10.2001 EP 01125338.2
21.08.2002 EP 02018227.5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 17.07.2006A61K
31/401 20060101CFI20060619RHUA
A61K 31/4155
20060101CLI20060619RHUA A61K
31/4025 20060101CLI20060619RHUA
A61K 31/4178
20060101ALI20060619RHUA A61K
31/416 20060101CLI20060619RHUA
A61K 31/427
20060101CLI20060619RHUA A61K
31/428 20060101CLI20060619RHUA
A61K 31/437
20060101ALI20060619RHUA A61K
31/454 20060101ALI20060619RHUA
C07D 207/16
20060101ALI20060619RHUA C07D
403/12 20060101ALI20060619RHUA
C07D 413/12
20060101ALI20060619RHUA C07D
401/12 20060101ALI20060619RHUA
C07D 413/14
20060101ALI20060619RHUA C07D
417/12 20060101ALI20060619RHUA
C07D 417/14
20060101ALI20060619RHUA C07D
401/14 20060101ALI20060619RHUA
C07D 403/14
20060101ALI20060619RHUA C07D
513/04 20060101ALI20060619RHUA
A61P 3/10
20060101ALI20060619BHUA A61P
1/04 20060101ALI20060619BHUA
A61P 3/04
20060101ALI20060619BHUA A61P
3/00 20060101CLI20060619BHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP02/11711, 20021018

(72) Винахідник(и):
Боєрінгер Маркус , CH,
Хунцікер Даніель , CH,
Кюене Хольгер , DE,
Лоеффлер Бернд Міхаель, DE,
Сарабу Рамакант , US,
Вессель Ханс Пітер, DE

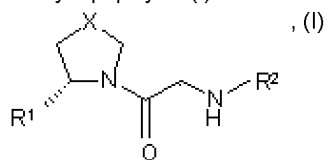
(73) Власник(и):
Ф.ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, CH

(54) N-ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ ПІРОЛІДИНУ ЯК ІНГІБІТОРИ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗИ IV

(57) Реферат:

N-заміщені похідні піролідину як інгібітори

дипептидилпептидази IV. Цей винахід стосується сполук формули (I)



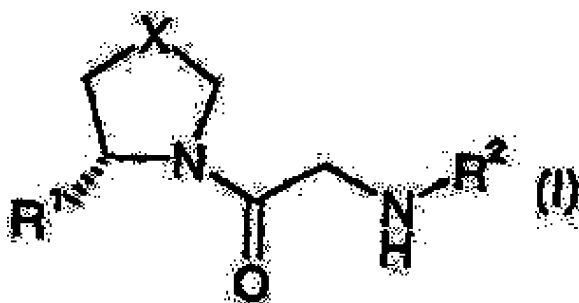
де R^1 , R^2 і X мають значення, визначені в описі і у формулі винаходу, і їх фармацевтично прийнятних солей. Ці сполуки корисні для лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з DPP IV, таких як діабет, особливо неінсулінозалежний цукровий діабет, і погіршення толерантності до глюкози.

U A 7 6 2 3 3 C 2

U A 7 6 2 3 3 C 2

Опис винаходу

Цей винахід стосується нових похідних піролідину, їх виробництва і використання у якості лікарських засобів. Зокрема, винахід стосується сполук формули (I)



де R^1 являє собою H або CN,

R^2 являє собою $-(R^3, R^4)-(CH_2)_n-R^5$, $-C(R^3, R^4)-CH_2-NH-R^6$, $-C(R^3, R^4)-CH_2-O-R^7$; або тетралініл, тетрагідрохінолініл або тетрагідроізохінолініл, при цьому вказаний тетралініл, тетрагідрохінолініл або тетрагідроізохінолініл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 ,

R^3 являє собою водень, нижчий алкіл, бензил, гідроксibenзил або індолілметилен,

R^4 являє собою водень або нижчий алкіл, або

R^3 і R^4 зв'язані між собою, утворюючи кільце разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, і $-R^3-R^4-$ являє собою $-(CH_2)_{2-5}-$,

R^5 являє собою 5-ланковий гетероарил, бі- або трициклічний гетероцикліл або амінофеніл; може бути заміщеним 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN, CF_3 , трифторацетил, тіофеніл, феніл, гетероарил і моноциклічний гетероцикліл, при цьому вказаний феніл, гетероарил або моноциклічний гетероцикліл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, бензилоксигрупу галоген, CF_3 , CF_3-O , CN і NH-CO-нижчий алкіл,

R^6 являє собою а) піридиніл або піримідиніл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 ,

або б) 5-ланковий гетероарил або бі- або трициклічний гетероцикліл, при цьому вказаний 5-ланковий гетероарил або бі- або трициклічний гетероцикліл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, карбоніл, арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 , а вказаний карбоніл може бути заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, CN, CF_3 , арилом або гетероарилом, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 ,

R^7 являє собою амінофеніл, нафтил або хінолініл, що може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 ,

X являє собою $C(R^8, R^9)$ або S,

R^8 і R^9 незалежно один від одного являють собою H або нижчий алкіл,

$n=0, 1$ або 2 ,

і їх фармацевтично прийнятних солей.

Фермент дипептидил пептидаза IV (EC.3.4.14.5, далі використовується скорочення DPP-IV) приймає участь у регуляції активностей декількох гормонів. Зокрема, DPP-IV ефективно і швидко розщеплює глюкагоноподібний пептид 1 (GLP-1), який є одним з найбільш могутніх стимуляторів вироблення і секреції інсуліну. Інгібування DPP-IV повинно посилювати ефект ендogenous GLP-1 і приводити до підвищення концентрацій інсуліну в плазмі. У пацієнтів, що страждають на погіршення толерантності до глюкози і цукровий діабет типу 2, підвищені концентрації інсуліну в плазмі можуть стримувати небезпечну гіперглікемію і, відповідно, знижувати ризик пошкодження тканин. Таким чином, інгібітори DPP-IV були запропоновані у якості кандидатів у лікарські засоби для лікування погіршеної толерантності до глюкози і цукрового діабету типу 2 (наприклад, Vilhauer, WO98/19998). Інші подробиці сучасного стану цієї області науки можна знайти у WO 99/38501, DE 19616486, DE 19834591, WO 01/40180, WO 01/55105, US 6110949, WO 00/34241 і US6011155.

Ми знайшли нові інгібітори DPP-IV, які дуже ефективно знижують рівні глюкози у плазмі. Таким чином, сполуки за цим винаходом корисні для лікування і/або профілактики діабету, особливо неінсулінозалежного цукрового діабету, і/або погіршеної толерантності до глюкози, а також інших розладів, при яких посилення дії пептиду, що нормально інактивується DPP-IV, дає терапевтичну користь. Несподівано виявилось, що сполуки за цим винаходом можуть бути також застосовані у лікуванні і/або профілактиці хвороби кишечника, виразкового

коліту, хвороби Крона, ожиріння і/або метаболічного синдрому. Також несподівано, сполуки за цим винаходом виявили покращені терапевтичні і фармакологічні властивості порівняно з іншими інгібіторами DPP IV, відомими у науці, наприклад, у відношенні фармакокінетики і біодоступності.

Якщо не вказано інше, наступні визначення наведені для ілюстрації і пояснення змісту і меж застосування різноманітних виразів, що використовуються тут для опису винаходу.

Вираз "нижчий" в цьому описі використовується для позначення групи, що містить від 1 до 7, переважно від 1 до 4 атомів вуглецю.

Вираз "галоген" стосується фтору, хлору, бромі і йоду, переважно фтору і хлору.

Вираз "алкіл", окремо або у поєднанні з іншими групами, стосується розгалуженого або нерозгалуженого моновалентного насиченого аліфатичного вуглеводневого радикалу, що містить 1-20 атомів вуглецю, переважно 1-16 атомів вуглецю, більш переважно 1-10 атомів вуглецю. Алкільні групи можуть бути заміщеними, наприклад, галогеном, гідроксигрупою, нижчою алкоксигрупою, нижчою алкокси-карбонільною групою, NH_2 , $\text{N}(\text{H}$, нижчий алкіл) і/або $\text{N}(\text{нижчий алкіл})_2$. Переважними є незаміщені алкільні групи.

Вираз "нижчий алкіл", окремо або у поєднанні з іншими групами, стосується розгалуженого або нерозгалуженого моновалентного алкільного радикалу, що містить 1-7 атомів вуглецю, переважно 1-4 атомів вуглецю. Цей вираз також включає такі приклади радикалів, як метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, s-бутил, t-бутил і т.п. Нижчий алкіл може бути заміщеним, як описано вище для виразу "алкіл". Переважними є незаміщені нижчі алкільні групи.

Вираз "алкоксигрупа" стосується групи $\text{R}'\text{-O-}$, де R' являє собою алкіл. Вираз "нижча алкоксигрупа" стосується групи $\text{R}'\text{-O-}$, де R' являє собою нижчий алкіл. Приклади нижчої алкоксигрупи включають метокси, етокси, пропокси, ізопропокси, бутокси, ізобутокси і гексилокси.

Алкокси- і нижча алкоксигрупа може бути заміщеною, як описано вище для виразу "алкіл". Переважними є незаміщені алкокси- і нижчі алкоксигрупи.

Вираз "арил" стосується фенільної або нафтильної групи, переважно фенільної групи, яка може бути моно- або багатозаміщеною нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, CN , CF_3 , гідроксигрупою, NO_2 , NH_2 , $\text{N}(\text{H}$, нижчий алкіл), $\text{N}(\text{нижчий алкіл})_2$, карбоксигрупою, амінокарбонілом, фенілом, бензилом, фенокси- і/або бензилоксигрупою. Переважними замісниками є нижчий алкіл, нижча алкоксигрупа, галоген, CN і/або CF_3 .

Вираз "гетероарил" стосується ароматичного 5- або 6-ланкового кільця, що може містити 1, 2 або 3 атоми, вибрані з азоту, кисню і/або сірки, такого як фурил, піроліл, піридил, 1,2-, 1,3- і 1,4-діазиніл, тієніл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл або імідазоліл. Гетероарильна група може бути заміщеною, як описано вище для виразу "арил".

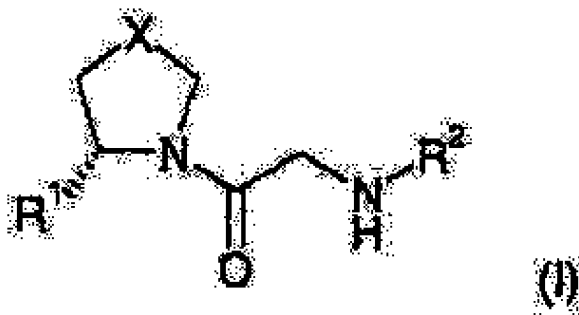
Вираз "5-ланковий гетероарил" стосується ароматичного 5-ланкового кільця, що може містити від 1 до 4 атомів, вибраних з азоту, кисню і/або сірки, такого як фурил, тієніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, ізотіазоліл, оксадіазоліл, наприклад, 1,3,4- і 1,2,4-оксадіазоліл, триазоліл або тетразоліл. Переважними 5-ланковими гетероарильними групами є оксазоліл, імідазоліл, піразоліл, триазоліл, 1,3,4- і 1,2,4-оксадіазоліл і тіазоліл. 5-ланкова гетероарильна група може бути заміщена нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, CN , CF_3 , трифторацетилом, арилом, гетероарилом і карбонілом, при цьому вказаний карбоніл може бути заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, CN , CF_3 , арилом або гетероарилом.

Вираз "моноциклічний гетероцикл" стосується неароматичних моноциклічних гетероциклів з 5 або 6 ланками у кільці, що містять 1, 2 або 3 гетероатоми, вибрані з азоту, кисню і сірки. Приклади придатних моноциклічних гетероциклічних груп включають піперидиніл і морфолініл. Моноциклічний гетероцикл може бути заміщений нижчим алкілом.

Вираз "бі- або трициклічний гетероцикл" стосується біциклічних або трициклічних ароматичних груп, які містять два або три 5- або 6-ланкових кільця, при цьому одне або більше кілець можуть містити 1, 2 або 3 атоми, вибрані з азоту, кисню і/або сірки, і які можуть бути частково гідрогенізовані. Приклади бі- або трициклічних гетероциклічних груп включають індоліл, аза-індоліл, такий як 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-аза-індоліл, індолініл, карбазоліл, бензотіофеніл, бензотіазоліл, бензооксазоліл, бензімідазоліл, 4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридиніл, 4,5,6,7-тетрагідро-бензтіазоліл, 8H-індено[1,2-е]тіазоліл і хінолініл. Переважні бі- або трициклічні гетероциклічні групи включають бензотіазоліл і 4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридиніл. Бі- або трициклічний гетероцикл може бути заміщеним, як описано вище для виразу "5-ланковий гетероарил".

Вираз "фармацевтично прийнятні солі" включає солі сполук формули (I) з неорганічними або органічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, азотна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, лимонна кислота, мурашина кислота, малеїнова кислота, оцтова кислота, фумарова кислота, сукцинова кислота, винна кислота, метансульфонова кислота, p-толуолсульфонова кислота і т.п., що є нетоксичними для живих організмів. Переважні солі з кислотами включають форми, малеати, цитрати, гдрохлориди, гідроброміди і солі метансульфонові кислоти.

Вираз "група, що відщеплюється" стосується групи, яка виділяється або заміщується під час реакції. Приклади груп, що відщеплюються, включають галоген, мезилат і тозилат. Зокрема, цей винахід стосується сполук формули (I),



де R^1 являє собою H або CN,

R^2 являє собою $-C(R^3, R^4)-(CH_2)_n-R^5$, $-C(R^3, R^4)-CH_2-NH-R^6$, $-C(R^3, R^4)-CH_2-O-R^7$; або тетралініл, тетрагідрохінолініл або тетрагідроізохінолініл, при цьому вказаний тетралініл, тетрагідрохінолініл або тетрагідроізохінолініл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 ,

R^3 являє собою водень, нижчий алкіл, бензил, гідроксибензил або індолілметилен,

R^4 являє собою водень або нижчий алкіл, або

R^3 і R^4 зв'язані між собою, утворюючи кільце разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, і $-R^3-R^4-$ являє собою $-(CH_2)_{2-5}-$,

R^5 являє собою 5-ланковий гетероарил, бі- або трициклічний гетероцикліл, або амінофеніл; можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN, CF_3 , трифторацетил, тіофеніл, феніл, гетероарил і моноциклічний гетероцикліл, при цьому вказаний феніл, гетероарил або моноциклічний гетероцикліл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, бензилоксигрупу галоген, CF_3 , CF_3-O , CN і $NH-CO$ -нижчий алкіл,

R^6 являє собою а) піридиніл або піримідиніл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 ,

або б) 5-ланковий гетероарил або бі- або трициклічний гетероцикліл, при цьому вказаний 5-ланковий гетероарил або бі- або трициклічний гетероцикліл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, карбоніл, арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 , а вказаний карбоніл може бути заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, CN, CF_3 , арилом або гетероарилом, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 ,

R^7 являє собою амінофеніл, нафтил або хінолініл, можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 ,

X являє собою $C(R^8, R^9)$ або S,

R^8 і R^9 незалежно один від одного являють собою H або нижчий алкіл,

$n=0, 1$ або 2 ,

і їх фармацевтично прийнятних солей.

У переважному варіанті здійснення цей винахід стосується сполук формули (I), де

R^1 являє собою H або CN,

R^2 являє собою $-C(R^3, R^4)-(CH_2)_n-R^5$, $-C(R^3, R^4)-CH_2-NH-R^6$, $-C(R^3, R^4)-CH_2-O-R^7$; або тетралініл, можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 ,

R^3 являє собою водень, нижчий алкіл, бензил, гідроксибензил або індолілметилен,

R^4 являє собою водень або нижчий алкіл, або

R^3 і R^4 зв'язані між собою, утворюючи кільце разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, і $-R^3-R^4-$ являє собою $-(CH_2)_{2-5}-$,

R^5 являє собою 5-ланковий гетероарил, бі- або трициклічний гетероцикліл, або амінофеніл; можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN, CF_3 , трифторацетил, тіофеніл і феніл, який може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, бензилоксигрупу галоген, CF_3 і CN,

R^6 являє собою а) піридиніл або піримідиніл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 ,

або б) 5-ланковий гетероарил, можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з

групи, що включає нижчий алкіл, карбоніл, арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, а вказаний карбоніл може бути заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, CN, CF₃, арилом або гетероарилом, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃,

R⁷ являє собою амінофеніл, нафтил або хінолініл, можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃,

X являє собою C(R⁸, R⁹) або S,

R⁸ і R⁹ незалежно один від одного являють собою H або нижчий алкіл, і їх фармацевтично прийнятних солей.

В іншому переважному варіанті здійснення цей винахід стосується сполук формули (I), визначених вище, в яких R¹ являє собою CN. Іншими переважними сполуками є такі, в яких X являє собою -CH₂-.

Крім того, сполуки формули (I), визначені вище, в яких R² являє собою -C(R³, R⁴)-[CH₂-R⁵] і R⁵ являє собою оксазоліл, тіазоліл, індоліл, аза-індоліл, індолініл, амінофеніл, або карбазоліл; можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN, CF₃, трифторацетил, тіофеніл і феніл, який може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, бензилоксигрупу галоген, CF₃ і CN; а R³ і R⁴ відповідають визначенням вище, належать до переважного варіанту здійснення цього винаходу. Ті серед цих сполук, в яких R⁵ являє собою а) індоліл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає метил, метокси, ціано, хлор, бром, трифторацетил і феніл; або б) амінофеніл, можливо, заміщений 1-2 метильними групами; або с) індолініл, заміщений метоксифенілом; або д) оксазоліл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає метил і феніл, який є, можливо, заміщеним 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає фтор, хлор, етокси і бензилокси; або е) 2-аза-індоліл, 7-аза-індоліл або карбазоліл; а R³ і R⁴ незалежно один від одного являють собою водень або метил, є більш переважними. Кожне з наведених вище визначень а), б), с), d) і е) стосується окремого переважного варіанту здійснення винаходу. Сполуки, визначені вище, в яких R⁵ являє собою 5-ціано-2-метил-індоліл, 5-метил-2-феніл-оксазоліл, або 2-(4-фтор-феніл)-5-метил-оксазоліл; і в яких R³ являє собою метил, а R⁴ являє собою водень, є особливо переважними.

Сполуки формули (I), де R² являє собою -C(R³, R⁴)-CH₂-NH-R⁶ і R⁶ являє собою а) піридиніл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, або б) тіазоліл, який може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, карбоніл, арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, а вказаний карбоніл може бути заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, CN, CF₃, арилом або гетероарилом, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, а R³ і R⁴ відповідають визначенням вище, утворюють інший переважний варіант здійснення цього винаходу. Кожне з наведених вище визначень а) і б) стосується окремого переважного варіанту здійснення винаходу. Ті сполуки, в яких R⁶ являє собою а) піридиніл, заміщений фенілом, метокси-фенілом, ціанофенілом або метил-оксадіазолілом, або б) тіазоліл, заміщений 1-2 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає метил, ціанофеніл, метоксифеніл і феніл-ізоксазоліл, а R³ і R⁴ незалежно один від одного являють собою водень або метил, є більш переважними. Кожне з наведених вище визначень а) і б) стосується окремого переважного варіанту здійснення винаходу. Сполуки формули (I), визначені вище, в яких R⁶ являє собою 5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іл, 5-(5-метил-оксадіазоліл-2-іл)-піридин-2-іл, або 4-(4-ціано-феніл)-тіазол-2-іл, а R³ і R⁴ являють собою водень або R³ і R⁴ являють собою метил, є особливо переважними.

Інший переважний варіант здійснення цього винаходу стосується сполук формули (I), визначених вище, де R² являє собою -C(R³, R⁴)-CH₂-O-R⁷ і R⁷ являє собою амінофеніл, нафтил або хінолініл, можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, а R³ і R⁴ відповідають визначенням вище, при цьому ті з цих сполук, в яких R⁷ являє собою амінофеніл, нафтил або хінолініл, можливо, заміщений 1-3 метильними замісниками, а R³ і R⁴ незалежно один від одного являють собою водень або метил, є особливо переважними.

Іншими переважними сполуками формули (I) є такі, де R² являє собою тетралініл, можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, при цьому ті з цих сполук, в яких R являє собою тетралініл, можливо, заміщений метоксигрупою, є більш переважними, а ті з цих сполук, в яких R² являє собою 6-метокси-тетралін-2-іл, є найбільш переважними.

У переважному варіанті здійснення цього винаходу R² являє собою -C(R³, R⁴)-(CH₂)_n-R⁵ і R⁵ являє собою 5-ланковий гетероарил, бі- або трициклічний гетероцикліл, або амінофеніл; можливо, заміщений 1-3

замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN, CF₃, трифторацетил, тіофеніл, феніл, гетероарил і моноциклічний гетероцикліл, при цьому вказаний феніл, гетероарил або моноциклічний гетероцикліл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, бензилоксигрупу галоген, CF₃, CF₃-O, CN і NH-CO-нижчий алкіл, а R³, R⁴ і n відповідають визначенням вище.

Більш переважно, R⁵ являє собою оксазоліл, тіазоліл, піразоліл, триазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, індоліл, аза-індоліл, індолініл, амінофеніл або карбазоліл; можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN, CF₃, трифторацетил, тіофеніл, піразиніл, піридиніл, морфолініл, піперидиніл і феніл, при цьому вказаний піридиніл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген і CF₃, а вказаний феніл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, бензилоксигрупу галоген, CF₃, CF₃-O, CN і NH-CO-нижчий алкіл, а R і R⁴ незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл, або R³ і R⁴ зв'язані між собою, утворюючи кільце разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, і -R³-R⁴- являє собою -(CH₂)₂₋₅.

Ще більш переважно, R⁵ вибирають з групи, що включає 5-метокси-2-метил-індол-1-іл, 5-ціано-індол-1-іл, 2-метил-індол-1-іл, 2,3-диметил-індол-1-іл, 3-метил-індол-1-іл, 5-бром-індол-1-іл, 5-бром-2,3-дигідро-індол-1-іл, 7-аза-індол-1-іл, 2-аза-індол-1-іл, 5-феніл-2,3-дигідро-індол-1-іл, 5-ціано-2-метил-індол-1-іл, 2-феніл-індол-1-іл, карбазол-9-іл, 6-бром-індол-1-іл, 7-метил-індол-1-іл, 7-бром-індол-1-іл, 4-хлор-індол-1-іл, 5,6-диметокси-індол-1-іл, 5,6-диметокси-3-трифторацетил-індол-1-іл, 6-(4-метокси-феніл)-2,3-дигідро-індол-1-іл, 4-N,N-диметиламіно-феніл, 3-N,N-диметиламіно-феніл, 5-метил-2-феніл-оксазол-4-іл, 2-(4-фтор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл, 2-(4-бензилокси-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл, 2-(2-етокси-4-фтор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл, 2-(4-хлор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл, 5-метил-2-феніл-тіазол-4-іл, 2-(3-метил-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл, 2-(3,5-диметокси-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл, 2-(4-фтор-3-метил-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл, 2-(3-метил-феніл)-5-метил-тіазол-4-іл, 2-(2-етил-піридин-4-іл)-5-метил-тіазол-4-іл, 5-метил-2-(5-трифторметил-піридин-2-іл)-тіазол-4-іл, 5-метил-2-(6-метил-піридин-3-іл)-тіазол-4-іл, 2-(3-хлор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл, 2-(2-хлор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл, 2-феніл-оксазол-4-іл, 2-феніл-тіазол-4-іл, 2-морфолін-4-іл-тіазол-4-іл, 2-піперидин-1-іл-тіазол-4-іл, 5-метил-3-феніл-піразол-1-іл, 5-метил-3-(3-трифторметил-феніл)-піразол-1-іл, 5-метил-3-(3-трифторметокси-феніл)-піразол-1-іл, 5-етил-3-феніл-піразол-1-іл, 5-метил-3-піридин-3-іл-піразол-1-іл, 3-метил-5-піридин-3-іл-піразол-1-іл, 3-(3-хлор-феніл)-5-метил-піразол-1-іл, 3-(3,4-дихлор-феніл)-5-метил-піразол-1-іл, 3-феніл-5-трифторметил-піразол-1-іл, 5-ізопропіл-3-феніл-піразол-1-іл, 5-метил-3-тіофен-2-іл-піразол-1-іл, 5-метил-3-піридин-4-іл-піразол-1-іл, 5-метил-3-(6-метил-піридин-3-іл)-піразол-1-іл, 5-циклопропіл-3-феніл-піразол-1-іл, 5-метил-3-піразин-2-іл-піразол-1-іл, 3-(5-хлор-піридин-3-іл)-5-метил-піразол-1-іл, 5-метил-3-піридин-2-іл-піразол-1-іл, 3-піридин-3-іл-5-трифторметил-піразол-1-іл, 3-піридин-3-іл-піразол-1-іл, 5-метил-3-піридин-3-іл-[1,2,4]-триазол-1-іл, 3-піридин-3-іл-5-трифторметил-[1,2,4]-триазол-1-іл, 5-метил-3-піразин-2-іл-[1,2,4]-триазол-1-іл, 2-метил-бензоімідазол-1-іл, 2-метил-4-піридин-3-іл-імідазол-1-іл, 4-феніл-імідазол-1-іл, 4-піридин-2-іл-імідазол-1-іл, 4-піридин-3-іл-імідазол-1-іл, 3-феніл-піразол-1-іл, 3-(4-метокси-феніл)-піразол-1-іл, 3-(4-метокси-феніл)-[1,2,4]-триазол-1-іл, 5-метил-3-феніл-[1,2,4]-триазол-1-іл, 2-феніл-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-піридин-4-іл-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-піридин-3-іл-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-піридин-2-іл-1H-імідазол-4-іл, 2-(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-(4-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-m-толіл-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-(3-хлор-феніл)-1H-імідазол-4-іл, 2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2-(3,5-дихлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 1-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл, 1,5-диметил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл, 2-(3-фтор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2-(3-метокси-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2-(3-етокси-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2-(3,5-дифтор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2-(3,5-диметокси-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-(3-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-(3-трифторметокси-феніл)-1H-імідазол-4-іл, 2-(4-хлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-p-толіл-1H-імідазол-4-іл, 2-(3-хлор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл і 2-(3-ацетамідофеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, а R³ і R⁴ незалежно один від одного являють собою водень або метил, або R³ і R⁴ зв'язані між собою, утворюючи кільце разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, і -R³-R⁴- являє собою -(CH₂)₂₋₅.

Найбільш переважно, R⁵ являє собою 5-метокси-2-метил-індол-1-іл, 2-метил-індол-1-іл, 2,3-диметил-індол-1-іл, 5-ціано-2-метил-індол-1-іл, 2-(4-фтор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл, 2-(4-бензилокси-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл, 5-метил-2-феніл-оксазол-4-іл, 5-метил-3-піридин-3-іл-піразол-1-іл, 5-метил-3-піразин-2-іл-піразол-1-іл, 3-піридин-3-іл-піразол-1-іл, 5-метил-3-піридин-3-іл-[1,2,4]-триазол-1-іл, 2-метил-4-піридин-3-іл-імідазол-1-іл, 4-піридин-3-іл-імідазол-1-іл і 5-ціано-індол-1-іл, а R³ і R⁴ незалежно один від одного являють собою водень або метил.

Іншими переважними сполуками формули (1), визначеної вище, є такі, в яких R² являє собою

-C(R³,R⁴)-CH₂-NH-R⁶, а R⁶ являє собою

а) піридиніл або піримідиніл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, або

б) 5-ланковий гетероарил або бі- або трициклічний гетероцикліл, при цьому вказаний 5-ланковий гетероарил або бі- або трициклічний гетероцикліл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, карбоніл, арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, а вказаний карбоніл може бути заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, CN, CF₃, арилом або гетероарилом, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, а R³ і R⁴ відповідають визначенню вище.

Більш переважними сполуками є такі, в яких R являє собою

а) піридиніл або піримідиніл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає піридиніл, оксадіазоліл і феніл, при цьому вказаний оксадіазоліл може бути заміщений нижчим алкілом, а вказаний феніл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, CN і CF₃, або

б) тіазоліл або оксадіазоліл, що може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, феніл, бензоїл, феніл-ізоксазоліл і піридил, при цьому вказаний піридил може бути заміщений нижчим алкілом або галогеном, а вказаний феніл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃,

в) 8H-індено[1,2-d]тіазоліл, 4,5,6,7-тетрагідро-бензотіазоліл, 4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-c]піридиніл, бензотіазоліл, бензооксазоліл або 1H-бензоімідазоліл, при цьому вказаний 1H-бензоімідазоліл може бути заміщений нижчим алкілом, а вказаний 4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-c]піридиніл може бути заміщений нижчим алкіл-карбонілом або нижчим алкокси-карбонілом, а R³ і R⁴ незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл.

Ще більш переважними сполуками є такі, в яких R⁶ вибирають з групи, що включає

5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іл, 5-(3-метокси-феніл)-піридин-2-іл, 5-(2-метокси-феніл)-піридин-2-іл, 5-(4-ціано-феніл)-піридин-2-іл, 5-феніл-піридин-2-іл, 6-феніл-піридин-2-іл, 5-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іл, 3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іл, 4,5-диметил-тіазол-2-іл, 4-(4-ціано-феніл)-тіазол-2-іл, 4-(4-метокси-феніл)-тіазол-2-іл, 4-(3-феніл-ізоксазол-5-іл)-тіазол-2-іл, 5-феніл-піридин-2-іл, 5-(3-ціано-феніл)-піридин-2-іл,

5-(3-трифторметил-феніл)-піридин-2-іл, 5-(4-трифторметил-феніл)-піридин-2-іл, 5-(2-трифторметил-феніл)-піридин-2-іл, 5-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-піридин-2-іл, [3,3']біпіридиніл-6-іл, 5-(2,4-диметокси-феніл)-піридин-2-іл, 6-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іл, 6-(4-ціано-феніл)-піридин-2-іл, 6-(3-метокси-феніл)-піридин-2-іл, 6-(3-ціано-феніл)-піридин-2-іл, 6-(2-метокси-феніл)-піридин-2-іл, 6-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-піридин-2-іл, 6-(4-трифторметил-феніл)-піридин-2-іл, [2,3']біпіридиніл-6-іл, 6-(2-трифторметил-феніл)-піридин-2-іл, 6-(3-трифторметил-феніл)-піридин-2-іл, 6-m-толіл-піридин-2-іл, 5-феніл-піримідин-2-іл,

5-(3-метокси-феніл)-піримідин-2-іл, 5-(3-ціано-феніл)-піримідин-2-іл, 5-(4-ціано-феніл)-піримідин-2-іл, 4-(2,4-диметокси-феніл)-тіазол-2-іл, 4-(2-метокси-феніл)-тіазол-2-іл, 4-феніл-тіазол-2-іл, 4-(3-метокси-феніл)-тіазол-2-іл, 8H-індено[1,2-d]-тіазол-2-іл, 5-метил-4-феніл-тіазол-2-іл, 4,5-дифеніл-тіазол-2-іл, 4-бензоїл-тіазол-2-іл, 4-(4-фтор-феніл)-тіазол-2-іл, 4-(4-трифторметил-феніл)-тіазол-2-іл, 4-піридин-2-іл-тіазол-2-іл, 4-піридин-4-іл-тіазол-2-іл, 5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-тіазол-2-іл, 4-(4-ціано-феніл)-5-метил-тіазол-2-іл, 4-піридин-3-іл-тіазол-2-іл, 4,5,6,7-тетрагідро-бензотіазол-2-іл, 6-етоксикарбоніл-4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-c]піридин-2-іл,

6-ацетил-4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-c]піридин-2-іл, бензотіазол-2-іл, бензооксазол-2-іл, 1-метил-1H-бензоімідазол-2-іл, 5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, 3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-(6-метил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-(2-хлор-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-(3,5-дихлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, а R³ і R⁴ незалежно один від одного являють собою водень або метил.

Найбільш переважними сполуками є такі, де R⁶ вибирають з групи, що включає 5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іл, 5-(3-метокси-феніл)-піридин-2-іл, 5-(2-метокси-феніл)-піридин-2-іл, 5-(4-ціано-феніл)-піридин-2-іл, 5-феніл-піридин-2-іл, 5-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іл, 4-(4-ціано-феніл)-тіазол-2-іл, 4-(3-феніл-ізоксазол-5-іл)-тіазол-2-іл, 6-ацетил-4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-c]піридин-2-іл, бензотіазол-2-іл, 5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, 3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-(6-метил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, а R³ і R⁴ незалежно один від одного являють собою водень або метил.

Іншими переважними сполуками є такі, в яких R являє собою тетралініл або тетрагідрохінолініл, можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу

алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃. Більш переважно, R² являє собою тетралініл або тетрагідрохінолініл, можливо, заміщений метоксигрупою.

Сполуки формули (I) являють собою переважний варіант здійснення цього винаходу, а фармацевтично прийнятні солі сполук формули (I) окремо також являють собою переважний варіант здійснення цього винаходу.

Переважними сполуками загальної формули (I) є сполуки, вибрані з групи, що включає:

(2S)-1-(((1R/S)-1,2,3,4-тетрагідро-нафтаден-1-іламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-(((2R/S)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафтаден-2-іламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-(((2R/S)-1,2,3,4-тетрагідро-нафтаден-1-іламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-(((1S)-2-(5-метокси-2-метил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-(((1S)-2-(5-ціано-індол-1-іл)-метил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-(((1S)-1-метил-2-(2-метил-індол-1-іл)-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-(((1S)-2-(2,3-диметил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-(((1S)-1-метил-2-(3-метил-індол-1-іл)-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-(((1S)-2-(5-бром-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(5-бром-2,3-дигідро-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-2-(7-аза-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-2-(2-аза-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-1-метил-2-(5-феніл-2,3-дигідро-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-2-(5-ціано-2-метил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-1-метил-2-(2-феніл-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-2-карбазол-9-іл-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-2-(6-бром-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-1-метил-2-(7-метил-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-2-(7-бром-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(4-хлор-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(5-метокси-2-метил-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-2-(5,6-диметокси-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([S)-2-(5,6-диметокси-3-трифторацетил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

ил,
(2S)-1-([1S)-2-[6-(4-метокси-феніл)-2,3-дигідро-індол-1-іл]-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-([1S)-1-метил-2-(нафтаден-2-ілокси)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(хінолін-6-ілокси)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(3-N,N-диметиламіно-фенокси)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-2-(4-N,N-диметиламіно-феніл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1R)-2-(4-N,N-диметиламіно-феніл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([1S)-2-(3-N,N-диметиламіно-феніл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(5-метил-2-феніл-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(2-(4-фтор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(2-(4-бензилокси-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(2-(2-етокси-4-фтор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(2-(4-хлор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(5-(4-ціано-феніл)-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(5-феніл-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(5-феніл-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(6-феніл-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(5-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(4,5-диметил-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(4-[(4-ціано-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(4-[(4-ціано-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(4-(4-метокси-феніл)-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, і
(2S)-1-([2-(4-(3-феніл-ізоксазол-5-іл)-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
і їх фармацевтично прийнятні солі.

Інші переважні сполуки формули (I) вибирають з групи, що включає:

(2S)-1-([2-(5-метил-2-феніл-тіазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(2-(3-метил-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(2-(3,5-диметокси-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(2-(4-фтор-3-метил-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(2-(3-метил-феніл)-5-метил-тіазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

U. 76233 C2

(2S)-1-((1,1-диметил-2-[(3-трифторметил-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбоні
трил, сіль метансульфонової кислоти.

(2S)-1-([2-([2,3']біпіридиніл-6-іламіно)-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти.

(2S)-1-((2-[6-(2,4-диметокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбоніл)-рил, сіль метансульфонової кислоти.

(2S)-1-[[1,1-диметил-2-(6-т-толіл-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти,

(2S)-1-{{[1,1-диметил-2-(5-феніл-піримідин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,
(2S)-1-{{[2-[5-(3-метокси-феніл)-піримідин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил.

(2S)-1-((2-[5-(3-ціано-феніл)-піримідин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
(2S)-1-((2-[5-(4-ціано-феніл)-піримідин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,

(2S)-1-({2-[4-(2,4-диметокси-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-({2-[4-(2-метокси-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-{{2-[4-(3-метокси-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-{[2-(8H-індено[1,2-d]тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид,
(2S)-1-{[2-(5-метил-4-феніл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид,

(2S)-1-[2-(4,5-дифеніл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид,
(2S)-1-[2-(4-бензоіл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-(2-[4-(4-фтор-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно)-ацетил-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-(2-[4-(4-трифторметил-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно)-ацетил-піролідін-2-кар-

(2S)-1-{[2-(4-піридин-2-іл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-{[2-(4-піридин-4-іл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-(2-[5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно)-ацетил-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-(2-[4-(4-ціано-феніл)-5-метил-тіазол-2-іламіно]-етиламіно)-ацетил-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-([2-(4-піридин-3-іл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
(2S)-1-([2-(4-ціано-феніл)-тіазол-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,

сіль метансульфонової кислоти,
(2S)-1-[2-(4,5,6,7-тетрагідро-бензотіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил-піролідин-2-карбонітрил,

(2S)-1-[1,1-диметил-2-(6-етоксикарбоніл-4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти,

(2S)-1-{[1,1-диметил-2-(6-ацетил-4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти,

(2S)-1-[2-(бензотіазол-2-іламіно)-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-[2-(бензотіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-[2-(бензооксазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил-піролідин-2-карбонітрил,
(2S)-1-[2-(бензооксазол-2-іламіно)-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил-піролідин-2-

(2S)-1-[1,1-диметил-2-(1-метил-1H-бензоімідазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил-піролідін-2-карбонітрил,
(2S)-1-[1,1-диметил-2-(5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил-піролідін-2-карбонітрил,

сіль метансульфонової кислоти,
(2S)-1-{[1,1-Диметил-2-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбоні

трил, сіль метансульфонової кислоти,
(2S)-1-{[1,1-диметил-2-(3-феніл-[1,2, 4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,

сіль метансульфонової кислоти,
(2S)-1-{[1,1-диметил-2-(3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбоні

трил, сіль метансульфонової кислоти,
(2S)-1-{[1,1-диметил-2-(3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбоні

трил, сіль метансульфонової кислоти,
(2S)-1-({1,1-диметил-2-[3-(6-метил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідин

-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти,
(2S)-1-({2-[3-(2-хлор-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил}-піролідін-2

-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти,
(2S)-1-({2-[3-(3,5-дихлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-к

арбонітрил, сіль метансульфонової кислоти,
(2S)-1-{[3-(2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-пропіламіно]-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,

(2S)-1-[[5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-ілметил]-аміно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил,
(2S)-1-[[2-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

(2S)-1-{[2-(5-метил-2-пиридин-4-іл-1Н-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,
(2S)-1-{[2-(5-метил-2-пиридин-3-іл-1Н-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,

(2S)-1-{[2-(5-метил-2-пиридин-2-іл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,
(2S)-1-{[2-(2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,

(2S)-1-(2-((2-(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл)-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,

(2S)-1-({1,1-диметил-2-[5-метил-2-(4-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-4-іл]-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-

карбонітрил,
 (2S)-1-([1,1-диметил-2-(5-метил-2-т-толіл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([1,1-диметил-2-[5-метил-2-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-4-іл]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітр
 5 ил,
 (2S)-1-([2-[2-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролі
 дин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-[2-(3,5-дихлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карб
 онітрил,
 10 (2S)-1-([1,1-диметил-2-(2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([1,1-диметил-2-(1-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-(1,5-диметил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-[2-(3-фтор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбоніт
 рил,
 15 (2S)-1-([2-[2-(3-метокси-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбо
 нітрил,
 (2S)-1-([2-[2-(3-етокси-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбон
 ітрил,
 (2S)-1-([2-[2-(3,5-дифтор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карб
 онітрил,
 20 (2S)-1-([2-[2-(3,5-диметокси-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-к
 арбонітрил,
 (2S)-1-([1,1-диметил-2-[5-метил-2-(3-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-4-іл]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-
 карбонітрил,
 25 (2S)-1-([1,1-диметил-2-(5-метил-2-піридин-2-іл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([1,1-диметил-2-(5-метил-2-піридин-3-іл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([1,1-диметил-2-(5-метил-2-піридин-4-іл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([1,1-диметил-2-[5-метил-2-(3-трифторметокси-феніл)-1H-імідазол-4-іл]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-
 2-карбонітрил,
 30 (2S)-1-([1,1-диметил-2-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-[2-(4-хлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбоніт
 рил,
 (2S)-1-([1,1-диметил-2-(5-метил-2-р-толіл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-[2-(3-хлор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-
 35 карбонітрил, і
 (2S)-1-([1,1-диметил-2-[2-(3-ацетамідофеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карб
 онітрил, і їх фармацевтично прийнятні солі.
 Особливо переважні сполуки загальної формули (I) вибирають з групи, що включає:
 (2S)-1-([2-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 40 (2S)-1-([[(1S)-2-(5-ціано-2-метил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-(5-метил-2-феніл-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([[(2R/S)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-2-іламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-[2-(4-фтор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-[5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, і
 45 (2S)-1-([2-[4-(4-ціано-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 і їх фармацевтично прийнятні солі.
 Інші особливо переважні сполуки загальної формули (I) вибирають з групи, що включає:
 (2S)-1-([2-[5-(3-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([[(1S)-2-(5-метокси-2-метил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 50 (2S)-1-([2-[5-(4-ціано-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-[5-феніл-піридин-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-[4-(3-феніл-ізоксазол-5-іл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([[(1S)-1-метил-2-(2-метил-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-[5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 55 (2S)-1-([2-[2-(4-бензилокси-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([[(1S)-2-(2,3-диметил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([2-[5-(2-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, і
 (2S)-1-([[(1S)-2-(5-ціано-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, і ix
 фармацевтично прийнятні солі.
 60 Інші особливо переважні сполуки загальної формули (I) вибирають з групи, що включає:
 (2S)-1-([1,1-диметил-2-(5-метил-2-феніл-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([1,1-диметил-3-(5-метил-3-піридин-3-іл-піразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([1,1-диметил-3-(5-метил-3-піразин-2-іл-піразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-([1,1-диметил-3-(3-піридин-3-іл-піразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил,
 65 (2S)-1-([1,1-диметил-3-(5-метил-3-піридин-3-іл-[1,2,4]тріазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбо
 нітрил,

(2S)-1-{{1,1-диметил-3-(2-метил-4-піридин-3-іл-імідазол-1-іл)-пропіламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-{{1,1-диметил-3-(4-піридин-3-іл-імідазол-1-іл)-пропіламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-{{1,1-диметил-2-(6-ацетил-4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридин-2-іламіно)-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-{{2-(бензотіазол-2-іламіно)-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-{{1,1-диметил-2-(5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іламіно)-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,
 (2S)-1-{{1,1-диметил-2-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,

(2S)-1-{{1,1-диметил-2-(3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил,

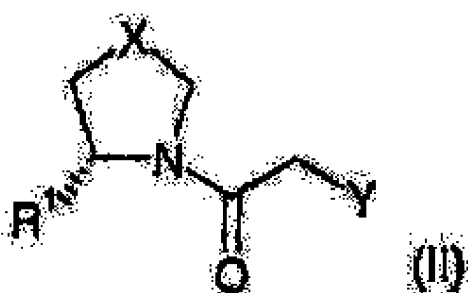
(2S)-1-{{1,1-диметил-2-(3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил, і

(2S)-1-{{1,1-диметил-2-[3-(6-метил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно]-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил, і їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки формули (I) можуть містити один або більше асиметричних атомів вуглецю і можуть існувати у формі оптично чистих енантіомерів або у формі рацематів. Винахід стосується усіх цих форм.

Слід розуміти, що сполуки загальної формули (I) за цим винаходом можуть бути модифіковані у функціональних групах з отриманням похідних, що здатні до зворотного перетворення у батьківську сполуку *in vivo*.

Цей винахід також стосується способу отримання сполук формули (I), визначених вище, при цьому вказаний спосіб включає проведення реакції сполуки формули (II)



зі сполукою R^2-NH_2 , де R^1 , R^2 і X відповідають визначеним вище, а Y являє собою групу, що відщеплюється, з отриманням згаданої сполуки формули (I), і, можливо, перетворення сполуки формули (I) на фармацевтично прийнятну сіль. Переважним є спосіб, описаний вище, в якому Y являє собою галоген, мезилат або тозилат, більш переважно хлор або бром.

Загалом, сполуку формули (II) обробляють 1-5екв. сполуки R^2-NH_2 , можливо, у присутності додаткової основи, такої як третинний амін, карбонат або гідроксид, при температурі від -78° до 70° у інертному розчиннику, такому як THF або DMF, протягом 0,1-7 діб, і отриману сполуку формули (I) виділяють стандартними способами виділення. Як варіант, отримана сполука формули (I) може бути перетворена на сіль (з кислотою) з використанням способів, відомих фахівцям.

Винахід також стосується сполук формули (I), визначених вище, отриманих способом, описаним вище.

Як описано вище, сполуки формули (I) за цим винаходом можуть бути застосовані у якості лікарських засобів для лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з DPP IV, таких як діабет, особливо неінсулінозалежний цукровий діабет, погіршення толерантності до глюкози, хвороба кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, ожиріння і/або метаболічний синдром, переважно для лікування неінсулінозалежного цукрового діабету і/або погіршення толерантності до глюкози. Крім того, сполуки за цим винаходом можуть бути застосовані у якості діуретиків або для лікування і/або профілактики підвищеного кров'яного тиску.

Тому винахід також фармацевтичних композицій, що містять сполуку, визначену вище, і фармацевтично прийнятний носій і/або допоміжну речовину.

Крім того, винахід стосується сполук, визначених вище, для застосування у якості терапевтично активних речовин, зокрема, у якості терапевтично активних речовин для лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з DPP IV, таких як діабет, особливо неінсулінозалежний цукровий діабет, погіршення толерантності до глюкози, хвороба кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, ожиріння і/або метаболічний синдром, переважно для застосування у якості терапевтично активних речовин для лікування і/або профілактики неінсулінозалежного цукрового діабету і/або погіршення толерантності до глюкози. Крім того, винахід стосується сполук, визначених вище, для застосування у якості діуретиків або для застосування у якості терапевтично активних речовин для лікування і/або профілактики підвищеного кров'яного тиску.

В іншому варіанті здійснення винахід стосується способу для лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з DPP IV, таких як діабет, особливо неінсулінозалежний цукровий діабет, погіршення толерантності до глюкози, хвороба кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, ожиріння і/або метаболічний синдром, переважно для лікування і/або профілактики неінсулінозалежного цукрового діабету і/або погіршення толерантності до глюкози, при цьому вказаний спосіб включає введення сполуки, визначеної вище, людині або тварині. Винахід також стосується способу лікування і/або профілактики, визначеного вище, для випадків, коли захворювання являє собою підвищений кров'яний тиск або коли діуретик має благодійний ефект.

Винахід також стосується застосування сполук, визначених вище, для лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з DPP IV, таких як діабет, особливо неінсулінозалежний цукровий діабет, погіршення толерантності до глюкози, хвороба кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, ожиріння і/або метаболічний синдром, переважно для лікування і/або профілактики неінсулінозалежного цукрового діабету і/або погіршення толерантності до глюкози. Крім того, винахід стосується застосування, визначеного вище, у випадках, коли захворювання являє собою підвищений кров'яний тиск, або застосування у якості діуретика.

Крім того, винахід стосується застосування сполук, визначених вище, для виготовлення лікарських засобів для лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з DPP IV, таких як діабет, особливо неінсулінозалежний цукровий діабет, погіршення толерантності до глюкози, хвороба кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, ожиріння і/або метаболічний синдром, переважно для лікування і/або профілактики неінсулінозалежного цукрового діабету і/або погіршення толерантності до глюкози. Такі лікарські засоби включають сполуку, визначену вище. Крім того, винахід стосується застосування, визначеного вище, у випадках, коли захворювання являє собою підвищений кров'яний тиск, або застосування для виготовлення діуретиків.

Відповідно до способів і застосувань, визначених вище, переважний варіант здійснення винаходу включає такі захворювання: діабет, особливо неінсулінозалежний цукровий діабет, погіршення толерантності до глюкози, ожиріння і/або метаболічний синдром, переважно неінсулінозалежний цукровий діабет і/або погіршення толерантності до глюкози.

Сполуки формули (I) можуть бути виготовлені способами, наведеними нижче, способами, наведеними у прикладах, або аналогічними способами. Відповідні умови реакцій для кожного реакційного етапу відомі фахівцям.

Початкові матеріали є або такими, що серійно випускаються, або можуть бути отримані способами, аналогічними способам, наведеним нижче, або у прикладах, або способами, відомими у науці.

Для визначення активності сполуки формули I можуть бути проведені такі випробування.

Активність інгібіторів DPP-IV випробують з використанням природної людської DPP-IV, отриманої з пулу людської плазми, або з використанням рекомбінантної людської DPP-IV. Людську цитратну плазму від різних донорів збирають у пул, фільтрують через 0,2-мкм мембрану у стерильних умовах і 1-мл аліквоти заморожують шляхом ударної заморозки і зберігають при -120°C до застосування. У колориметричному аналізі з DPP-IV у якості ферментного джерела використовують від 5 до 10мкл людської плазми, а у флуоресцентному аналізі - 1,0мкл людської плазми у загальному аналітичному об'ємі 100мкл. кДНК послідовності людської DPP-IV, що включає амінокислоти 31-766, обмежену N-закінченням і трансмембранним доменом, клонують у дріжджовий штам *Pichia pastoris*. Людську DPP-IV експресують і виділяють з середовища культури з використанням звичайної колоночної хроматографії, включаючи хроматографію за розміром молекул, а також аніонну і катіонну хроматографію. Чистота отриманого ферментного препарату, визначена за методикою SDS-PAGE з використанням Coomassie blue, складає >95%. У колориметричному аналізі з DPP-IV у якості ферментного джерела використовують 20нг рекомбінантної людської DPP-IV, а у флуоресцентному аналізі - 2нг рекомбінантної людської DPP-IV у загальному об'ємі 100мкл.

У флуорогенному аналізі в якості субстрату використовують Ala-Pro-7-амідо-4-трифторметилкумарин (Calbiochem №125510). Маточний розчин об'ємом 20мМ у 10% DMF/H₂O зберігають при -20°C до застосування.

Для визначення величин IC₅₀ використовують кінцеву концентрацію субстрату 50мкМ. У аналізах для визначення кінетичних параметрів, таких як K_m, V_{max}, K_i, концентрацію субстрату варіюють від 10мкМ до 500мкМ.

У колориметричному аналізі у якості субстрату використовують H-Ala-Pro-pNA .HCl (Bachem L-1115). Маточний розчин об'ємом 10мкМ у 10% МЕОН/H₂O зберігають при -20°C до застосування. Для визначення величин IC₅₀ використовують кінцеву концентрацію субстрату 200мкМ. У аналізах для визначення кінетичних параметрів, таких як K_m, V_{max}, K_i, концентрацію субстрату варіюють від 100мкМ до 2000мкМ. Флуоресценцію визначають у люмінесцентному спектрометрі Perkin Elmer LS 50B при довжині хвилі збудження 400нм і довжині хвилі емісії 505нм безперервно кожні 15 секунд протягом 10-30 хвилин. Початкові константи швидкості розраховують методом лінійної регресії найкращої відповідності. Поглинання pNA (2-(2,4-динітрофеніл)аміноетиламіновий залишок), вивільненого з колориметричного субстрату, визначають за допомогою лічильника Packard SpectraCount при 405нм безперервно кожні 2 хвилини протягом 30-120 хвилин. Початкові константи швидкості розраховують методом лінійної регресії найкращої відповідності.

Аналізи для визначення активності до DPP-IV виконують у 96-чарункових пластинах при 37°C у загальному аналітичному об'ємі 100мкл. Аналітичний буфер складається з 50мМ Tris/HCL, pH 7,8, що містить 0,1мг/мл BSA і 100мМ NaCl. Тестові сполуки розчиняють у 100 % DMSO і розбавляють до бажаної концентрації у 10% DMSO/H₂O. Кінцева концентрація DMSO в аналізі становить 1% (об./об.). При цій концентрації інактивація фермента розчинником DMSO становить <5%. Сполуки використовують з преінкубацією (10 хвилин при 37°C) і без преінкубації з ферментом. Ферментативні реакції починають з введення субстрату і відразу ж здійснюють перемішування.

Величини IC₅₀ тестових сполук розраховують методом нелінійної регресії найкращої відповідності з даних інгібування DPP-IV щонайменше п'ятьма різними концентраціями сполуки. Кінетичні параметри ферментативної реакції розраховують з використанням щонайменше п'яти різних концентрацій субстрату і щонайменше п'яти різних концентрацій тестової сполуки.

Переважні сполуки за цим винаходом показують величини IC₅₀ від 1нМ до 10нМ, більш переважно 1-100нМ, як показано у наведеній нижче таблиці.

Приклад	IC50 [мкМ]
6	0,069
7	0,008
23	0,128
119	0,007
129	0,001
188	0,001

Сполуки формули I і/або їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані у якості лікарських засобів, наприклад, у формі фармацевтичних препаратів для ентерального, парентерального або місцевого застосування. Вони можуть застосовуватися, зокрема, пероральним шляхом, наприклад, у формі таблеток, таблеток із покриттям, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій, ректальним шляхом, наприклад, у формі супозиторіїв, парентеральним шляхом, наприклад, у формі розчинів для ін'єкцій або вливань, або місцевим шляхом, наприклад, у формі мазей, кремів або олій. Пероральне застосування є переважним.

Виробництво фармацевтичних препаратів може здійснюватися способом, відомим будь-якому фахівцеві у фармацевтичній області, шляхом надання описаним сполукам формули I і/або їх фармацевтично прийнятним солям, можливо, у комбінації з іншими терапевтично цінними речовинами, форми галенового препарату разом із придатними нетоксичними інертними терапевтично прийнятними твердими або рідкими носіями і, якщо бажано, традиційними фармацевтичними допоміжними речовинами.

Придатними носіями можуть бути не тільки неорганічні носії, але також і органічні носії. Наприклад, лактоза, кукурудзяний крохмаль або їх похідні, тальк, стеаринова кислота або її солі можуть бути використані у якості носіїв для таблеток, таблеток із покриттям, драже і твердих желатинових капсул. Придатні носії для м'яких желатинових капсул включають, наприклад, рослинні олії, воски, жири і напівтверді і рідкі поліоли (проте, у залежності від природи активного інгредієнта, у випадку м'яких желатинових капсул носії можуть бути не потрібні). Придатні носії для виробництва розчинів і сиропів включають, наприклад, воду, поліоли, сахарозу, інвертний цукор тощо. Придатні носії для виготовлення розчинів для ін'єкцій включають, наприклад, воду, спирти, поліоли, гліцерин і рослинні олії. Придатні носії для супозиторіїв включають, наприклад, природні або отверджені олії, воски, жири і напіврідкі або рідкі поліоли. Придатні носії для виготовлення препаратів для місцевого застосування включають гліцериди, напівсинтетичні і синтетичні гліцериди, гідрогенізовані олії, рідкі воски, рідкі парафіни, рідкі жирні спирти, стероли, поліетиленгліколи і похідні целюлози.

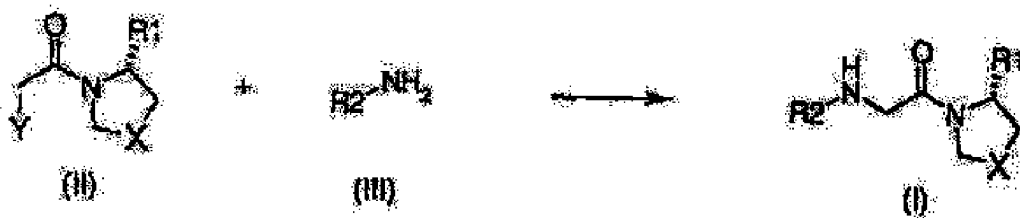
Традиційні стабілізатори, консерватори, зволожуючі і емульгуючі засоби, засоби для покращення консистенції, ароматизатори, солі для регулювання осмотичного тиску, буферні засоби, солюбілізатори, барвники та маскуючі засоби і антиоксиданти розглядаються як фармацевтичні допоміжні речовини.

Дозировка сполук формули I може змінюватися у широких межах у залежності від захворювання, що підлягає лікуванню, віку і індивідуального стану пацієнта і способу застосування, і буде, звичайно, пристосована до індивідуальних потреб у кожному конкретному випадку. Для дорослих пацієнтів придатною вважається щоденна доза від ~1 до ~1000 мг, переважно від ~1 до ~100мг. У залежності від тяжкості захворювання і точних фармакокінетичних параметрів, сполука може застосовуватися на основі одного або декілька щоденних прийомів, наприклад, від 1 до 3 щоденних прийомів.

Фармацевтичні препарати переважно містять ~1-500, переважно 1-100мг, сполуки формули I.

Наступні Приклади наведені для більш детальної ілюстрації цього винаходу і ні в якій мірі не обмежують область винаходу.

Загальні способи



X=CH₂, R₁=CN, Y=Cl: IIA

X=CH₂, R₁=CN, Y=Br: IIB

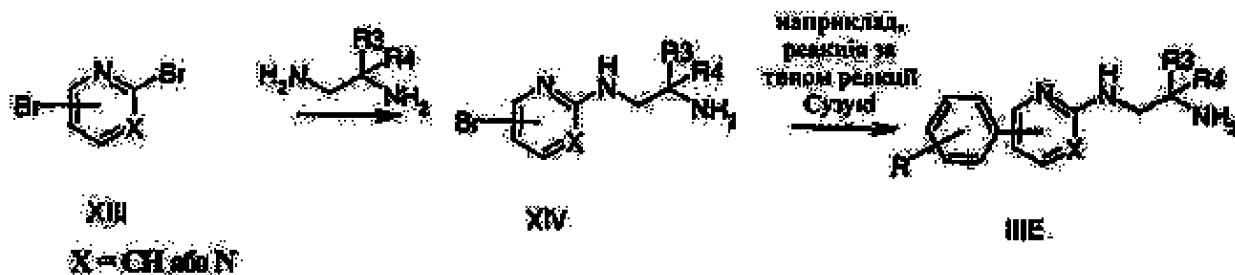
X=CH₂, R₁=H, Y=Br: IIIC

Сполуки формули (I) можуть бути отримані способами, наведеними нижче, способами, описаними у прикладах, або аналогічними способами. 'Галоаміди (II) отримували з (S)-проліпаміду за допомогою процедур, аналогічних описаним у WO 98/19998. Початкові аміни загальної формули (III) серійно випускаються або можуть бути отримані способами, описаними у літературі, або способами, наведеними нижче і у розділі прикладів (наприклад, IIIA-IIIТ). Загалом, 'галоамід II обробляють 1-5екв. аміну III, можливо, у присутності додаткової основи, такої як третинний амін, карбонат або гідроксид, при температурі від -78 ° до 70° у інертному розчиннику, такому як THF або DMF, протягом 0,1-7 діб, і отриманий продукт I виділяють стандартними способами виділення. Як варіант, може бути отримана сіль з кислотою з використанням способів, відомих фахівцям. Сполуки, в яких X=S, можуть бути отримані або аналогічними способами, або способами, відомими

фахівцям.

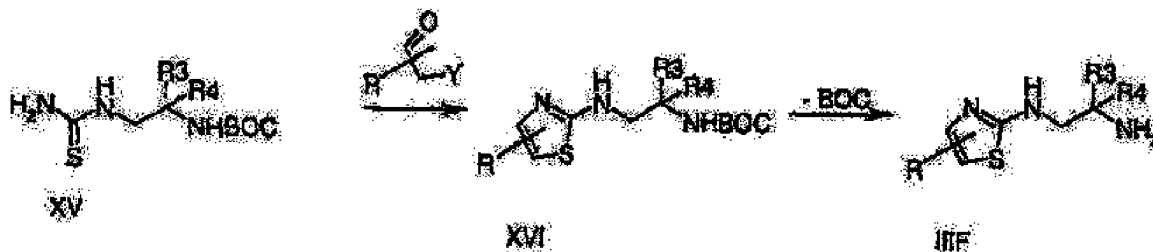
Сполуки формули (I), в яких X являє собою C(R⁸,R⁹), а R⁸, R⁹ незалежно один від одного являють собою нижчий алкіл, можуть бути отримані з придатних захищених аналогів глутамінової кислоти шляхом алкілювання і наступної циклізації у похідні проліну. У свою чергу, вони можуть бути перетворені на α -галоаміди II способом, аналогічним описаному для (S)-проліпаміду. Для отримання сполук формули (I), в яких R² являє собою -C(R³,R⁴)-CH₂-NH-R⁶, може бути потрібний синтез відповідних попередників амінів IIIЕ, IIIF, IIIN, IIIO і IIIP. Отримання цих попередників амінів описано у загальних схемах, наведених нижче:

Схема 1:



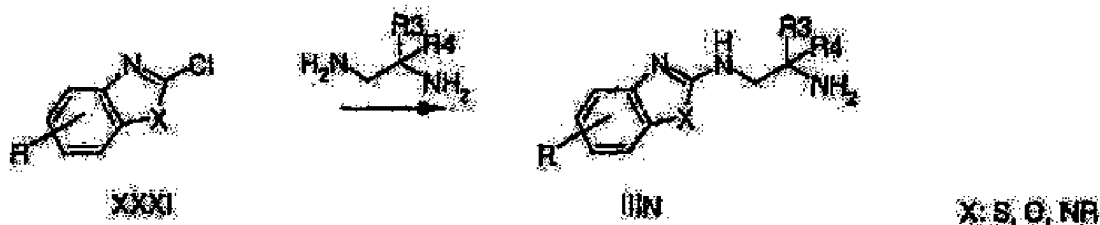
Похідні амінів IIIE можуть бути отримані реакцією похідного дибром-піридину або піримідину XIII з відповідним 1,2-діаміноетаном з утворенням XIV. Після цього може бути отримана сполука IIIE реакцією XIV з відповідним фенільним або гетероарильним похідним, за типом реакції Сузукі.

Схема 2:



Похідні амінів IIIF можуть бути отримані реакцією (2-аміно-етил)-тіосечовини XV, можливо, захищеної, з α -гало-карбонільною сполукою з утворенням відповідного N1-тіазол-2-іл-етан-1,2-діаміну XVI. Нарешті, після депротекції отримують IIIF. Початкова тіосечовина XV є відомою сполукою [R₃=R₄=H: CAS 331779-96-5] або може бути отримана аналогічним способом з відповідного діаміну і бензоїл-ізотіоціанату.

Схема 3:



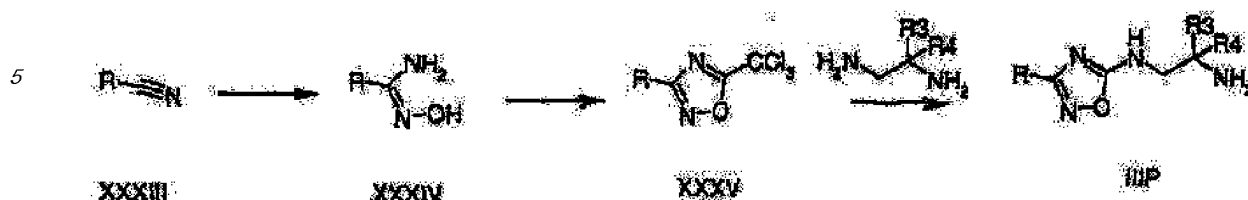
Похідні амінів IIIN можуть бути отримані обробкою хлор-бензотіазолу, -бензоксазолу або -імідазолу XXXI відповідним 1,2-діаміноетаном.

Схема 4:



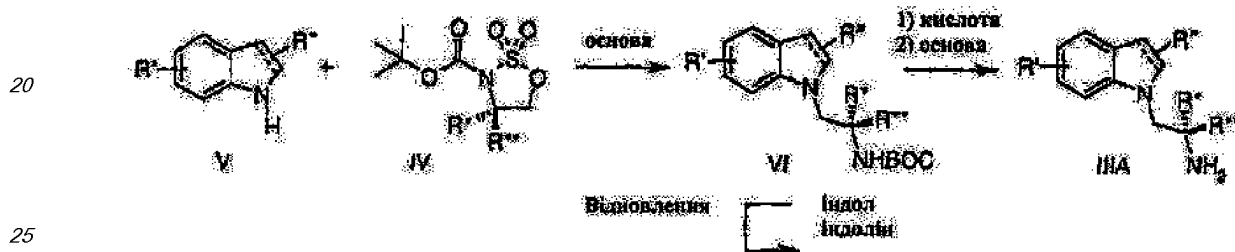
Похідні амінів IIIO можуть бути отримані обробкою 2-хлор-1,3,4-оксадіазолів XXXII відповідними 1,2-діаміноетанами. Початкові [1,3,4]оксадіазоли є відомими сполуками або можуть бути отримані за допомогою процедур, описаних в літературі (наприклад, Singh, H. et al. Ind. J. Chem., 1983, 22, 1177-1178 і Golfier, M. J. Heterocycl. Chem., 1973, 10, 989).

Схема 5:



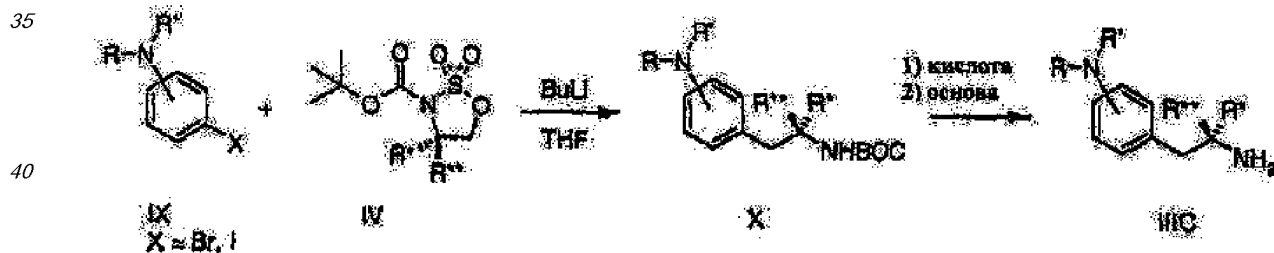
10 Похідні амінів III P можуть бути отримані з похідних нітрилу XXXIII перетворенням на відповідні гідрокси-амідини XXXIV і наступною циклізацією у присутності трихлороцтового ангідриду і трихлороцтової кислоти у [1,2,4]оксадіазоли XXXV, які обробляють відповідним 1,2-діаміноетаном. Для отримання сполук формули (I), де R^2 являє собою $-C(R^3, R^4)-(CH_2)_n-R^5$, може бути потрібний синтез відповідних попередників амінів IIIA, IIIC, IIID, IIIG, IIIN, IIIL, IIIM, IIQ, IIIR, IIIS і IIIT. Отримання цих похідних амінів описане у загальних схемах нижче:

Схема 6:



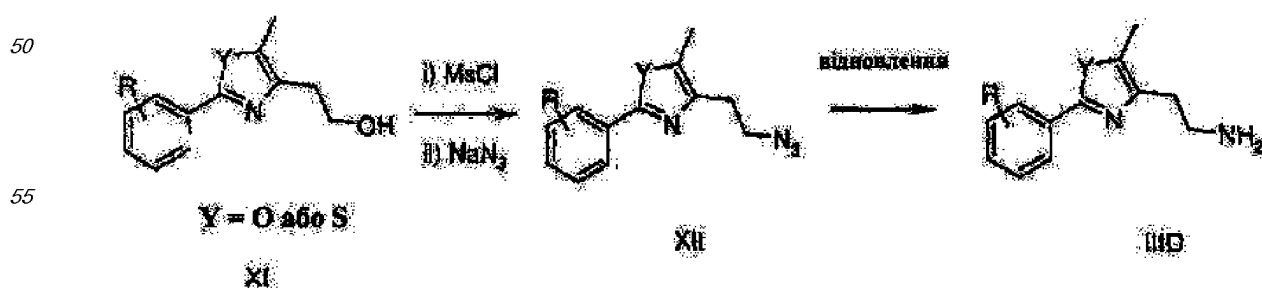
25 Похідні амінів IIIA можуть бути отримані шляхом реакції похідних індолу V з сульфамідатом IV з отриманням напівпродуктів VI, які можуть бути потім піддані депротекції. Напівпродукти VI можуть бути (необов'язково) відновлені перед проведенням етапу депротекції. Сульфамідати, представлені загальною формулою IV, можуть бути отримані з відповідним чином заміщеної γ -амінокислоти. Цей початковий матеріал відновлюють способами, описаними в літературі, з отриманням відповідного 2-аміноспирту. Напівпродукт, отриманий таким чином, перетворюють на N-BOC-захищене похідне стандартними способами. Подальшою обробкою $SOCl_2$ /імідазолом і наступним окисдуванням NaO_4 /RuO₂ отримують бажаний сульфамідат IV.

Схема 7:



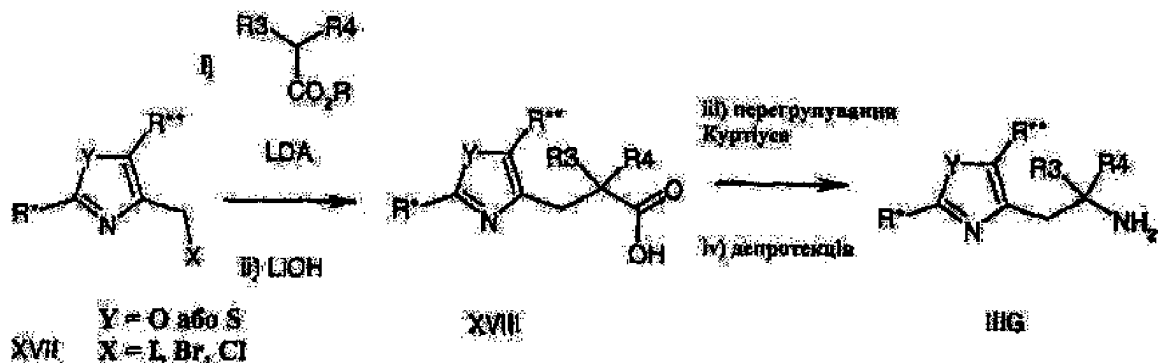
40 Похідні амінів IIIC можуть бути отримані з заміщених ароматичних бромідів або йодидів IX, які обробляють сполукою літію і потім сульфамідатом IV з отриманням BOC-захищених напівпродуктів X. Тоді їх піддають депротекції з використанням способів, описаних в літературі (Greene, T. W. et. al. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991).

Схема 8:



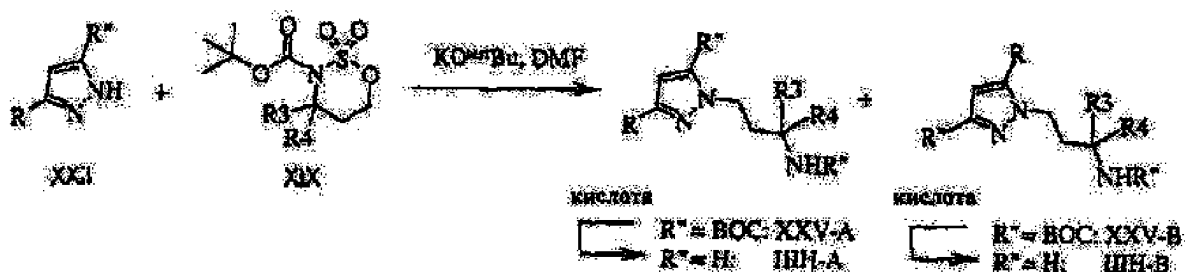
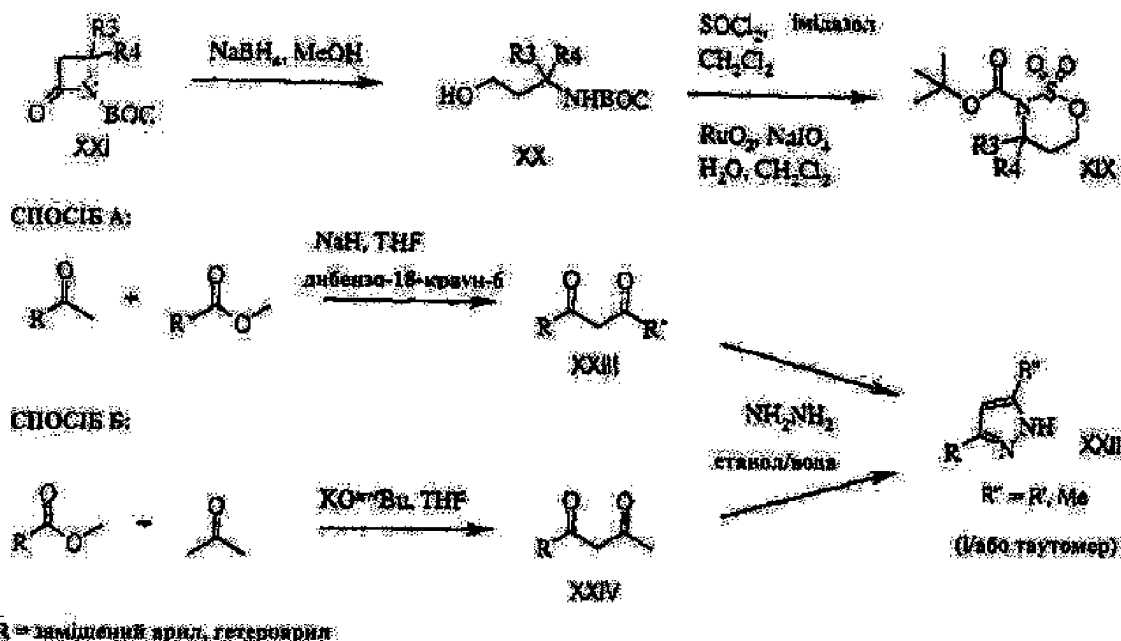
60 Похідні амінів IIID можуть бути отримані перетворенням похідних етанолу XI на похідні азиду XII і наступним відновленням. Початкові похідні етанолу є відомими сполуками або отриманими з амідів або тіоамідів за допомогою процедур, аналогічних описаним в літературі (WO 00/08002 або Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054).

Схема 9:



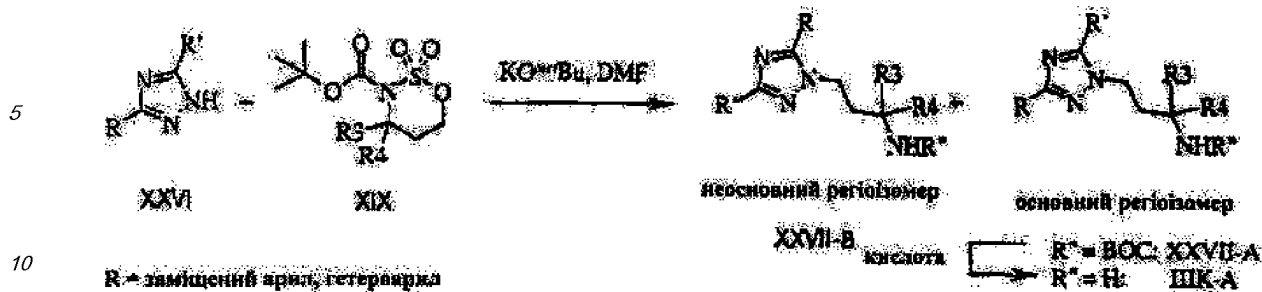
Похідні амінів III G можуть бути отримані, починаючи з відповідних заміщених похідних галометил-оксазолу або тіазолу XVII. Алкілюванням ефіру і наступною сапоніфікацією отримують кислотні напівпродукти XVIII. Їх піддають перегрупуванню Куртіуса. Кінцевий етап депротекції забезпечує утворення амінів III G. Початкові матеріали XVII є відомими сполуками або отриманими за допомогою процедур, аналогічних описаним в літературі (WO 01/19805A1, US 545531, Chem. Pharm. BuH.1911,19, 2050-2057 і У. Med. Chem. 1972,15,419-420).

Схема 10:



Похідні амінів III H-A і III H-B можуть бути отримані реакцією похідних піразолу XXII з сульфамідними реагентами XIX і наступною депротекцією напівпродуктів XXV-A і XXV-B. Для синтезу досі невідомих 6-ланкових сульфамідних реагентів XIX BOC-захисений 3-амінопропан-1-ол XX (наприклад, отриманий шляхом відновлення з азетидинону XXI) циклізують з SOCl₂ у присутності імідазолу. Ці напівпродукти звичайно не виділяють, а оксидують у BOC-захисені похідні сульфонові кислоти XIX. Як і 5-ланкові сульфамідати IV, ці сполуки являють собою багатофункціональні алкілюючі засоби, які легко вступають у реакції з різноманітними нуклеофільними сполуками на основі азоту і вуглецю. Похідні піразолу XXII, які використовуються у синтезі, є такими, що серійно випускаються, або можуть бути отримані способами А або В, описаними в літературі, з використанням 1,3-дикетонів XXIII і XXIV у якості напівпродуктів синтезу (наприклад, Ali et al., Pak. J. Sci. Ind. Res. 1993, 36 (12), 502).

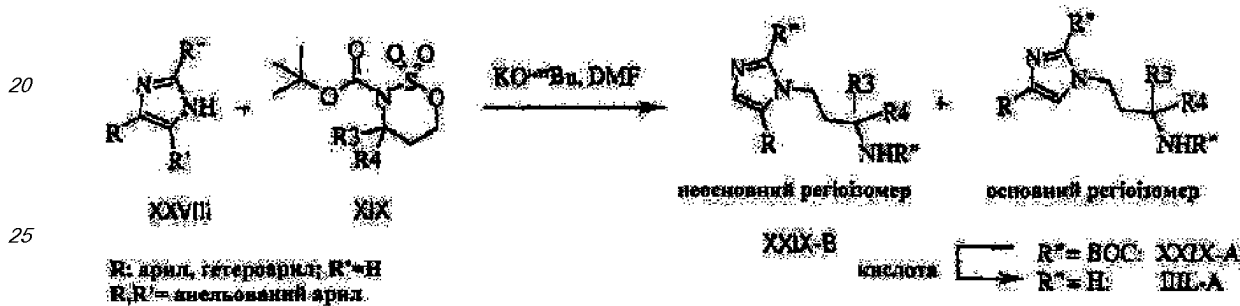
Схема 11:



Похідні амінів IIIK-A (і IIIK-B) можуть бути отримані реакцією похідних [1,2,4]триазолу XXVI з сульфамідатними реагентами XIX і наступною депротекцією напівпродуктів XXVII-A (і XXVII-B). [1,2,4]триазили XXVI, які використовуються у синтезі, є такими, що серійно випускаються, описані в літературі або були

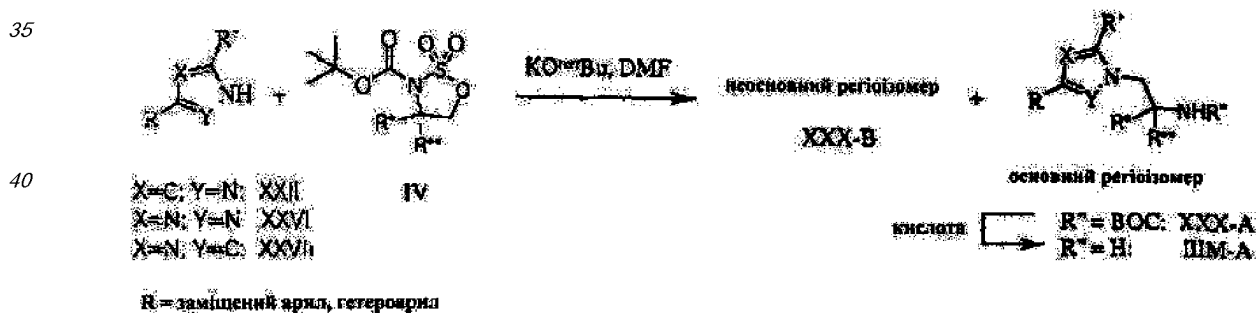
15 отримані за допомогою процедур, аналогічних описаним у літературі (наприклад, Francis et al., Tetrahedron Lett. 1987, 28 (43), 5133).

Схема 12:



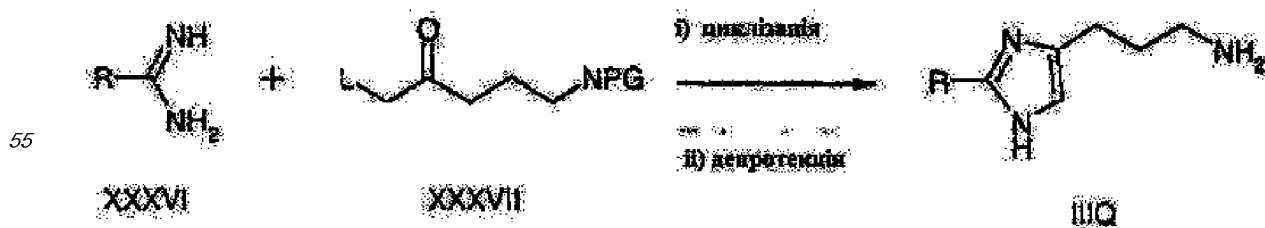
Похідні амінів IIIL-A (і IIIL-B) можуть бути отримані реакцією похідних імідазолу XXVII з сульфамідатними реагентами XIX і наступною депротекцією напівпродуктів XXIX-A (і XXIX-B). Імідазоли XXVI, які використовуються у синтезі, є такими, що серійно випускаються, описані в літературі або були отримані за допомогою процедур, аналогічних описаним у літературі (наприклад, Heterocycles 1994, 39(1), 139).

Схема 13:



Похідні амінів IIIM-A (і IIIM-B) можуть бути отримані реакцією похідних піразолу XXII, похідних [1,2,4]триазолу XXVI і похідних імідазолу XXVII з сульфамідатними реагентами IV і наступною депротекцією напівпродуктів XXX-A (і XXX-B). Початкові піразоли XXII, [1,2,4]триазили XXVI і імідазоли XXVIII є такими, що серійно випускаються, описані в літературі або були отримані, як описано у попередніх прикладах.

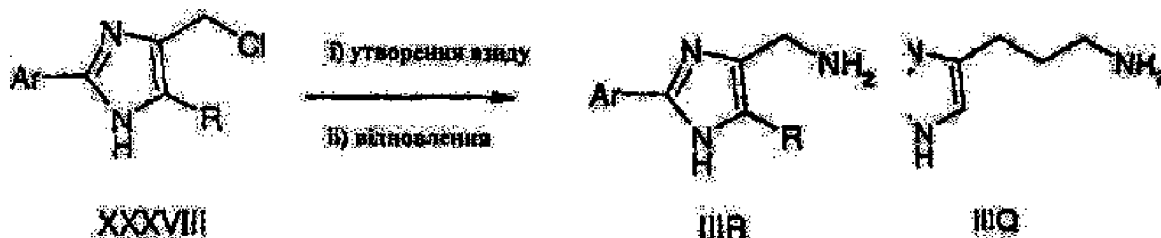
Схема 14:



L = група, що відщеплюється PG = захисна група

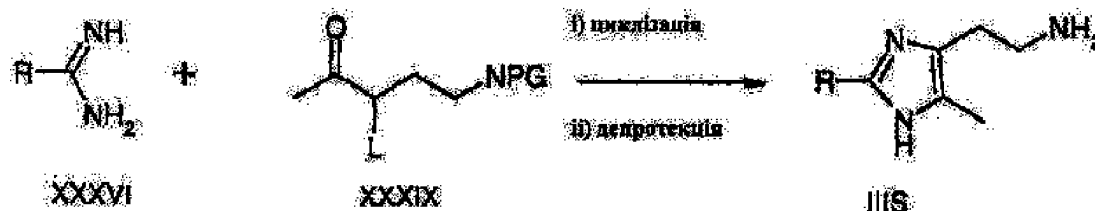
Похідні амінів IIIQ можуть бути отримані циклізацією похідних амідинів XXXVI з N-захисними похідними 4-оксо-пентиламінів XXXVII, активованими у первинному 5-положенні. Амідини XXXVI є описаними у літературі або легко можуть бути отримані з відповідних похідних нітрилу з використанням стандартних способів, наприклад, реакції Піннера. N-захисні 4-оксо-пентиламіни XXXVII описані в літературі (Schunack, W. et al. Z. Naturforschung 1987, 42B, 238-242).

Схема 15:



Похідні амінів IIIR можуть бути отримані з імідазолів XXXVIII шляхом утворення азиду і відновлення. Імідазоли XXXVIII є такими, що серійно випускаються, або можуть бути отримані за допомогою процедур, аналогічних описаним в літературі (WO 96/10018).

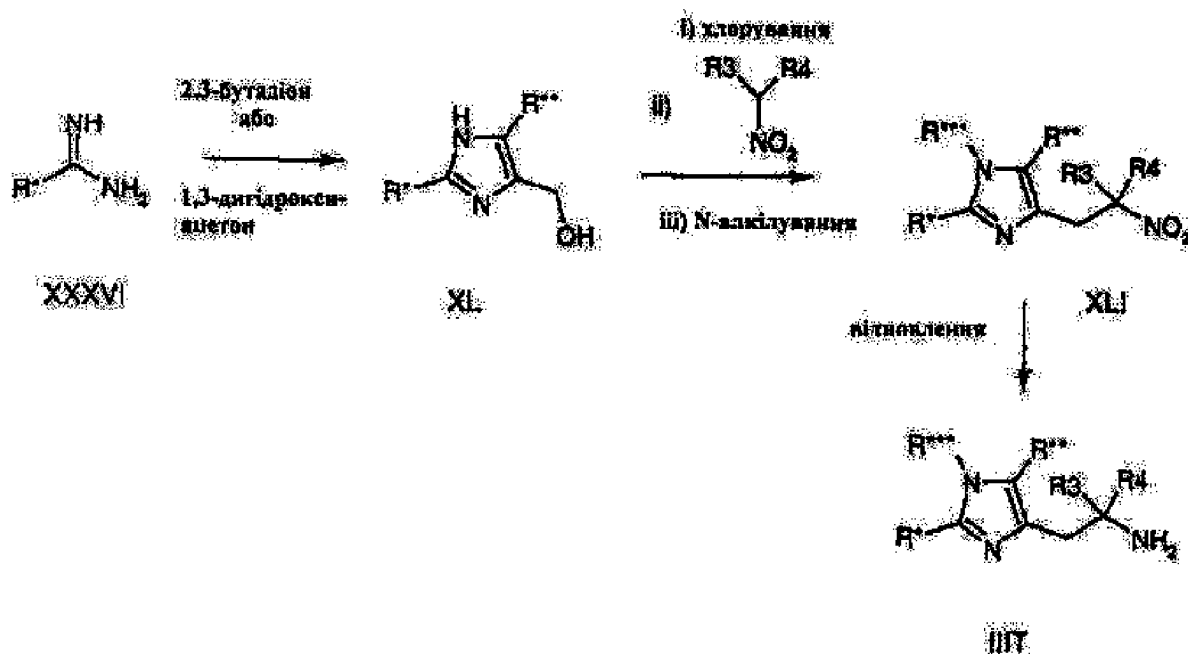
Схема 16:



L = група, що відщеплюється PG = захисна група

Похідні амінів IIIS можуть бути отримані циклізацією похідних амідинів XXXVI з N-захисними похідними 4-оксо-пентиламінів XXXIX, активованими у 3-положенні. Амідини XXXVI є описаними у літературі або легко можуть бути отримані з відповідних похідних нітрилу з використанням стандартних способів, наприклад, реакції Піннера. N-захиснені 4-оксо-пентиламіни XXXIX описані в літературі (Schunack, W. et al. Z. Naturforschung 1987, 42B, 238-242).

Схема 17:

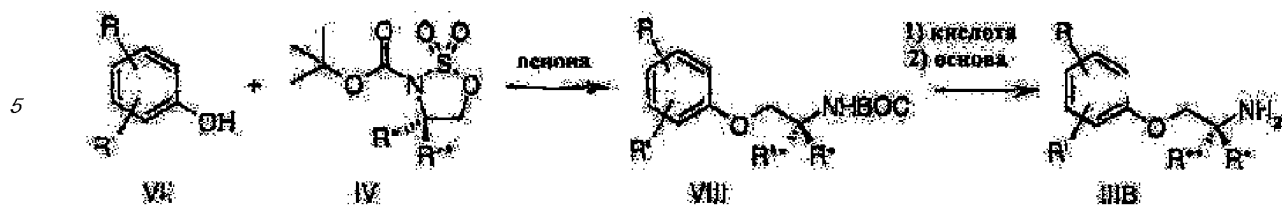


Похідні амінів IIIT можуть бути отримані з імідазолів XL шляхом хлорування, реакції з аліфатичними нітросполуками в основних умовах (як описано, наприклад, у Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 219-225) і наступного відновлення проміжних нітро-продуктів XLI. Перед кінцевим відновленням у похідні амінів IIIT можливе проведення етапу N-алкілювання.

Імідазоли XL є відомими сполуками або можуть бути отримані з амідинів XXXVI реакцією з 2,3-бутадіоном або 1,3-дигідрокси-ацетоном, як описано в літературі (WO 96/10018 або у DE2528640).

Для отримання сполук формули (1), в яких R^2 являє собою $-C(R^3, R^4)-CH_2-O-R^7$, може бути потрібний синтез відповідних попередників амінів IIIB. Отримання цих похідних амінів показано на загальній схемі, наведеній нижче:

Схема 18:



10 Похідні амінів IIIb можуть бути отримані реакцією похідних фенолу VII з сульфамідом IV з отриманням напівпродуктів VIII, які можуть бути потім піддані депротекції.

Приклади

Скорочення:

15 BuLi = бутиллітій, BOC = трет-бутоксикарбоніл, THF = тетрагідрофуран, DIPEA = діізопропілетиламін (основа Хуніга), LAH = алюмогідрид літію, TFA = трифтороцтова кислота, RT = кімнатна температура, MS = мас-спектрометрія, ЯМР = спектроскопія ядерного магнітного резонансу, ISP = іонне розпилення (позитивний іон), відповідає ESI (електророзпилення, позитивний іон), TLC = тонкошарова хроматографія, MsCl = метансульфонілхлорид, Red. = відновлення, TMS = тетраметилсилан, EI = електронна іонізація.

Загальні коментарі:

20 ¹H-ЯМР-спектри вимірювали при 250 або 300MHz у розчиннику, вказаному у розділі прикладів. Хімічні зсуви наведені у млн.⁻¹ відносно TMS. Коментар (+Ротамер) вказує на присутність другого, менш інтенсивного сигналу у спектрі, що може бути віднесений до ротамера. Мас-спектри були отримані за допомогою способу іонізації, вказаного у розділі прикладів.

Приклад 1)

25 (2S)-1-(((1R/S)-1,2,3,4-Тетрагідро-нафтален-1-іламіно)-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

30 Рацемічний 1-аміно-1,2,3,4-тетрагідронафтален (330мг) розчинили у безводному THF (6мл) в атмосфері аргону. По краплях додали розчин IIA (130мг), розчиненого у 6мл THF, протягом 5 годин при RT і суміш залишили при перемішуванні ще на 20 годин. Отриману суспензію розбавили етилацетатом і промили насиченим розчином NaHCO₃ і сольовим розчином. Органічний шар відокремили, висушили на Na₂SO₄, профільтрували і випарили. Залишок очистили флеш-хроматографією (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95:5:0,5) і відповідні фракції об'єднали і випарили з отриманням бажаного продукту, що містив суміш двох діастереомерів (166мг), у вигляді масла.

MS (ISP): 284,2 (MH⁺).

35 ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,53 (широкий s, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,83 (m, 2H), 1,95-2,35 (m, 4H), 2,71 (m, 1H), 2,82 (m, 1H) m 3,42 m, 1H), 3,46 (s, 3H), 3,59 (m, 1H), 3,81 (m, 1H), 4,79 (m, 1H), 7,10 (m, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,44 (m, 1H).

Приклад 2)

(2S)-1-(((2R/S)-6-Метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-2-іламіно)-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил, гідрохлорид

Етап A]: 2-аміно-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідронафтален

40 6-Метокси-3,4-дигідро-2(1H)-нафталенон-оксим (1,0г), отриманий з 6-метокси-2-тетралону, згідно з Qizhuang, Y. et al. J. Med. Chem. 1989, 32, 478-486, суспендували у етанолі/воді 1:1 і порціями додали нікелево-алюмінієвий сплав (1,58г). Розчин гідроксиду натрію (32%, 5,8мл) додали по краплях за 5 хвилин при інтенсивному перемішуванні; при цьому спостерігався слабкий нагрів суміші. Суспензію сильно перемішували і аналізували TLC. Весь початковий матеріал було вичерпано через 60 хвилин. Суспензію профільтрували крізь Dicalite і фільтрат екстрагували CH₂Cl₂. Органічний шар промили сольовим розчином, висушили і випарили. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією (силікагелева колонка 3x15см) при елюванні CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 95: 5: 0,5 і CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:5:10,5. Продукт отримали у вигляді темно-зеленого масла (660мг).

MS (ISP): 178,1 (MH⁺), 161,3 ([MH-NH₃]⁺).

50 ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,48 (широкий s, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,54 (dd, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,96 (dd, 1H), 3,17 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 6,61 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H).

Етап B]:

(2S)-1-(((2R/S)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідро-нафтален-2-іламіно)-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил, гідрохлорид

55 Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 1 з рацемічного 2-аміно-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідронафталену (357мг) і IIA (116мг). Вихід: 156мг. Цю сполуку розчинили у THF/діетиловому ефірі 1:3 (10мл) і обробили 2,2M HCl у етилацетаті (1мл). Отриману тверду речовину виділили фільтрацією і висушили під вакуумом. Вихід: 138мг; суміш двох діастереомерів.

MS (ISP): 314,4 (MH⁺).

60 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,73 (m, 1H), 2,05 (m, 2H), 2,20 (m, 3H), 2,70 (m, 1H), 2,88 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,50 (q, 1H), 3,69 (m, 1H), 3,71 (s, 3H), 4,17 (m, 2H), 4,87 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,73 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 9,18 (широкий s, 2H).

Приклад 3)

(2S)-1-(((2R/S)-1,2,3,4-Тетрагідро-нафтален-1-іламіно)-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Етап A]: 2-Аміно-1,2,3,4-тетрагідронафтален

65 Рацемічний 2-аміно-1,2,3,4-тетрагідронафтален отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 2,

етап А, з $\leq$ -тетралон-оксиму (CAS 3349-65-3).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,48 (широкий s, 2H), 1,60 (m, 1H), 2,01 (m, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,87 (m, 2H), 3,00 (dd, 1H), 3,19 (m, 1H), 7,10 (m, 4H).

Етап В]: (2S)-1-[[[(2R/S)-1,2,3,4-Тетрагідро-нафтален-2-іламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

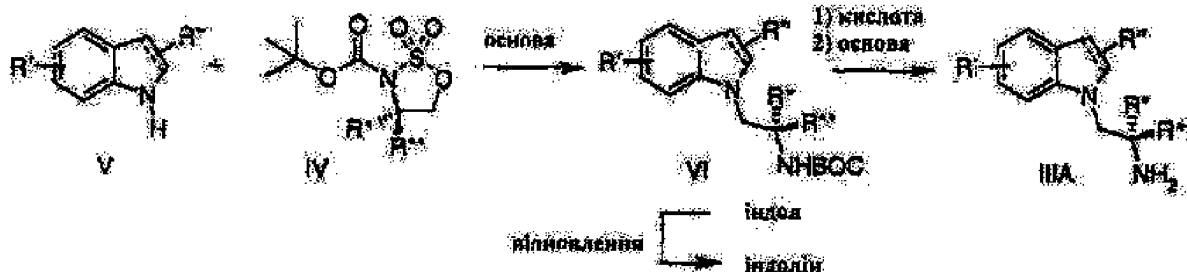
Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 1, з рацемічного 2-аміно-1,2,3,4-тетрагідронафталену (153мг) і ІІВ (75мг). Вихід: 83мг, суміш двох діастереомерів.

MS (ISP): 284,2 (MH^+).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,66 (m, 1H), 1,87 (широкий s, 1H), 2,00-2,40 (m, 5H), 2,67 (m, 1H), 2,75-3,05 (m, 5H), 3,46 (m, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 7,10 (m, 4H).

Приклад 4)

(2S)-1-[[[(1S)-2-(5-Метокси-2-метил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну IIIA за загальною схемою, наведеною вище. На початковому етапі похідне індолу або індоліну V обробляють придатною основою, такою як NaH або трет-бутилат калію у інертному розчиннику, такому як THF або DMF, або у подібному розчиннику, а тоді сульфамідом IV з отриманням напівпродукту VI. Сульфамідати, представлені загальною формулою IV, можуть бути отримані з відповідним чином заміщеної γ -амінокислоти. Цей початковий матеріал відновлюють способами, відомими у літературі, з отриманням відповідного 2-аміно-спирту. Отриманий таким чином напівпродукт перетворюють на N-BOC-захищене похідне стандартними способами. Додатковою обробкою SOCl_2 /імідазолом і наступним окисдуванням $\text{NaO}_4/\text{RuO}_2$ отримують бажаний сульфамідат IV.

На цій стадії може бути проведено (необов'язково) відновлення індолного ядра у відповідний індолін з використанням NaCNBH_3 або подібного відновлюючого засобу. Тоді BOC-захищений напівпродукт VI піддають депротекції з використанням способів, описаних у літературі (Greene, T. W. et. al. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991), наприклад, з використанням TFA/ CH_2Cl_2 або HCl, а амін IIIA вивільняють з його солі шляхом обробки основою.

Етап А]: (S)-[2-(5-метокси-2-метил-індол-1-іл)-1-метил-етил]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

5-Метокси-2-метиліндол (806мг) розчинили у DMF (25мл) і охолодили до 0°C у льодяній бані. Трет-бутилат калію (1M у THF, 6мл) додали за 15 хвилин і отриману суміш залишили при перемішуванні ще на 30 хвилин. (S)-4-Метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір IV (1,42г) додали однією порцією і продовжували перемішування при RT, доки аналіз TLC не показав повну витрату початкового матеріалу. Реакційну суміш розділили між діетиловим ефіром і насиченим розчином NH_4Cl і органічний шар відокремили, промили насиченим розчином NH_4Cl і сольовим розчином, висушили на Na_2SO_4 , профільтрували і випарили під вакуумом. Залишок очистили флеш-хроматографією (CH_2Cl_2). Відповідні фракції об'єднали і випарили з отриманням продукту у вигляді брудно-білої твердої речовини (1,42г).

MS (ISP): 341,3 (MNa^+), 319,4 (MH^+).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,08 (d, 3H), 1,41 (s, 9H): 2,43 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,88 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 2,22 (широкий m, 1H), 4,44 (широкий s, 1H), 6,17 (s, 1H), 6,79 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,26 (m, 1H), (+ Ротамер).

Етап В]: (S)-2-(5-метокси-2-метил-індол-1-іл)-1-метил-етиламін

Продукт, отриманий у прикладі 4, етап А] (796мг), обробляли TFA/ CH_2Cl_2 1:3 (25мл) при 0°C протягом 4 годин і тоді при RT протягом 1 години при перемішуванні магнітною мішалкою. Суміш концентрували під вакуумом і залишок увібрали етилацетатом. Органічний шар двічі промили насиченим NaHCO_3 і тоді сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4) і концентрували. Залишок очистили флеш-хроматографією з використанням CH_2Cl_2 /MeOH/ NH_4OH 95:5:0,5 у якості елюенту. Фракції, що містили чистий продукт, об'єднали і випарили з отриманням бажаної сполуки (427мг) у вигляді жовтого масла.

MS (ISP): 219,3 (MH^+), 202,2 ($[\text{MH}-\text{NH}_3]^+$).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,13 (d, 3H), 1,15 (широкий s, 2H), 2,43 (s, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,87 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 7,00 (d, 1H), 7,18 (d, 1H).

Етап С]:

(2S)-1-[[[(1S)-2-(5-метокси-2-метил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид
 γ -Бромамід ІІВ (50мг) обробили (S)-2-(5-Метокси-2-метил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіном (151мг) за методикою прикладу 1. Вільний амін, отриманий таким чином (66мг), перетворили на гідрохлорид, як описано у прикладі 2.

MS (ISP): 377,3 (MNa^+), 355,3 (MH^+).

(2S)-1-([2-(5-бром-2,3-дигідро-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували з 5-бром-2,3-дигідроіндолу, 2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру за методикою прикладу 5, етапи А]-С]. Гідрохлорид вказаної сполуки отримували за методикою прикладу 2.

MS (ISP): 399,3 (MNa⁺), 377,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 2,05 (m, 2H), 2,17 (m, 2H); 2,94 (t, 2H), 3,16 (m, 2H), 3,38 (m, 5H), 3,60 (m, 1H), 4,00-4,30 (m, 5H), 4,85 (t, 1H), 6,55 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,21 (s, 1H), 9,10 (широкий s, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 11)

(2S)-1-([[(1S)-2-(7-аза-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували з 7-азаіндолу, (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIB за методикою прикладу 5, етапи А]-С].

MS (ISP): 334,3 (MNa⁺), 312,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 0,93 (d, 3H), 1,97 (m, 2H), ~2,0 (дуже широкий s, 1H), 2,08 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 3H), 3,49 (m, 1H), 4,14 (dd, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,69 (t, 1H), 6,46 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,23 (d, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 12)

(2S)-1-([[(1S)-2-(2-аза-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил .

Цю сполуку отримували з 2-азаіндолу (індазолу), (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIB за методикою прикладу 5, етапи А]-С].

MS (ISP): 334,3 (MNa⁺), 312,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 0,95 (d, 3H), 1,95 (m, 2H), ~2,0 (дуже широкий s, 1H), 2,08 (m, 2H), 3,12 (m, 1H), 3,20-3,40 (m, 3H), 3,45 (m, 1H), 4,27 (dd, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,68 (t, 1H), 7,12 (t, 1H), 7,37 (t, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,07 (s, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 13)

(2S)-1-([[(1S)-1-Метил-2-(5-феніл-2,3-дигідро-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували з 5-феніл-2,3-дигідроіндолу (синтезованого з 5-броміндолу згідно з WO 95/01976), (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA за методикою прикладу 4, етапи А]-С].

MS (ISP): 389,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,13 (d, 3H), 1,70 (широкий s, 1H), 2,10-2,35 (m, 4H), 2,89 (m, 1H), 3,06 (m, 3H), 3,17 (dd, 1H), 3,27 (q, 1H), 3,35-3,70 (m, 5H), 4,76 (m, 1H), 6,56 (d, 1H), 7,20-7,40 (m, 5H), 7,51 (d, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 14)

(2S)-1-([[(1S)-2-(5-ціано-2-метил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували з 5-ціано-2-метил-індолу (синтезованого за методикою, аналогічною описаній у Aggarwal, A. et. al. Synth. Commun. 1993, 23, 1101-1110, з 5-бром-2-метиліндолу), (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA за методикою прикладу 5, етапи А]-С], з тою зміною, що для отримання задовільного виходу необхідний час відновлення на етапі С] склав 72 години.

MS (ISP): 350,4 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,15 (d, 3H), 1,60 (широкий s, 1H), 1,95-2,30 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,82 (d, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,01 (d, 1H), 3,05-3,25 (m, 2H), 4,02 (m, 2H), 4,63 (m, 1H), 6,35 (s, 1H), 7,36 (m, 2H), 7,84 (s, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 15)

(2S)-1-([[(1S)-1-Метил-2-(2-феніл-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували з 2-феніліндолу, (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA за методикою прикладу 5, етапи А]-С].

MS (ISP): 387,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 0,69 (d, 3H), 1,93 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 2,80 (m, 1H), 2,91 (d, 1H), 3,02 (m, 1H), 3,05 (d, 1H), 3,31 (m, 1H), 4,06 (dd, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,61 (dd, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,05 (t, 1H), 7,16 (t, 1H), 7,40-7,62 (m, 7H). (+ Ротамер).

Приклад 16)

(2S)-1-([[(1S)-2-Карбазол-9-іл-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували з карбазолу, (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA за методикою прикладу 5, етапи А]-С] у формі вільної основи.

MS (ISP): 361,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 0,98 (d, 3H), 1,90 (m, 2H), 2,06 (m, 2H), 3,21 (m, 2H), 3,30-3,5 (m, 4H), 4,23 (dd, 1H), 4,39 (dd, 1H), 4,63 (dd, 1H), 7,19 (t, 2H), 7,44 (t, 2H), 7,63 (d, 2H), 8,14 (d, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 17)

(2S)-1-([[(1S)-2-(6-Бром-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували з 6-бром-індолу, (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA за методикою прикладу 5, етапи А]-С] у формі вільної основи.

MS (ISP): 411,3 (MNa⁺), 389,1 (MH⁺)

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 0,94 (d, 3H), 1,85-2,15 (m, 5H), 3,02 (m, 1H), 3,20-3, 40 (m, 4H), 3,43 (m, 1H),

4,04 (dd, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,67 (t, 1H), 6,45 (d, 1H), 7,12 (dd, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,77 (s, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 18)

(2S)-1-[[[(1S)-1-Метил-2-(7-метил-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил]-тролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували з 7-метил-індолу, (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і ІІА за методикою прикладу 5, етапи А)-С) у формі вільної основи.

MS (ISP): 347,4 (MNa⁺), 325,4 (MH⁺)

¹H-NMR (DMSO-d₆): 0,94 (d, 3H), 1,85-2,10 (m, 5H); 2,67 (s, 3H), 2,96 (m, 1H); 3,10-3,23 (m, 3H), 3,38 (m, 1H), 4,15 (dd, 1H), 4,32 (dd, 1H), 4,66 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,86 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,36 (d, 1H). (+ Rotamer).

Приклад 19)

(2S)-1-[[[(1S)-2-(7-бром-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил}піролігтин-7-карбонітрил

Цю сполуку отримували з 7-бром-індолу, (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і ІІА за методикою прикладу 5, етапи А)-С) у формі вільної основи.

MS (ISP): 411,3 (MNa^+), 389,1 (MH^+)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆): 0.94 (d, 3H), 1.85-2.10 (m, 5H), 3.00-3.30 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.57 (d, 1H). (+Rotamer).

Приклад 20)

(2S)-1-([2-(4-Хлор-індол-1-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували з 4-хлор-індолу, 2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідин-3-карбонової кислоти і трет-бутилового ефіру I IIa за методикою прикладу 5, етапи A)-C) у формі вільної основи.

MS (ISP): 331,3 (MH^+)

¹H-NMR (CDCl₃): ~1,70 (широкий s, 1H), 2,00-2,30 (m, 4H), 3,05-3,70 (m, 6H), 4,26 (t, 2H), 4,66 (m, 1H), 6,61 (d, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,22 (d, 1H), 7,27 (m, 1H).

Приклад 21)

(2S)-1-{2-(5-Метокси-2-метил-індол-1-іл)-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували з 5-метокси-2-метил-індолу, 2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і ІІА за методикою прикладу 5, етапи А)-С) у формі вільної основи.

MS (ISP): 363,3 (MNa⁺), 341,4 (MH⁺).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,60 (широкий s, 1H), 2,00-2,30 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,99 (t, 2H), 3,07- 3,40 (m, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,18 (t, 2H), 4,68 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,89 (d, 1H); 7,18 (d, 1H).

Приклад 22)

(2S)-1-[[[(1S)-2-[5,6-Диметокси-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували з 5,6-диметокси-індолу, (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]сжсатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і ІІВ за методикою прикладу 4, етапи А]-С] з такою зміною на етапі В]: бажаний напівпродукт 1-метил-2-[5,6-диметокси-індол-1-іл] отримували лише з 25%-ним виходом. Основним продуктом був (S)-1-[1-(2-аміно-пропіл)-5,6-диметокси-1H-індол-3-іл]-2,2,2-трифтор-етанол (вихід 50%).

MS (ISP): 371,3 (MH^+).

¹H-NMR (CDCl₃): 1,16 (d, 3H), 1,68 (широкий s, 1H), 1,90-2,21 (m, 4H), 2,80 (m, 2H), 2,02 (d, 1H), 2,20 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,94 (8s, 3H), 3,95 (m, 2H), 4,62 (m, 1H), 6,39 (d, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,06 (s, 1H).

Приклад 23)

(2S)-1-[[[(1S)-2-(5,6-Диметокси-3-трифторацетил-індол-1-іл)-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбоніл, гідрохлорид

(S)-1-[1-(2-Аміно-пропіл)-5,6-диметокси-1Н-індол-3-іл]-2,2,2-трифтор-етанол, отриманий у прикладі 22, Етап В] з'єднали з ІІВ за методикою прикладу 1.

MS (ISP): 467,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,21 (d, 3H), 2,05 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,37 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,59 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 4,10 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,86 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,37 (широкий s, 1H), 9,55 (широкий s, 1H).

Приклад 24)

(2S)-1-((1S)-2-[6-(4-Метокси-феніл)-2,3-дигідро-індол-1-іл]-1-метил-етиламіно)-ацетил-піролідін-2-карбонітрил

Етап А): (S)-{2-[6-(4-Метокси-феніл)-індол-1-іл]-1-метил-етил}-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

Цю сполуку синтезували з 6-(4-метокси-феніл)-індолу (синтезованого з 6-бром-індолу згідно з Carrera, G. M. et al. Synlett 1994, 1, 93-94) і (S)-4-метил- 2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру, як описано у прикладі 4, етап А).

MS (ISP): 381.4 (MH⁺).

Етап В):	(S)-{2-[6-(4-Метокси-феніл)-2,3-дигідро-індол-1-іл]-1-метил-етил}-карбамінової	кислоти
трет-бутиловий ефір		

(S)-{2-[6-(4-метокси-феніл)-індол-1-іл]-1-метил-етил}-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір (1,80г) розчинили в оцтовій кислоті (25мл) і CH_2Cl_2 (10мл) і охолодили до 0°C. Додали порціями NaCNBH_3 (1,41г) і отриману суміш залишили при перемішуванні на 4 години. Реакційну суміш розбавили етилацетатом і екстрагували концентрованим розчином NaOH . Органічний шар промили сольовим розчином, висушили (Na_2SO_4) і випарили. Залишок очистили флеш-хроматографією (з градієнтом етилацетату у гексанах) з

отриманням вказаної сполуки у вигляді коричневого масла (1,7г).

MS (ISP): 405,6 (MNa⁺), 383,4 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,25 (d, 3H), 1,41 (s, 9H), 3,01 (t, 2H), 3,12 (d, 2H), 3,46 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,94 (m, 1H), 4,57 (широкий s, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,49 (M, 2H).

Етап C]: (S)-2-[6-(4-Метокси-феніл)-2,3-дигідро-індол-1-іл]-1-метил-етиламін

Вказану сполуку отримували з (S)-{2-[6-(4-метокси-феніл)-індол-1-іл]-1-метил-етил}-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру за методикою прикладу 4, етап B]. Сполуку отримали у вигляді смоли.

MS (ISP): 283,4 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,20 (d, 3H), 2,88 (dd, 1H), 2,96 (m, 2H), 3,14-3,29 (m, 4H), 3,51 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,49 (m, 2H).

Етап D]:

(2S)-1-(((1S)-2-[6-(4-Метокси-феніл)-2,3-дигідро-індол-1-іл]-1-метил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

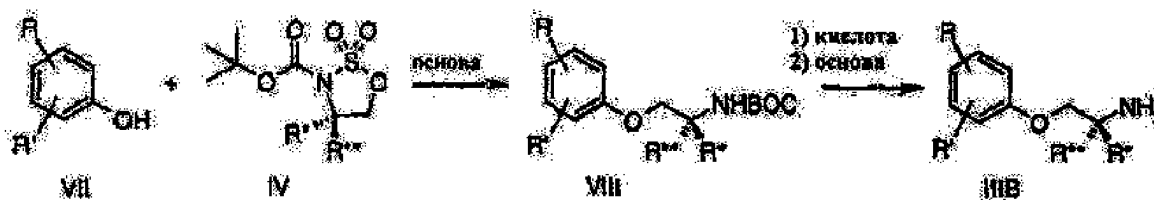
Вказану сполуку отримували з (S)-{2-[6-(4-метокси-феніл)-2,3-дигідро-індол-1-іл]-1-метил-етиламіну і IIA способом, аналогічним описаному у прикладі 1. Сполуку отримали у вигляді піни.

MS (ISP): 419,5 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,12 (d, 3H), 2,00-2,31 (m, 4H), 2,45 (дуже широкий s, 1H), 2,89 (dd, 1H), 3,04 (m, 3H), 3,18 (dd, 1H), 3,27 (m, 1H), 3,35-3,70 (m, 5H), 3,84 (s, 3H), 4,75 (m, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,94 (m, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,48 (m, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 25)

(2S)-1-(((1S)-1-метил-2-(нафтален-2-ілокси)-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну IIIB за загальною схемою, наведеною вище. На початковому етапі похідне амінофенолу або нафтолу VII обробляли придатною основою, такою як NaN або трет-бутилат калію в інертному розчиннику, такому як THF або DMF, або у подібному розчиннику, а тоді сульфідатом IV. Сульфідати, представлені загальною формулою IV, можуть бути отримані з відповідним чином заміщеної α-амінокислоти. Цей початковий матеріал відновлюють способами, відомими у літературі, з отриманням відповідного 2-аміно-спирту. Отриманий таким чином напівпродукт перетворюють на N-BOC-захищене похідне стандартними способами. Додатковою обробкою SOCl₂/імідазолом і наступним окисдуванням NaIO₄/RuO₂ отримують бажаний сульфідат IV.

Отриманий BOC-захисний напівпродукт VIII піддають депротекції з використанням способів, описаних у літературі (Greene, T. W. et. al. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991), наприклад, з використанням TFA/CH₂Cl₂ або HCl, а амін IIIB вивільняють з його солі шляхом обробки основою.

Етап A]: (S)-[1-метил-2-(нафтален-2-ілокси)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

≤-Нафтол (721мг) розчинили у DMF (25мл) і охолодили до 0°C. Додали по краплях за 15 хвилин трет-бутилат калію (1M у THF, 6,0мл) і суміш перемішували протягом 30 хвилин. (S)-4-Метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідін-3-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (IV, 1,42г) додали однією порцією і перемішування продовжували 3 години. Реакційну суміш вилили у 1M NH₄Cl і екстрагували діетиловим ефіром. Органічну фазу промили 1M NH₄Cl і сольовим розчином, висушили на Na₂SO₄ і випарили з отриманням жовтої твердої речовини. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією (етилацетат/гексани 1:9) з отриманням бажаного продукту у вигляді безбарвної твердої речовини (1,5г).

MS (ISP): 324,3 (MNa⁺), 302,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,38 (d, 3H), 1,46 (s, 9H), 4,00-4,20 (m, 3H), 4,82 (широкий s, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,34 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,74 (m, 3H).

Етап B]: (S)-1-Метил-2-(нафтален-2-ілокси)-етил-амін

Видалення захисної групи BOC з речовини, отриманої на попередньому етапі (610мг), виконували з використанням TFA/CH₂Cl₂, як описано у прикладі 4, етап B]. Безбарвна тверда речовина, 268мг.

MS (ISP): 202,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,21 (d, 3H), 1,53 (широкий s, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,80 (dd, 1H), 3,99 (dd, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H).

Етап C]: (2S)-1-(((1S)-1-метил-2-(нафтален-2-ілокси)-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували з (S)-1-метил-2-(нафтален-2-ілокси)-етиламіну (139мг) і IIB (50мг) за методикою, описаною у прикладі 1. Після очистки флеш-хроматографією отримали безбарвну скловидну речовину (75мг).

MS (ISP): 360,2 (MNa⁺), 338,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,24 (d, 3H), 1,85 (широкий s, 1H); 2,00-2,40 (m, 4H), 3,21 (m, 1H), 3,40- 3,80 (m, 4H), 4,00 (m, 2H), 4,77 (m, 1H), 7,10-7,20 (m, 2H), 7,33 (t, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,70-7,80 (m, 3H). (+ Ротамер).

Приклад 26)

(2S)-1-[[2-(хінолін-6-ілокси)етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 25, етапи A]-C] з 6-гідроксихіноліну, 2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIB з такою модифікацією на етапі B]: амінійний напівпродукт, отриманий на цьому етапі, був надто водорозчинним і не міг бути виділений екстракцією. Тому водну фазу нейтралізували твердим NaHCO_3 і розчинник видалили під глибоким вакуумом. Отриману тверду речовину суспендували в етанолі, перемішували протягом 1 години і тоді профільтрували. Фільтрат концентрували під вакуумом і залишок очистили флеш-хроматографією з отриманням вільного аміну III, який використали у кінцевому етапі приєднання.

MS (ISP): 347,4 (MNa^+), 325,4 (MH^+).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,75 (широкий s, 1H), 2,10-2,30 (m, 4H), 3,15 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,54 (s, 2H), 3,63 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,76 (m, 1H), 7-08 (d, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,77 (m, 1H). (+Ротамер).

Приклад 27)

(2S)-1-[[2-(3-N,N-диметиламіно-фенокси)-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

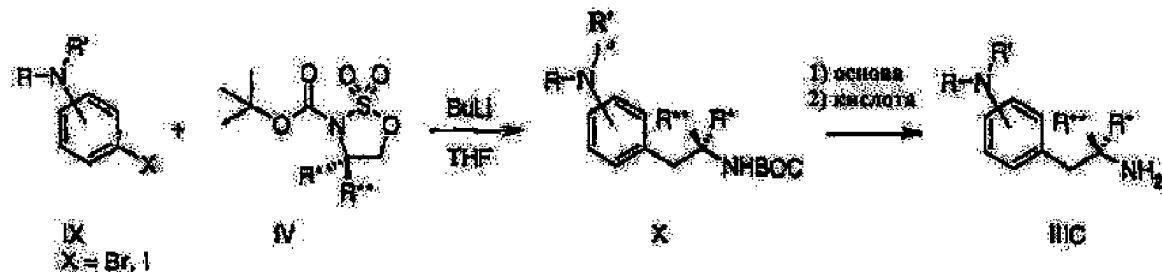
Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 25, етапи A]-C] з 3-N,N-диметиламінофенолу, 2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIB.

MS (ISP): 329,3 (MNa^+), 317,3 (MH^+).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,60 (широкий s, 1H), 2,00-2,35 (m, 4H), 2,93 (s, 6H), 3,05 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,47 (s, 2H), 3,62 (m, 1H), 4,08 (m, 2H), 4,75 (m, 1H), 6,28 (m, 2H), 6,36 (M, 1H), 7,13 (t, 1H). (+Ротамер).

Приклад 28)

(2S)-1-[[1(S)-2-(4-N,N-диметиламіно-феніл)-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну IIIc за загальною схемою, наведеною вище. Заміщений ароматичний бромід або йодид IX обробили BuLi в інертному розчиннику, такому як THF, при низькій температурі (-100 - 0°C). Результуючу літєву сполуку обробили сульфамідом IV і отримали BOC-захисний напівпродукт X. Тоді сполуку X піддали депротекції з використанням способів, описаних у літературі (Greene, T. W. et. al. Protective Groups in Organic Synthesis; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991), наприклад, TFA/ CH_2Cl_2 або HCl, а амін загальної формули IIIc вивільнили з його солі шляхом обробки основою.

Етап A]: (S)-[2-(4-N,N-диметиламіно-феніл)-1-метил-етил]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

4-Бром-N,N-диметиланілін (1,0г) розчинили у безводному THF (17мл) і охолодили до -78°C у ванні з сухого льоду/ацетону. Додали по краплях через шприц BuLi (1,6М у гексанах, 3,75мл), і після додавання з'явився безбарвний осадок. Суміш залишили при перемішуванні на 20 хвилин і тоді добавили однією порцією (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (1,54г). Суспензію перемішували при -78°C протягом 30 хвилин і тоді видалили надлишковий твердий сухий лід і дали суміші нагрітисся до -30°C протягом 60 хвилин. Суспензію поступово освітлювали з отриманням трохи мутного жовтого розчину. Його погасили шляхом додавання насиченого розчину NH_4Cl і екстрагували CH_2Cl_2 (густа емульсія). Органічний шар промили сольовим розчином (емульсія) і висушили на Na_2SO_4 . Органічний шар поступово перетворився на темно-синій. Розчинник видалили під вакуумом і залишок очистили флеш-хроматографією (CH_2Cl_2 , а потім $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) з отриманням вказаної сполуки у вигляді світло-коричневої твердої речовини (563мг).

MS (ISP): 301,3 (MNa^+), 279,2 (MH^+).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,06 (d, 3H), 1,43 (s, 9H), 2,56 (dd, 1H), 2,74 (dd, 1H), 2,92 (s, 6H), 4,84 (широкий s, 1H), 4,37 (широкий s, 1H), 6,69 (d, 2H), 7,04 (d, 2H).

Етап B]: (S)-2-(4-N,N-диметиламіно-феніл)-1-метил-етил-амін

Видалення захисної групи BOC зі сполуки, отриманої на попередньому етапі (150мг), виконували за методикою прикладу 4, етап B] з використанням TFA/ CH_2Cl_2 (10мл). Безбарвна тверда речовина: 75мг.

MS(ISP): 179,1 (MH^+).

^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,05 (d, 3H), 1,32 (широкий s, 2H), 2,40 (dd, 1H), 2,63 (dd, 1H), 2,91 (s, 6H), 3,09 (m, 1H), 6,70 (d, 2H), 7,06 (d, 2H).

Етап C]: (2S)-1-[[1(S)-2-(4-N,N-диметиламіно-феніл)-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували з (S)-2-(4-N,N-диметиламіно-феніл)-1-метил-етил-аміну (124мг) і IIB (50мг) за методикою, описаною у прикладі 1. Після очистки флеш-хроматографією отримали безбарвну тверду речовину (67мг).

MS (ISP): 337,2 (MNa⁺), 315,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,06 (d, 3H), 2,08-2,30 (m, 5H), 2,50-2,68 (m, 2H), 2,86 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 3,28-3,60 (m, 4H), 4,74 (m, 1H), 6,69 (d, 2H), 7,06 (d, 2H).

Приклад 29)

(2S)-1-[[[(1R)-2-(4-N,N-диметиламіно-феніл)-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 28, етапи A]-C], з 4-бром-N,N-диметиланіліну, (R)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIB. Безбарвна тверда речовина.

MS (ISP): 337,3 (MNa⁺), 315,4 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,06 (d, 3H), 1,15 (дуже широкий s, 1H), 2,08-2,30 (m, 4H), 2,53 (dd, 1H), 2,60 (dd, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 3,30-3,50 (m, 4H), 4,74 (m, 1H), 6,69 (d, 2H), 7,06 (d, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 30)

(2S)-1-[[[(1S)-2-(3-N,N-диметиламіно-феніл)-1-метил-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

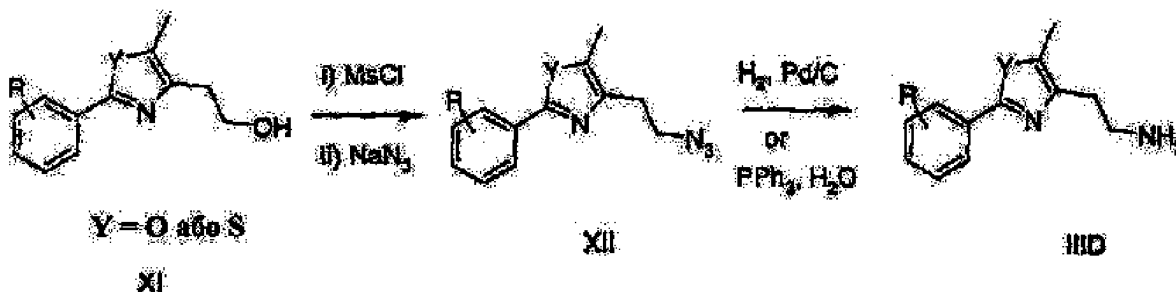
Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 28, етапи A]-C], з 3-бром-N,N-диметиланіліну, (S)-4-метил-2,2-діоксо-[1,2,3]оксатіазолідин-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIB. Сполуку отримали у вигляді жовтої смоли.

MS (ISP): 315,4 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,10 (d, 3H), 1,85 (широкий s, 1H), 2,00-2,33 (m, 4H), 2,65 (m, 2H), 2,94 (s, 6H), 3,90-3,01 (m, 1H), 3,25-3,57 (m, 4H), 4,72 (m, 1H), 6,56-6,62 (m, 3H), 7,17 (t, 1H). (+Ротамер).

Приклад 31)

(2S)-1-[[[2-(5-метил-2-феніл-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну IIID у три етапи, починаючи з похідного етанолу XI, за загальною схемою, наведеною вище. Реакція XI з i) метансульфонілхлоридом, ii) азидом натрію і наступне відновлення похідного азиду XII з використанням або трифенілфосфіну/води, або водню у присутності паладію на вуглєці, приводить до утворення аміну IIID у формі вільної основи або його солі. Початкові похідні етанолу є відомими речовинами або можуть бути отримані з амідів або тіоамідів за допомогою процедур, аналогічних описаним у WO 00/08002 або Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054.

Етап A]: 4-(2-Азидо-етил)-5-метил-2-феніл-оксазол

2-(5-Метил-2-феніл-оксазол-4-іл)-етанол [CAS 103788-65-4, серійно випускається] (2,1г) і DIPEA (2,6мл) розчинили у CH₂Cl₂ і суміш охолодили до 0°C. Тоді додали метансульфонілхлорид (0,85мл) і продовжували перемішування протягом 4 годин при 0°C. Після розбавлення CH₂Cl₂ реакційну суміш промили водою і сольовим розчином і органічний шар висушили на MgSO₄. Після фільтрації і випарювання розчинника отримали залишок (2,81г), який перерозчинили у DMF (20мл). Додали азид натрію (0,78г) і реакційну суміш нагрівали до 60 °C протягом 4 годин. Тоді додали воду і отриману суміш тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промили водою і сольовим розчином і висушили на MgSO₄. Після фільтрації і випарювання розчинника залишок очистили хроматографією (гексан/етилацетат 1:1) з отриманням бажаного продукту у вигляді світло-жовтого масла (2,2г).

MS (EI): 228,1 (M⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 2,37 (s, 3H), 2,77 (t, 2H), 3,59 (t, 2H), 7,51 (m, 3H), 7,92 (m, 2H).

Етап B]: 4-(2-аміно-етил)-5-метил-2-феніл-оксазол

Похідне азиду, отримане на етапі A] (5,25г), розчинили у суміші MeOH (200мл) і конц. HCl (20мл). Тоді додали каталітичну кількість 10% паладію на вуглєці і заповнили реакційну ємкість воднем. Після повної витрати початкового матеріалу (визначеної TLC) каталізатор відфільтрували і видалили з фільтрату більшу частину MeOH. Решту суміші розбавили водою, промили етилацетатом і довели pH водної фази до 10 додаванням твердого карбонату натрію. Водну фазу тричі екстрагували етилацетатом і об'єднані органічні шари промили сольовим розчином і висушили на MgSO₄. Після фільтрації і випарювання розчинника отримали вказану сполуку (4,6г) у вигляді коричневої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,39 (широкий s, 2H+H₂O), 2,35 (s, 3H), 2,63 (t, 2H), 3,03 (t, 2H), 7,42 (m, 3H), 7,99 (m, 2H).

Етап C]: (2S)-1-[[[2-(5-метил-2-феніл-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували з похідного аміну, отриманого на етапі B] (2,6г), і IIA (0,74г) за методикою, описаною у прикладі 1. Кінцевою хроматографією (етилацетат/MeOH 2:1) отримали світло-жовте масло (1,1г).

MS (ISP): 339,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 2,00 (m, 2H), 2,10 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,39 (m, 3H),

3,53 (m, 1H), 4,74 (m, 1H), 7,49 (m, 3H), 7,90 (d, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 32)

(2S)-1-({2-[2-(4-фтор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31, етапи А]-С], починаючи з 2-[2-(4-фтор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етанолу [CAS 196810-30-7]. Сполуку отримали у вигляді світло-коричневого масла.

MS (ISP): 357,4 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 2,00 (m, 2H), 2,13 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,59 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 4,73 (dd, 1H), 7,34 (t, 2H), 7,94 (dd, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 33)

(2S)-1-({2-[2-(4-бензилокси-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31, починаючи з 2-[2-(4-бензилокси-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етанолу. Стартовий матеріал отримували з 4-бензилокси-бензаміду [CAS 56442-43-4, серійно випускається] і 4-бром-3-оксопентаноату, як описано для реакції з 4-фтор-бензамідом у Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054. Етапи А] і С] виконували як описано у прикладі 31, але перетворення азмду на амін на етапі В] проводили іншим чином:

До розчину 4-(2-азидо-етил)-2-(4-бензилокси-феніл)-5-метил-оксазолу (660мг) у THF (10мл) додали воду (0,3мл) і трифенілфосфін (570мг). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при RT. Тоді розчинник видалили і залишок очистили хроматографією (CH₂Cl₂/MeOH 4:1) з отриманням 2-[2-(4-бензилокси-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етиламіну (380мг) у вигляді білої твердої речовини.

MS (ISP): 309,0 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,49 (широкий s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,36-7,49 (m, 5H), 7,83 (d, 2H).

Після етапу С] вказану сполуку отримали у вигляді світло-коричневого масла.

MS (ISP): 446,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,99 (m, 2H), 2,12 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 2,78 (t, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,55 (m, 1H), 4,73 (dd, 1H), 5,17 (s, 2H), 7,12 (d, 2H), 7,36-7,49 (m, 5H), 7,83 (d, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 34)

(2S)-1-({2-[2-(2-Етоксип-4-фтор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31, починаючи з 2-[2-(2-етоксип-4-фтор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етанолу. Початковий матеріал отримували з 4-фтор-2-гідрокси-бензаміду [CAS 1643-77-2] реакцією з етилбромідом у присутності основи, за методикою, аналогічною описаній у Freedman, J. et al. J. Heterocycl. Chem. 1990, 27, 343-6, а тоді реакцією з 4-бром-3-оксопентаноатом, як описано для реакції з 4-фтор-бензамідом у Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054. Після етапів А]-С] отримали вказану сполуку у вигляді світло-коричневого масла.

MS (ISP): 402,1 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,35 (t, 3H), 2,00 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,58 (t, 2H), 2,76 (t, 2H), 3,37 (m, 3H), 3,57 (m, 1H), 4,13 (q, 2H), 4,73 (dd, 1H), 6,86 (dt, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,78 (dd, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 35)

(2S)-1-({2-[2-(4-хлор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

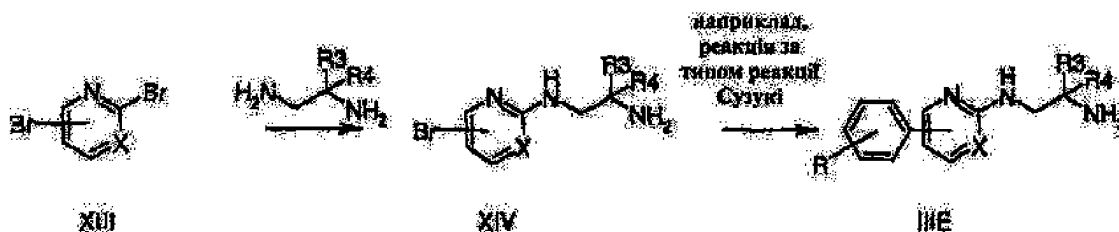
Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31, починаючи з 2-[2-(4-хлор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етанолу. Початковий матеріал отримували з 4-хлор-бензаміду і 4-бром-3-оксопентаноату, як описано для реакції з 4-фтор-бензамідом у Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054. Етапи А] і С] виконували як описано у прикладі 31, етап В] проводили за методикою прикладу 33. Вказану сполуку отримали у вигляді світло-коричневого масла.

MS (ISP): 391,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 2,00 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,60 (t, 2H), 2,79 (t, 2H), 3,40 (m, 4H), 3,56 (m, 1H), 4,73 (dd, 1H), 7,56 (d, 2H), 7,90 (d, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 36)

(2S)-1-({2-[5-(4-Метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, гідрохлорид



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну III E. Можливий спосіб отримання III E показує загальна схема, наведена вище. Згідно з цією схемою, похідне дибромпіридину або

піримідину XIII обробляють відповідним 1,2-діаміноетаном. Після цього IIIЕ може бути отриманий реакцією XIV з відповідним похідним фенілу, за типом реакції Сузукі.

Етап А]: N1-(5-бром-піридин-2-іл)-2-метил-пропан-1,2-діамін

Розчин 2,5-дибромпіридину (1,7г) і піридину (0,75мл) у 1,2-діаміно-2-метилпропані (8,5мл) нагрівали 5 годин при 140°C. Після охолодження до RT випарили розчинник. Флеш-хроматографією (100г силікагелю; CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 85:14,5:0,5) отримали 1,8г темно-червоного масла.

MS (ISP): 244,2 і 246,2 (M⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,03 (s, 6H), 2,7 (широкий s, 2H), 3,16 (d, 2H), 6,56 (d, 1H), 6,66 (t, 1H), 7,48 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H).

Етап В]: N1-[5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іл]-2-метил-пропан-1,2-діамін

Розчин 4-метоксифенілборної кислоти (1,6г) у EtOH (25мл) і водний розчин Na₂CO₃ (6,3г у 34мл) додали до розчину N1-(5-бром-піридин-2-іл)-2-метил-пропан-1,2-діаміну (1,7г) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (0,81г) у DME (50мл). Суміш перемішували 6 годин при 85°C. Суміш концентрували приблизно до 20мл. Додали етилацетат і 1N NaOH. Після перемішування протягом 20 хвилин нерозчинні частинки відфільтрували. Водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари were промили сольовим розчином, об'єднали, висушили (MgSO₄) і випарили. Флеш-хроматографією (силікагель; CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 80:19:1) і потім кристалізацією з діетилового ефіру і етилацетату отримали 1,24г безбарвних кристалів.

MS (ISP): 272,3 (MH⁺), 255,2 ((MH-NH₃)⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,04 (s, 6H), 1,9 (широкий s, 2H), 3,20 (d, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,44 (t, 1H), 6,62 (d, 1H), 6,96 (d, 2H), 7,47 (d, 2H), 7,62 (dd, 1H), 8,20 (d, 1H).

Етап С]:

(2S)-1-({2-[5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Вказану сполуку отримували з N1-[5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іл]-2-метил-пропан-1,2-діаміну (0,60г) і IIA (0,15г) за методикою, описаною у прикладі 1, при цьому у якості розчинника використовували DMF. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки HCl і діетиловим ефіром з отриманням 0,35г світло-жовтого порошку.

MS (ISP): 408,5 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,39 (s, 6H), 1,95-2,13 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,74 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,85-4,30 (m, 5H), 4,87 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,2 (широкий s, 1H), 7,58 (m, 3H), 8,17 (широкий s, 1H), 9,32 (широкий s, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 37)

(2S)-({2-[5-(4-Метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил. гідрохлорид
Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, 4-метоксифенілборної кислоти і IIA. Сполуку виділили у вигляді білого порошку.

MS (ISP): 380,5 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,95-2,13 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 3,46 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,82 (m, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,4 (дуже широкий s, 2H), 4,86 (dd, 1H), 7,04 (d, 2H), 7,12 (широкий s, 1H), 7,61 (m, 2H), 8,18 (широкий s, 2H), 9,39 (широкий s, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 38)

1-({2-[5-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін
Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, 4-метоксифенілборної кислоти і IIC. Сполуку виділили у вигляді білого порошку.

MS (ISP): 355,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,79 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 3,09 (t, 2H), 3,45 (m, 4H), 3,56 (q, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,91 (s, 2H), 6,61 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,99 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,71 (dd, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,55 (широкий s, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 39)

(2S)-1-({2-[5-(3-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид
Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, 3-метоксифеніл борної кислоти і IIA. Сполуку виділили у вигляді безбарвної скловидної речовини.

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,95-2,10 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,88 (m, 2H), 4,0 (дуже широкий s, 2H), 4,19 (m, 2H), 4,85 (dd, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,41 (t, 1H), 8,27 (m, 2H), 9,43 (широкий s, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 40)

(2S)-1-({2-[5-(2-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид
Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, 2-метоксифенілборної кислоти і IIA. Сполуку виділили у вигляді білого порошку.

MS (ISP): 380,5 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,95-2,10 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,47 (m, 1H), 3,6 (дуже широкий s, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,86 (dd, 1H), 7,10 (m, 3H), 7,37 (m, 2H), 8,06 (m, 2H), 9,42 (широкий s, 2H). (+ Ротамер).

5 Приклад 41)

(2S)-1-({2-[5-(4-ціано-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил. гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, 4-ціанофенілборної кислоти і IIA. Сполуку виділили у вигляді білого порошку.

10 MS (ISP): 375,5 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,95-2,10 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 3,49 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 4,18 (m, 2H), 4,0 (дуже широкий s, 2H), 4,85 (dd, 1H), 7,18 (d, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 8,28 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 9,42 (широкий s, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 42)

15 (2S)-1-({2-[5-Феніл-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, фенілборної кислоти і IIA. Сполуку у формі її вільного аміну виділили у вигляді безбарвної смоли.

MS (ISP): 350,5 (MH⁺).

20 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,90-2,05 (m, 2H), 2,12 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 3,25-3,45 (m, 6H), 3,55 (m, 1H), 4,74 (dd, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,65 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,56 (dd, 2H), 7,71 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 43)

1-({2-[5-феніл-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін

25 Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, фенілборної кислоти і IIC. Сполуку виділили у вигляді світло-жовтого порошку.

MS (ISP): 325,4 (MH⁺).

30 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,77 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,77 (t, 2H), 3,28-3,39 (m, 8H), 3,5 (широкий s, 1H), 6,57 (d, 1H), 6,68 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 7,40 (dd, 2H), 7,56 (dd, 2H), 7,70 (dd, 1H), 8,29 (d, 1H), (+ Ротамер).

Приклад 44)

(2S)-1-({2-[6-феніл-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

35 Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, фенілборної кислоти і IIA. Сполуку у формі її вільного аміну виділили у вигляді білого порошку.

MS (ISP): 423,3 (MH⁺).

40 ¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,90-2,08 (m, 2H), 2,19 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,78 (широкий s, 2H), 4,13 (m, 2H), 4,84 (dd, 1H), 6,15 (дуже широкий s, 1H), 6,73 (широкий s, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,50 (m, 3H), 7,78 (широкий s, 1H), 8,03 (d, 2H), 9,30 (широкий s, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 45)

(2S)-1-({2-[5-(5-Метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

45 Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А] і С], починаючи з 2-хлор-5-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридину [CAS 70291-28-0], 1,2-діаміноетану і IIB. Сполуку у формі її вільного аміну виділили у вигляді безбарвної смоли.

MS (ISP): 378,3 (MNa⁺), 356,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 2,08-2,22 (m, 5H), 2,59 (s, 3H), 2,94 (t, 2H), 3,32-3,80 (m, 6H), 4,79 (dd, 1H), 5,63 (t, 1H), 6,50 (d, 1H), 8,00 (dd, 1H), 8,68 (d, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 46)

50 (2S)-1-({2-[3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А] і С], починаючи з 2-хлор-3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридину [CAS 70318-99-9], 1,2-діаміноетану і IIB. Сполуку у формі її вільного аміну виділили у вигляді безбарвної смоли.

MS (ISP): 378,3 (MNa⁺), 356,3 (MH⁺).

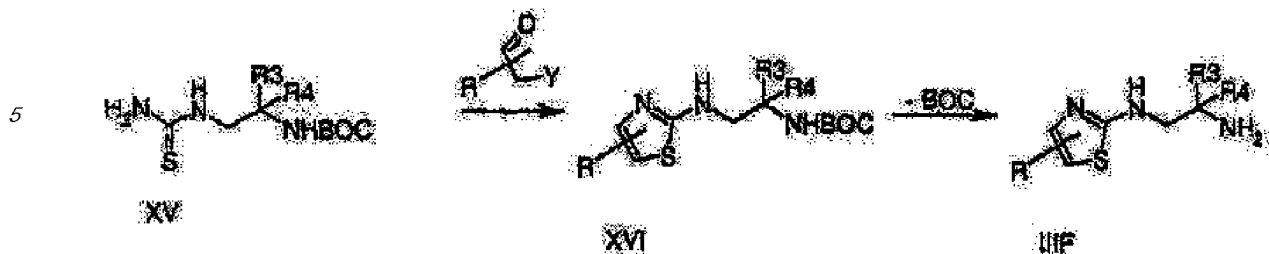
55 ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,95-2,35 (m, 5H), 2,61 (s, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,48 (M, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 4,76 (d, 1H), 6,63 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 8,06 (t, 1H), 8,26 (d, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 47)

(2S)-1-({2-(4,5-диметил-тіазол-2-іламіно)-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

60

65



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну IIIF. Можливий спосіб отримання IIIF показує загальна схема, наведена вище. Згідно з цією схемою, (2-аміно-етил)-тіосечовину XV, можливо, захищену, перетворюють у присутності γ -гало-карбонільної сполуки на відповідний N1-тіазол-2-іл-етан-1,2-діамін XVI. Після кінцевої депротекції отримують IIIF. Початкова тіосечовина XV є відомою речовиною [R₃=R₄=H: С AS 331779-96-5] або може бути отримана аналогічним способом з відповідного діаміну і бензоїл-ізотіоціанату.

Етап А): [2-(4,5-диметил-тіазол-2-іламіно)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

Розчин (2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5] (3,6г), 3-бром-2-бутанону (2,45г), і DIPEA (5,5мл) в етанолі (100мл) перемішували протягом ночі при RT і при температурі дефлегмації протягом 1 години. Суміш концентрували. Додали етилацетат. Нерозчинні частинки відфільтрували і решту розчину екстрагували сольовим розчином. Органічний шар висушили, випарили і очистили флеш-хроматографією з отриманням після кристалізації 0,86г білих кристалів.

MS (ISP): 272,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,37 (s, 9H), 1,98 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 3,08 (dt, 2H), 3,16 (dt, 2H), 6,85 (широкий t, 1H), 7,13 (широкий t, 1H).

Етап В): N1-(4,5-диметил-тіазол-2-іл)-етан-1,2-діамін

Розчин [2-(4,5-диметил-тіазол-2-іламіно)-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (2,71г) у метиленхлориді (50мл) обробляли TFA (5мл) протягом ночі при RT і 1 годину при 60 °C. Розчинник випарили. Додали етилацетат і 1N HCl. Відокремлений водний шар екстрагували в основних умовах етилацетатом. Отриманий органічний шар промили сольовим розчином, висушили (MgSO₄) і випарили з отриманням 0,42г світло-жовтого масла.

MS (ISP): 172,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 2,11 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,93 (t, 2H), 3,28 (t, 2H).

Етап С): (2S)-1-[(2-(4,5-диметил-тіазол-2-іламіно)-етиламіно)-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували з N1-(4,5-диметил-тіазол-2-іл)-етан-1,2-діаміну (0,40г) і IIA (0,13г) за методикою, описаною у прикладі 1 з отриманням 57мг світло-жовтого масла.

MS (ISP): 308,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 2,05-2,40 (m, 5H), 2,11 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,91 (m, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,55 (m, 2H), 4,77 (dd, 1H), 5,36 (широкий t, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 48)

(2S)-1-[(2-[4-(4-ціано-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно)-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А)-С), починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 4-ціанофенацил-броміду [CAS 20099-89-2] і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у діоксані і осадили шляхом обробки HCl у діоксані з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 381,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 2,04 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 3,25 (t, 2H), 3,42 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,70 (t, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,84 (dd, 1H), 7,15 (широкий s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,84 (d, 2H), 8,06 (d, 2H), 8,10 (широкий s, 1H), 9,29 (широкий t, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 49)

1-[(2-[4-(4-ціано-феніл)-тіазол-2-іламшо]-етиламіно)-ацетил]-піролідін

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А)-С), починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 4-ціанофенацил-броміду [CAS 20099-89-2] і IIC. Сполуку у формі її вільного аміну виділили у вигляді світло-жовтого масла.

MS (ISP): 356,3 (MH⁺).

Приклад 50)

(2S)-1-[(2-[4-(4-метокси-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно)-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А)-С), починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 4-метоксифенацил-броміду [2632-13-5] і IIA. Сполуку у формі її вільного аміну виділили у вигляді світло-жовтої скловидної речовини.

MS (ISP): 386,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 2,05-2,40 (m, 5H), 2,97 (m, 2H), 3,32-3,80 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 4,78 (dd, 1H), 5,74 (широкий t, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,91 (m, 2H), 7,73 (m, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 51)

(2S)-1-((2-[4-(3-феніл-ізоксазол-5-іл)тіазол-2-іламіно]-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, Етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбаїмінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 2-бром-1-(3-фенілізоксазол-5-іл)-етан-1-ону [CAS 14731-14-7] і ІІА. Сполуку у формі її вільного аміну виділили у вигляді світло-коричневого масла.

MS (ISP): 423,3 (МН⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 2,08-2,35 (m, 5H), 2,94 (m, 1H), 3,32-3,80 (m, 7H), 4,78 (dd, 1H), 6,04 (широкий t, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,85 (m, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 52)

(2S)-1-((2-[5-метил-2-феніл-тіазол-4-іл]-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31 (етапи А] і С] за методикою прикладу 31, а етап В] за методикою прикладу 33), починаючи з 2-(5-метил-2-феніл-тіазол-4-іл)-етанолу [CAS 175136-30-8, серійно випускається]. Сполуку отримали у вигляді світло-жовтого масла.

MS (ISP): 355,2 (МН⁺).

Приклад 53)

(2S)-1-((2-[2-(3-Метил-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31, починаючи з 2-[2-(3-метил-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етанолу. Початковий матеріал може бути отриманий з 3-метил-бензаміду [CAS 618-47-3, серійно випускається] і метил-4-бром-3-оксопентаноату з 4-фтор-бензамідом, як описано у Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054. Після етапів А]-С] отримали коричневе масло.

MS (ISP): 353,2 (МН⁺).

Приклад 54)

(2S)-1-((2-[2-(3,5-диметокси-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31, починаючи з 2-[2-(3,5-диметокси-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етанолу. Початковий матеріал може бути отриманий з 3,5-диметокси-бензаміду [CAS 17213-58-0, серійно випускається] і метил-4-бром-3-оксопентаноату з 4-фтор-бензамідом, як описано у Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054. Після етапів А]-С] отримали коричневу смолу.

MS (ISP): 399,5 (МН⁺).

Приклад 55)

(2S)-1-((2-[2-(4-Фтор-3-метил-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31, починаючи з 2-[2-(3-метил-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етанолу. Початковий матеріал може бути отриманий з 4-фтор-3-метил-бензаміду [CAS 261945-92-0, серійно випускається] і метил-4-бром-3-оксопентаноату з 4-фтор-бензамідом, як описано у Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054. Після етапів А]-С] отримали жовте масло.

MS (ISP): 371,3 (МН⁺).

Приклад 56)

(2S)-1-((2-[2-(3-метил-феніл)-5-метил-тіазол-4-іл]-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31 (етапи А] і С] за методикою прикладу 31, а етап В] за методикою прикладу 33), починаючи з 2-[2-(3-метил-феніл)-5-метил-тіазол-4-іл]-етанолу. Цей початковий матеріал може бути отриманий з 3-метил-бензтіоаміду [CAS 2362-63-2, серійно випускається] і метил-4-бром-3-оксопентаноату з 4-фтор-бензамідом, як описано у Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054. Сполуку отримали у вигляді жовтого масла.

MS (ISP): 369,2 (МН⁺).

Приклад 57)

(2S)-1-((2-[2-(2-Етил-піридин-4-іл)-5-метил-тіазол-4-іл]-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31 (етапи А] і С] за методикою прикладу 31, а етап В] за методикою прикладу 33), починаючи з 2-[2-(2-етил-піридин-4-іл)-5-метил-тіазол-4-іл]-етанолу. Цей початковий матеріал може бути отриманий з 2-етил-4-піридинкарботіоаміду [CAS 536-33-4, серійно випускається] і метил-4-бром-3-оксопентаноату з 4-фтор-бензамідом, як описано у Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054. Сполуку отримали у вигляді жовтої смоли.

MS (ISP): 384,2 (МН⁺).

Приклад 58)

(2S)-1-((2-[5-Метил-2-(5-трифторметил-піридин-2-іл)-тіазол-4-іл]-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31 (етапи А] і С] за методикою прикладу 31, а етап В] за методикою прикладу 33), починаючи з 2-[5-метил-2-(5-трифторметил-піридин-2-іл)-тіазол-4-іл]-етанолу. Цей початковий матеріал може бути отриманий з 5-трифторметил-2-піридинкарботіоаміду [CAS 175277-51-7, серійно випускається] і метил-4-бром-3-оксопентаноату з 4-фтор-бензамідом, як описано у Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054. Сполуку отримали у вигляді жовтої смоли.

MS (ISP): 424,3 (МН⁺).

Приклад 59)

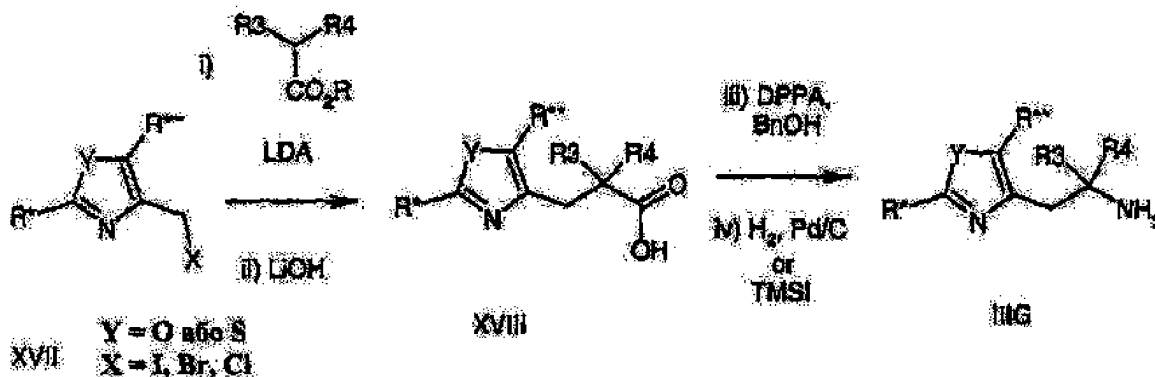
(2S)-1-({2-[5-Метил-2-(6-метил-піридин-3-іл)-тіазол-4-іл]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 31 (етапи А] і С] за методикою прикладу 31, а етап В] за методикою прикладу 33), починаючи з 2-[5-метил-2-(5-трифторметил-піридин-2-іл)-тіазол-4-іл]-етанолу. Цей початковий матеріал може бути отриманий з 2-метил-5-піридинкарботіоаміду [CAS 175277-57-3, серійно випускається] і метил-4-бром-3-оксопентаноату з 4-фтор-бензамідом, як описано у Collins, J. L. et al. J. Med. Chem. 1998, 41, 5037-5054. Сполуку отримали у вигляді жовтої смоли.

MS (ISP): 370,3 (MH⁺).

Приклад 60)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-2-(5-метил-2-феніл-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну III G. Можлива послідовність синтезу, показана у наведеній вище схемі, починається з відповідного заміщеного похідного галометил-оксазолу або тіазолу XVII. Алкілюванням ефіру i) і наступною сапоніфікацією ii) отримували кислотний напівпродукт XVIII. Його піддавали перегрупуванню Куртіуса iii), яке може бути проведено з використанням дифенілфосфорил-азиду. Після етапу кінцевої депротекції iv) отримували амін III G у формі вільної основи або солі. Початкові матеріали XVII є відомими речовинами або можуть бути отримані за методиками, аналогічними описаним у WO 01/19805 A1, US 545531, Chem. Pharm. Bull. 1971,19, 2050-2057 і У. Med. Chem. 1972, 15, 419-420.

Етап А]: 2,2-Диметил-3-(5-метил-2-феніл-оксазол-4-іл)-пропіонова кислота

n-Бутиллітій (1,6М у гексані, 5,05мл) додали по краплях до розчину діізопропіламіну (1,16мл) у THF (30мл) при 0°C в атмосфері аргону. Отриману суміш перемішували ще 15 хвилин перед охолодженням її до -78°C, тоді додали по краплях розчин метилізобутирату (0,84мл) у THF (3мл). Після закінчення додання реакційної суміші дали нагрітися до 0°C і тоді знову охолодили до -78°C. При цій температурі додали розчин 4-хлорметил-5-метил-2-феніл-оксазолу [CAS 103788-61-0, серійно випускається] (1,17г) у THF (6мл) і DMPU (7,7мл). Перемішування продовжували ще 30 хвилин, а потім додали насичений розчин NH₄Cl (1мл). Тоді THF видалили під вакуумом і до залишку додали воду. Цю суміш екстрагували діетиловим ефіром, об'єднані органічні екстракти промили водою і сольовим розчином і висушили (MgSO₄). Після випарювання розчинника неочищений продукт алкілювання (1,46г) розчинили у THF (20мл) і додали розчин LiOH (1М, 14,5мл). Реакційну суміш перемішували протягом ночі, концентрували і промили діетиловим ефіром. Тоді довели рН до 1 доданням 3Н HCl і отриману суспензію екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промили водою і сольовим розчином, висушили (MgSO₄) і розчинник видалили під вакуумом. Продукт отримали у вигляді білої твердої речовини (1,33г).

MS (ISP): 260,2 (MH⁺).

Етап В]: 1,1-диметил-2-(5-метил-2-феніл-оксазол-4-іл)-етиламін

Кислотне похідне, отримане на етапі А] (1,32 г), суспендували в толуолі і додали триетиламін (0,71мл). Через 15 хвилин додали дифенілфосфорил-азид (1,1мл) і реакційну суміш нагрівали при температурі дефлегмації протягом 2 годин. Тоді додали бензиловий спирт (0,79мл) і нагрівання продовжували протягом ночі. Потім суміші дали охолотитися до RT, розбавили діетиловим ефіром і промили розчином лимонної кислоти (0,5М), насиченим розчином KHCO₃ і сольовим розчином і висушили (на MgSO₄). Після випарювання розчинника залишок очистили хроматографією (гексан/етилацетат 7:1). Чистий продукт перегрупування розчинили в етанолі (37мл), додали паладій на вугліці (10%, 20мг) додали і заповнили реакційну ємкість воднем. Через 24 години каталізатор відфільтрували, а розчинник видалили під вакуумом. Продукт отримали у вигляді світло-жовтої рідини (0,74г).

MS(ISP):231.2(MH⁺).

Етап С]: (2S)-1-[[1,1-Диметил-2-(5-метил-2-феніл-оксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували з похідного аміну, отриманого на етапі В] (0,74г), і IIA (0,18г) за методикою, описаною у прикладі 1. Кінцевою хроматографією (CH₂Cl₂/MeOH 9:1) отримали світло-жовту смолу (0,36г).

MS (ISP): 367,3 (MH⁺).

Приклад 61)

(2S)-1-({1,1-диметил-2-[2-(3-метил-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, етапи А]-С], починаючи з 4-хлорметил-5-метил-2-(3-метил-феніл)-оксазолу і метил-ізобутирату. Початковий матеріал може бути отриманий з 3-метилбензальдегіду і 2,3-бутандіон-оксиму, як описано для бензальдегіду у Chem. Pharm. Bull. 1971,19, 2050-2057. Сполуку отримали у вигляді жовтої смоли.

MS (ISP): 381,3 (МН⁺).

Приклад 62)

(2S)-1-{{1-(5-Метил-2-феніл-оксазол-4-ілметил)-циклопентиламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, етапи А]-С], починаючи з 4-хлорметил-5-метил-2-феніл-оксазолу [CAS 103788-61-0, серійно випускається] і метил-циклопентанкарбоксилату. Сполуку отримали у вигляді безбарвної смоли.

MS (ISP): 393,2 (МН⁺).

Приклад 63)

(2S)-1-{{1-(5-метил-2-феніл-оксазол-4-ілметил)-циклобутиламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, етапи А]-С], починаючи з 4-хлорметил-5-метил-2-феніл-оксазолу [CAS 103788-61-0, серійно випускається] і етил-циклобутанкарбоксилату. Сполуку отримали у вигляді жовтого масла.

MS (ISP): 379,3 (МН⁺).

Приклад 64)

(2S)-1-{{1-(5-Метил-2-феніл-оксазол-4-ілметил)-циклопропіламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, етапи А]-С], починаючи з 4-хлорметил-5-метил-2-феніл-оксазолу [CAS 103788-61-0, серійно випускається] і трет-бутил-циклопропанкарбоксилату. Сполуку отримали у вигляді жовтої смоли.

MS (ISP): 365,2 (МН⁺).

Приклад 65)

(2S)-1-{{1,1-Диметил-2-(5-метил-2-феніл-тіазол-4-іл)-етиламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, етапи А]-С], починаючи з 4-бромметил-5-метил-2-феніл-тіазолу [CAS 329977-09-5] і метил-ізобутирату. Сполуку отримали у вигляді жовтої твердої речовини.

MS (ISP): 384,3 (МН⁺).

Приклад 66)

(2S)-1-{{1-(5-Метил-2-феніл-тіазол-4-ілметил)-циклопентиламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, етапи А]-С], починаючи з 4-бромметил-5-метил-2-феніл-тіазолу [CAS 329977-09-5] і метил-циклопентанкарбоксилату. Сполуку отримали у вигляді світло-жовтого масла.

MS (ISP): 409,2 (МН⁺).

Приклад 67)

(2S)-1-{{1-(5-Метил-2-феніл-тіазол-4-ілметил)-циклобутиламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, етапи А]-С], починаючи з 4-бромметил-5-метил-2-феніл-тіазолу [CAS 329977-09-5] і етил-циклобутанкарбоксилату. Сполуку отримали у вигляді світло-жовтої смоли.

MS (ISP): 395,3 (МН⁺).

Приклад 68)

(2S)-1-{{2-[2-(4-Фтор-3-метил-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, етапи А]-С], починаючи з 4-хлорметил-5-метил-2-(4-фтор-3-метил-феніл)-оксазолу і метил-ізобутирату. Початковий матеріал може бути отриманий з 4-фтор-3-метилбензальдегіду і 2,3-бутандіон-оксиму, як описано для бензальдегіду у Chem. Pharm. Bull. 1971,19, 2050-2057. Сполуку отримали у вигляді жовтої твердої речовини.

MS (ISP): 399,4 (МН⁺).

Приклад 69)

(2S)-1-{{2-[2-(3-Хлор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, починаючи з 4-хлорметил-5-метил-2-(3-хлор-феніл)-оксазолу і метил-ізобутирату. Початковий матеріал може бути отриманий з 3-метилбензальдегіду і 2,3-бутандіон-оксиму, як описано для бензальдегіду у Chem. Pharm. Bull. 1971, 19, 2050-2057. Етапи А] і С] виконували як описано у прикладі 60, але депротекцію аміну, етап В], проводили іншим способом:

{2-[2-(3-хлор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-1,1-диметил-етил}-карбамінову кислоту (0,95г) і йодид натрію (0,85г) розчинили в ацетонітрилі (10мл) і повільно додали триметилхлорсилан. Реакційну суміш перемішували протягом ночі, концентрували під вакуумом і залишок очистили хроматографією (CH₂Cl₂/MeOH 9:1-4:1). Вказану сполуку (275мг) у формі гідрохлориду отримали у вигляді темно-коричневої твердої речовини.

MS (ISP): 265,2 (МН⁺) і 267,3 (МН⁺).

Після етапу С] вказану сполуку отримали у вигляді брудно-білої піни.

MS (ISP): 401,3 (МН⁺) і 403,3 (МН⁺).

Приклад 70)

(2S)-1-({2-[2-(2-хлор-феніл)-5-метил-оксазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, починаючи з 4-хлорметил-5-метил-2-(2-хлор-феніл)-оксазолу і метил-ізобутирату. Початковий матеріал може бути отриманий з 3-метилбензальдегіду і 2,3-бутандіон-оксиму, як описано для бензальдегіду у Chem. Pharm. Bull. 1971, 19, 2050-2057. Етапи А] і С] виконували як описано у прикладі 60, а етап В] проводили за методикою прикладу 69. Сполуку отримали у вигляді світло-коричневої піни.

MS (ISP): 401,4 (МН⁺) і 403,3 (МН⁺).

Приклад 71)

(2S)-1-({1-[2-(4-Фтор-3-метил-феніл)-5-метил-оксазол-4-ілметил]-циклопропіламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, етапи А]-С], починаючи з 4-хлорметил-5-метил-2-(4-фтор-3-метил-феніл)-оксазолу і трет-бутил-циклопропанкарбоксилату. Початковий матеріал може бути отриманий з 4-фтор-3-метилбензальдегіду і 2,3-бутандіон-оксиму, як описано для бензальдегіду у Chem. Pharm. Bull. 1971, 19, 2050-2057. Вказану сполуку отримали у вигляді білої смоли.

MS (ISP): 397,3 (МН⁺).

Приклад 72)

(2S)-1-({1-[2-(3-Хлор-феніл)-5-метил-оксазол-4-ілметил]-циклопропіламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, починаючи з 4-хлорметил-5-метил-2-(3-хлор-феніл)-оксазолу і трет-бутил-циклопропанкарбоксилату. Початковий матеріал може бути отриманий з 3-метилбензальдегіду і 2,3-бутандіон-оксиму, як описано для бензальдегіду у Chem. Pharm. Bull. 1971, 19, 2050-2057. Етапи А] і С] виконували, як описано у прикладі 60, а етап В] проводили за методикою прикладу 69. Вказану сполуку отримали у вигляді коричневої смоли.

MS (ISP): 399,3 (МН⁺) і 401,3 (МН⁺).

Приклад 73)

(2S)-1-({2-[2-(2-хлор-феніл)-5-метил-оксазол-4-ілметил]-циклопропіламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, починаючи з 4-хлорметил-5-метил-2-(2-хлор-феніл)-оксазолу і трет-бутил-циклопропанкарбоксилату. Початковий матеріал може бути отриманий з 3-метилбензальдегіду і 2,3-бутандіон-оксиму, як описано для бензальдегіду у Chem. Pharm. Bull. 1971, 19, 2050-2057. Етапи А] і С] виконували, як описано у прикладі 60, а етап В] проводили за методикою прикладу 69. Вказану сполуку отримали у вигляді світло-коричневої смоли.

MS (ISP): 399,3 (МН⁺) і 401,4 (МН⁺).

Приклад 74)

(2S)-1-({1,1-Диметил-2-(2-феніл-оксазол-4-іл)-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, етапи А]-С], починаючи з 4-хлорметил-2-феніл-оксазолу [CAS 30494-97-4] і метил-ізобутирату. Сполуку отримали у вигляді світло-жовтого масла.

MS (ISP): 353,2 (МН⁺).

Приклад 75)

(2s)-1-({1,1-Диметил-2-(2-феніл-тіазол-4-іл)-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, етапи А]-С], починаючи з 4-хлорметил-2-феніл-тіазолу [CAS 4771-13-7, серійно випускається] і метил-ізобутирату. Сполуку отримали у вигляді світло-жовтого масла.

MS (ISP): 369,2 (МН⁺).

Приклад 76)

(2S)-1-({1,1-диметил-2-(2-морфолін-4-іл-тіазол-4-іл)-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, починаючи з 4-(хлорметил)-2-(4-морфолініл)-тіазолу [CAS 172649-58-0] і метил-ізобутирату. Етапи А] і [С]) виконували, як описано у прикладі 60, а етап В] проводили за методикою прикладу 69. Сполуку отримали у вигляді світло-жовтої смоли.

MS (ISP): 37863 (МН⁺).

Приклад 77)

(2S)-1-({1,1-Диметил-2-(2-піперидин-1-іл-тіазол-4-іл)-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 60, починаючи з 4-(хлорметил)-2-(1-піперидиніл)-тіазолу і метил-ізобутирату. Початковий матеріал може бути отриманий, як описано для 4-(хлорметил)-2-(4-морфолініл)-тіазолу у US 545531. Етапи А] і С] виконували, як описано у прикладі 60, а етап В] проводили за методикою прикладу 69. Сполуку отримали у вигляді коричневої смоли.

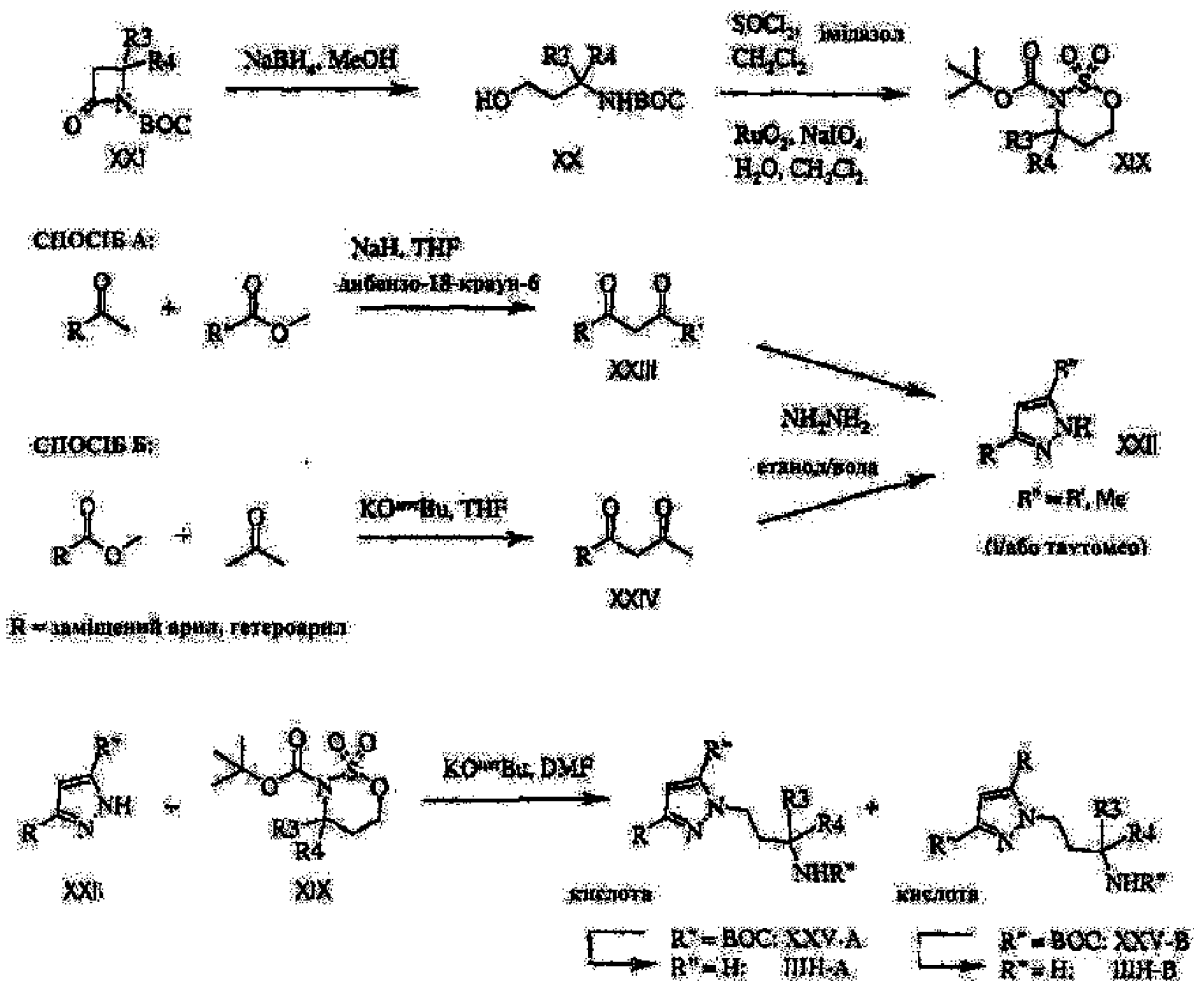
MS (ISP): 376,3 (МН⁺).

Приклад 78)

(2S)-1-({1,1-Диметил-3-(5-метил-3-феніл-піразол-1-іл)-пропіламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Для синтезу цього типу сполук потрібне отримання досі невідомих 6-ланкових сульфідатних реагентів XIX для отримання попередників амінів IIІH-IIІL. Загалом, ВОС-захищений 3-амінопропан-1-ол XX (наприклад, отриманий відновленням з азетидинону XXI) циклізують з SOCl₂ у присутності імідазолу. Напівпродукт звичайно не виділяють, а після його отримання оксидизують у ВОС-захищене похідне сульфонової кислоти XIX.

Як і 5-ланкові сульфамідати IV, ці сполуки є універсальними алкілюючими засобами, що легко вступають в реакції з багатьма нуклеофільними сполуками на основі азоту і вуглецю. Похідні піразолу XXII, що використовуються для прикладів 78-97, серійно випускаються або можуть бути отримані способами А або В, описаними у літературі, що використовують 1,3-дикетони XXIII і XXIV у якості напівпродуктів синтезу. Якщо піразоли XXII обробляють сильними основами, такими як трет-бутоксид калію ($\text{KO}^{\text{tert}}\text{Bu}$), т.п., а потім сульфамідатом XIX, отримують N-алкіловані продукти XXV-A і XXV-B (суміш регіоізомерів). Звичайно регіоізомер XXV-A може бути виділений у більших кількостях. Обробка цих ВОС-захищених амінів кислотами, такими як TFA або подібними, приводить до утворення вільних амінів IIIH-A і IIIH-B, які використовують у реакції приєднання з IIA для отримання ціанопіролідів I.



Етап А]: (3-гідрокси-1,1-диметил-пропіл)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір 4,4-диметил-1-трет-бутилоксикарбоніл-азетидин-2-он (32,5г, синтезований за методикою Schoen et al., J. Med. Chem. 1994, 37 (7), 897) розчинили у метанолі (450мл). Розчин охолодили до 0° у льодяній бані і обробили борогідридом натрію (18,3г, 6 порцій за 45 хвилин). Суміш залишили при перемішуванні на 3 години при 0°, нагріли до RT і перемішували ще 60 хвилин. Тоді реакційну суміш вилили у суміш льоду, води і насиченого розчину NH_4Cl і екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар відокремили, промили сольовим розчином, висушили на Na_2SO_4 і випарили. Масло, що залишилося, очистили флеш-хроматографією (градієнт гексанів у етилацетаті: 7/3-1/1). Фракції, що містили продукт, об'єднали, випарили і висушили під вакуумом, отримавши безбарвне масло (26,7г). ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,32 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,88 (t, J=6,3Hz, 2H), 3,77 (t, J=6,2Hz, 2H), 4,86 (широкий s, 1H).

Етап В]: 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір Імідазол (53,6г) розчинили у CH_2Cl_2 і охолодили до 0° у льодяній бані. Додали по краплях тіонілхлорид (28,1г), розчинений у 100мл чистого CH_2Cl_2 , і отриману суміш залишили нагріватися до RT. Перемішування продовжували протягом 60 хвилин при RT і тоді суміш охолодили до -78 °C. Додали за 50 хвилин розчин (3-гідрокси-1,1-диметил-пропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (26,7г) у 150мл CH_2Cl_2 і отриману суміш залишили нагріватися до RT і перемішували протягом 24 годин. Аналізом TLC підтвердили повну витрату початкового матеріалу. Суміш профільтували через Dicalite і фільтр ретельно промили CH_2Cl_2 . Органічний шар розбавили CH_2Cl_2 , промили водою і сольовим розчином, висушили на Na_2SO_4 , профільтували і концентрували до об'єму близько 750мл. Додали розчин NaIO_4 (61,2г) у 620мл води і суміш охолодили до 0°C. Додали Ru(IV)O_2 гідрат (1,23г) і чорну суспензію перемішували протягом 90 хвилин при 0°C. Тоді її нагріли до RT і залишили при перемішуванні ще на 20 годин. Суміш профільтували через Dicalite і фільтрат екстрагували CH_2Cl_2 .

Об'єднані органічні шари промили сольовим розчином, висушили і профільтрували. Обробкою фільтрату активованим вугіллям (6,9г) протягом 30 хвилин видалили усі сліди Ru. Суміш знову профільтрували і випарили з отриманням масла, яке очистили флеш-хроматографією (гексани/етилацетат 9:1, а потім 8:2) з отриманням бажаного продукту у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід: 17,3г). ¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,53 (s, 9H), 1,63 (s, 6H), 2,29 (t, J=6,8Hz, 2H), 4,62 (t, J=6,8Hz, 2H).

Етап C]: [1,1-диметил-3-(5-метил-3-феніл-піразол-1-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

5-метил-3-феніл-1H-піразол] (320мг, отриманий з бензоїлацетону і гідазину за методикою Ali et al., *Rac. J. Sci. Ind. Res.* 1993, 36 (12), 502) розчинили у DMF (7мл) і охолодили до 0°C у льодяній бані. Додали порціями трет-бутоксид калію (284мг) і суміш перемішували протягом 45 хвилин при 0°C. Тоді додали однією порцією 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір (617мг) і реакційну суміш залишили при перемішуванні на 20 годин при RT. Додали HCl (1N водний розчин, 10мл) і перемішування продовжували 15 хвилин. Суміш розбавили діетиловим ефіром, промили водою і сольовим розчином (водні шари двічі переекстрагували діетиловим ефіром), висушили і випарили. Неочищений продукт очистили флеш-хроматографією (з градієнтом 0-15% CH₃CN у CH₂Cl₂) з отриманням бажаного продукту у вигляді жовтої смоли. Вихід: 545мг. Регіоізомер, що був присутній у незначній кількості, видалили на етапі хроматографічної очистки.

MS (ISP): 344,5 (MH⁺)

Етап D]: 1,1-диметил-3-(5-метил-3-феніл-піразол-1-іл)-пропіламін

[1,1-Диметил-3-(5-метил-3-феніл-піразол-1-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір (540мг) обробляли TFA/CH₂Cl₂ 3:1 (20мл) при 0°C протягом 2 годин. Отриману суміш концентрували під вакуумом і залишок розбавили етилацетатом. Органічний шар промили сумішшю сольового розчину/насиченого Na₂CO₃ і сольовим розчином, висушили і випарили з отриманням неочищеного масла. Його очистили флеш-хроматографією (градієнт 5%-40% MeOH у CH₂Cl₂, вміст NH₄OH 0,5%) з отриманням вказаної сполуки (349мг) у вигляді жовтої смоли.

MS (ISP): 244,5 (MH⁺).

Етап E]:

(2S)-1-([1,1-Диметил-3-(5-метил-3-феніл-піразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

1,1-диметил-3-(5-метил-3-феніл-піразол-1-іл)-пропіламін (344мг) розчинили у безводному DMF (7мл) в атмосфері аргону і додали гідроксид кальцію (95мг). Розчин 222мг (S)-1-(2-хлор-ацетил)-піролідін-2-карбонітрилу (IIA) у DMF (7мл) додали протягом 5 годин за допомогою шприцевого насоса і результуючу мутну суміш залишили при перемішуванні на 3 доби. Суміш вилили у 1N NaOH і екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промили 1N NaOH і сольовим розчином, висушили і випарили. Залишок очистили флеш-хроматографією з використанням градієнту MeOH у CH₂Cl₂ (0-15%) з отриманням вказаної сполуки у формі вільної основи (281мг). Для утворення солі 92мг цієї речовини розчинили у чистому трет-бутилметиловому ефірі (6мл). До цього розчину додали метансульфонову кислоту (2,42мл, 0,1M у трет-бутилметиловому ефірі) по краплях. Отриману суспензію перемішували при RT протягом 30 хвилин і тоді профільтрували. Вказану сполуку, отриману таким чином, висушили під вакуумом. Вихід: 101мг.

MS (ISP): 380,5 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 79)

(2S)-1-([3-(5-Метил-3-феніл-піразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Етап A]: 2,2-Діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутиловий ефір

Цю сполуку отримували способом, описаним вище для 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру (приклад 78, Етап B)], з (3-гідрокси-пропіл)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (10г). Бажаний сульфамідат отримали у вигляді безбарвної піни (11г).

¹H-ЯМР (∞,CDCl₃): 1,54 (s, 9H), 2,09 (m, 2H), 4,01 (t, 7=5,6Hz, 2H), 4,67 (t, J=6,0, 2H).

Етапи B]-D]: (2S)-1-([3-(5-метил-3-феніл-піразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи C]-E], з 5-метил-3-феніл-1H-піразолу, 2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA, у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 352,4 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 80)

(2S)-1-([1,1-диметил-3-[5-метил-3-(3-трифторметил-феніл)-піразол-1-іл]-пропіламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Етап A]: 5-Метил-3-(3-трифторметил-феніл)-1H-піразол

Етилацетат (2,45мл) додали до THF (50мл) і обробили гібридом натрію (1,09г, 60% дисперсія у маслі) в атмосфері аргону. Додали каталітичну кількість етанолу (2 краплі), а потім додали дибензо-18-краун-6 (90мг) і 3-трифторметилацетофенон (2,35г), розчинений у THF (20мл), протягом 20 хвилин. Коричневу суміш нагрівали до дефлегмації протягом 2 годин, охолодили і вилили у воду. pH довели до 5-6 за допомогою 2N HCl і 2N Na₂CO₃, відповідно. Водну фазу екстрагували етилацетатом і органічний шар промили сольовим розчином, висушили і випарили з отриманням проміжної 1,3-дикарбонільної сполуки у вигляді оранжевої твердої речовини.

Цю речовину розчинили в етанолі/воді 1:1 (50мл) і обробили моногідратом гідразину (0,8мл). Суміш нагрівали при температурі дефлегмації протягом 3 годин, охолодили і вилили у воду. рН довели до 8-9 за допомогою розчину Na_2CO_3 (2М) і потім водний шар екстрагували етилацетатом. Органічні шари промили сольовим розчином, висушили і випарили з отриманням неочищеного масла. Його очистили флеш-хроматографією (з градієнтом гексанів у етилацетаті) з отриманням вказаної сполуки у вигляді світло-жовтої твердої речовини (1,4г).

MS (ISP): 227,2 (MH^+).

Етапи В]-D]:

(2S)-1-({1,1-диметил-3-[5-метил-3-(3-трифторметил-феніл)-піразол-1-іл]-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи С]-Е], з 5-метил-3-(3-трифторметил-феніл)-1Н-піразолу, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 448,2 (MH^+ , вільна основа).

Приклад 81)

(2S)-1-({1,1-Диметил-3-[5-Метил-3-(3-трифторметокси-феніл)-піразол-1-іл]-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 80, етапи А]-D], з 3-трифторметоксиацетофенону, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 464,4 (MH^+ , вільна основа).

Приклад 82)

(2S)-1-({3-(5-етил-3-феніл-піразол-1-іл)-1,1-диметил-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 80, етапи А]-D], з ацетофенону, етил-пропіонату, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 394,4 (MH^+ , вільна основа).

Приклад 83)

(2S)-1-({1,1-Диметил-3-(5-метил-3-піридин-3-іл-піразол-1-іл)-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Етап А]: 3-(5-Метил-1Н-піразол-3-іл)-піридин

Цю сполуку, описану у літературі, отримували через 1,3-дикарбонільний напівпродукт за модифікованою методикою Ferenczy et al., Monatsh. Chem. 1897, 18, 674 і Gough et al., J. Chem. Soc. 1933, 350: Метил-нікотинову кислоту (20г) розчинили у THF (250мл) і додали ацетон (39мл). Твердий трет-бутоксид калію (18г) додали порціями за 15 хвилин і отриману жовту суспензію нагрівали при температурі дефлегмації протягом 60 хвилин. Суміш охолодили і розчинник випарили під вакуумом, отримавши коричневу тверду речовину. Її розчинили у воді/етанолі 1:1, погасили оцтовою кислотою (13мл) і обробили моногідратом гідразину (8,9мл). Отриманий розчин нагрівали при температурі дефлегмації протягом 60 хвилин, охолодили, розбавили водою і екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремили, промили сольовим розчином, висушили і випарили з отриманням оранжевого масла. Цей матеріал обробили етилацетатом/гексанами 1:1 (250мл), в результаті чого відбулася кристалізація. Суспензію перемішували протягом 30 хвилин і тоді профільтрували з отриманням бажаної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (13,4г).

^1H -ЯМР (∞ , CDCl_3): 2,74 (s, 3H), 6,41 (s, 1H), 7,33 (dd, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H), 8,99 (d, 1H).

Етапи В]-D]:

(2S)-1-({1,1-диметил-3-(5-метил-3-піридин-3-іл-піразол-1-іл)-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи С] Е], з 3-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-піридину, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 381,4 (MH^+ , вільна основа).

Приклад 84)

(2S)-1-({1,1-Диметил-3-(3-метил-5-піридин-3-іл-піразол-1-іл)-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Початковим матеріалом для цього синтезу був [1,1-диметил-3-(3-метил-5-піридин-3-іл-піразол-1-іл)-пропіл]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір, який отримали у якості неосновного регіоізомера при алкілюванні 3-(5-метил-1Н-піразол-3-іл)-піридину 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутиловим ефіром (приклад 83, етап В]). Тоді вказану сполуку отримали способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи D] і E] у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 381,3 (MH^+ , вільна основа).

Приклад 85)

(2S)-1-({3-[3-(3-Хлор-феніл)-5-метил-піразол-1-іл]-1,1-диметил-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 80, етапи А] D], з 3-хлор-ацетофенону, етилацетату, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і іІА у формі солі з метансульфоновою кислотою.

5 MS (ISP): 414,5 (МН⁺, вільна основа).

Приклад 86)

(2S)-1-({3-[3-(3,4-Дихлор-феніл)-5-метил-піразол-1-іл]-1,1-диметил-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

10 Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 80, етапи А] D], з 3,4-дихлор-ацетофенону, етилацетату, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру ІІА у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 448,4 (МН⁺, вільна основа).

Приклад 87)

15 (2S)-1-({1,1-Диметил-3-(3-феніл-5-трифторметил-піразол-1-іл)-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи С]-Е], з 3-феніл-5-(трифторметил)-1Н-піразолу, що серійно випускається, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і ІІА у формі солі з метансульфоновою кислотою.

20 MS (ISP): 434,5 (МН⁺, вільна основа).

Приклад 88)

(2S)-1-({3-(5-Ізопропіл-3-феніл-піразол-1-іл)-1,1-диметил-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

25 Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 80, етапи А]-D], з ацетофенону, етил-2-метил-пропіонової кислоти, 4,4-диметил-2,2-діоксо-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і ІІА у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 408,5 (МН⁺, вільна основа).

Приклад 89)

30 (2S)-1-({1,1-Диметил-3-(5-метил-3-тіофен-2-іл-піразол-1-іл)-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 83, етапи А]-D], з метил-тіофен-2-карбонової кислоти, ацетону, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і ІІА у формі солі з метансульфоновою кислотою.

35 MS (ISP): 386,4 (МН⁺, вільна основа).

Приклад 90)

(2S)-1-({1,1-Диметил-3-(5-метил-3-піридин-4-іл-піразол-1-іл)-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

40 Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 83, етапи А]-D], з метил-ізонікотинової кислоти, ацетону, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і ІІА у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 381,4 (МН⁺, вільна основа).

Приклад 91)

45 (2S)-1-({1,1-Диметил-3-[5-метил-3-(6-метил-піридин-3-іл)-піразол-1-іл]-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 83, етапи А]-D], з метил-6-метилнікотинової кислоти, ацетону, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і ІІА у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 395,3 (МН⁺, вільна основа).

50 Приклад 92)

(2S)-1-({3-(5-циклопропіл-3-феніл-піразол-1-іл)-1,1-диметил-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

55 Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 80, етапи А]-D], з ацетофенону, етил-циклопропанкарбонової кислоти, 4,4-диметил-2,2-діоксо-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і ІІА у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 406,4 (МН⁺, вільна основа).

Приклад 93)

60 (2S)-1-({1,1-Диметил-3-(5-метил-3-піразин-2-іл-піразол-1-іл)-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 83, етапи А]-D], з метил-піразинкарбонової кислоти, ацетону, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і ІІА у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 382,3 (МН⁺, вільна основа).

Приклад 94)

65 (2S)-1-({3-[3-(5-Хлор-піридин-3-іл)-5-метил-піразол-1-іл]-1,1-диметил-пропіламіно}-ацетил)-піролідін-2-кар

бонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 83, етапи A]-D], з метил-3-хлорпіридин-5-карбонової кислоти (синтезованої з метил-3-хлорпіридин-5-карбонової кислоти за методикою Meyer et al, Chem. Ber. 1928, 61, 2211), ацетону, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA у формі солі з метансульфоною кислотою.

MS (ISP): 415,4 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 95)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(5-метил-3-піридин-2-іл-піразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 83, етапи A]-D], з метил-піридин-2-карбонової кислоти, ацетону, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA у формі солі з метансульфоною кислотою.

MS (ISP): 381,3 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 96)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(3-піридин-3-іл-5-трифторметил-піразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Етап A]: 3-(5-трифторметил-1H-піразол-3-іл)-піридин

Цю сполуку, описану у літературі, отримували способом, аналогічним описаному у Katsuyama et Al, Synthesis 1997, 1321: 3-ацетил-піридин (1,21г) розчинили у бензолі (10мл)] і додали трет-бутоксид калію (1,35г) в атмосфері аргону. Суспензію охолодили до 0°C і додали трифтороцтової кислоти етиловий ефір (1,43мл) по краплях. Колір і структура суспензії змінилися за 10 хвилин, і результуючу суміш залишили при перемішуванні на 60 хвилин при RT. Додали воду (50мл) для розчинення твердих речовин. Додали оцтову кислоту (2,5мл) і отримали жовтий осадок. Додали етилацетат, і матеріал частково розчинився в органічному шарі. Прозорий водний шар відокремили, а суспензію в органічному шарі концентрували під вакуумом. Залишок суспендували в етанолі/воді 1:1 (50мл) і обробили моногідратом гідразину (0,61мл). Розчин нагрівали до дефлегмації з поступовим освітленням, до утворення прозорого розчину. Додали оцтову кислоту (2мл) і нагрівання продовжували 5 годин. Тоді розчин охолодили, вилили у сольовий розчин і підлужили насиченим розчином Na₂CO₃. Водний шар екстрагували етилацетатом, а органічний шар відокремили, промили сольовим розчином, висушили і випарили з отриманням неочищеного продукту. Цю тверду речовину розтирали з діетиловим ефіром (5мл) протягом 30 хвилин і профільтрували. Отриману тверду речовину висушили під вакуумом. (Вихід: 1,4г).

MS (ISP): 214,1 (MH⁺).

Етапи B]-D]:

(2S)-1-[[1,1-диметил-3-(3-піридин-3-іл-5-трифторметил-піразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи C]-E], з 3-(5-трифторметил-1H-піразол-3-іл)-піридину (з етапу A)), 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA у формі солі з метансульфоною кислотою.

MS (ISP): 435,4 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 97)

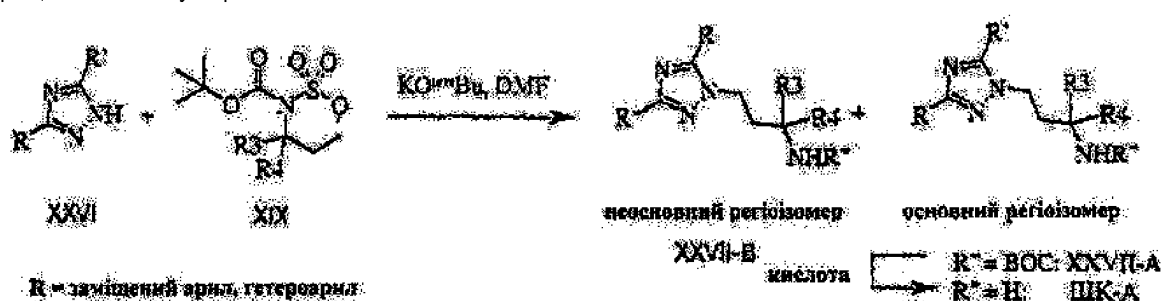
(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(3-піридин-3-іл-піразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи C]-D], з 3-(1H-піразол-3-іл)-піридину (синтезованого за методикою, описаною в літературі: Plate et al, Bioorg. Med. Chem. 1996, 4 (2), 227 і Schunack, Arch. Pharm. 1973, 306, 934, 941), 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA у формі солі з метансульфоною кислотою.

MS (ISP): 367,3 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 98)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(5-метил-3-піридин-3-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти



Для синтезу цього типу сполук потрібне отримання відповідного попередника аміну IIIC. Цю сполуку можна

отримати аналогічно синтезу амінів піразольного типу IIIN із заміною піразольних початкових матеріалів XXII [1,2,4]триазолами XXVI. [1,2,4]триазоли XXVI, що використовуються у прикладах 98-100, або серійно випускаються, описані в літературі, або були отримані за описаними в літературі методиками. Подібним чином, при алкілюванні XXVI можуть бути утворені регіоізмери (наприклад, XXVII-A і XXVII-B), які виділяють окремо один від одного, піддають депротекції кислотною обробкою з отриманням амінів IIIC. Аміни IIIC потім використовують у кінцевому етапі з'єднання з IIA з отриманням ціанопіролідину I.

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи C]-E], з заміною 5-метил-3-феніл-1H-піразолу 3-(5-метил-1H-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридином, який синтезували способом, описаним у літературі (Francis et al, Tempahedron Lett. 1987, 28 (43), 5133). Сполуку отримали у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 382,3 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 99)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(3-піридин-3-іл-5-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-

2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Етап A]: 3-(5-Трифторметил-1H-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридин

Моногідрат гідазину (0,34мл) розчинили в етанолі (6мл). Етил-трифторацетат (0,83мл) додали по краплях протягом 15 хвилин при 0°C і отриману суміш залишили при перемішуванні на 90 хвилин при 0°C. Розчин концентрували приблизно до 20% початкового об'єму під вакуумом при 35°C, і гідазид трифтороцтової кислоти, отриманий таким чином, використовували без подальшої очистки.

Нікотіамідину гідрохлорид (1,5г) суспендували в етанолі (8мл) і повільно додали суспензію метоксиду натрію (514мг) у 4мл етанолу. Отриману суспензію залишили при перемішуванні на 60 хвилин при RT і тоді профільтрували. До фільтрату через шприц додали етанольний розчин гідазиду трифтороцтової кислоти, отриманого раніше, і шприц промили малою кількістю етанолу. Результуючий розчин залишили при перемішуванні на 4 доби при RT в атмосфері аргону. Додали до розчину суміш 1:1 діетилового ефіру і гексанів (близько 25мл), декантували розчинник з маслянистого осадку і концентрували під вакуумом з отриманням неочищеного N'-(іміно-піридин-3-іл-метил)-гідазиду трифтороцтової кислоти (759мг) у вигляді напівтвердої речовини.

Цей матеріал обробили способом, описаним у літературі (Evans et al., US Patent 4,038,405,1977), 3H розчином NaOH (12мл) при температурі дефлегмації протягом 1,5 години і отриману суміш залишили при перемішуванні на ніч при RT. Суспензію профільтрували і тверду речовину промили холодною водою і висушили під вакуумом. Залишок розтерли з гексанами (10мл), профільтрували і висушили з отриманням вказаної сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (180мг).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 7,35 (dd, J=7,6, 4,0Hz, 1H), 8,24 (dt, 7=8,0, 2,0Hz, 1H), 8,41 (dd, J=4,8, 1,6Hz, 1H), 9,13 (d, J=1,6Hz, 1H)

MS (ESF): 212,9 ([M-H]⁻).

Етапи B]-E]:

(2S)-1-[[1,1-диметил-3-(3-піридин-3-іл-5-трифторметил-[1,2,4]триазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансул фонової кислоти

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи C]-E], із заміною 5-метил-3-феніл-1H-піразолу 3-(5-трифторметил-1H-[1,2,4]триазол-3-іл)-піридином з етапу A]. Бажаний ціанопіролідин отримали у формі солі з метансульфоновою кислотою у вигляді світло-жовтої, гігроскопічної твердої речовини.

MS (ISP): 436,4 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 100)

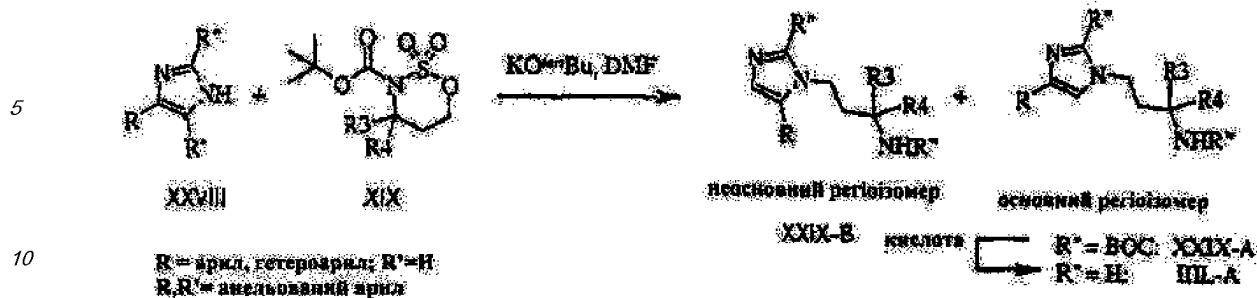
(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(5-метил-3-піразин-2-іл-[1,2,4]триазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи C]-E], із заміною 5-метил-3-феніл-1H-піразолу 2-(5-метил-1H-[1,2,4]триазол-3-іл)-піразином. Цю сполуку, описану в літературі, отримали з гідазиду піразин-2-карбонової кислоти (Reich et al, J. Med. Chem. 1989, 32 (11), 2474), за методикою, аналогічною описаній у Francis et al, Tempahedron Lett. 1987, 28 (43), 5133. Вказану сполуку отримали у формі вільної основи у вигляді безбарвного масла.

MS (ISP): 383,3 (MH⁺).

Приклад 101)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(2-метил-бензоімідазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну III-L. Цю сполуку можна отримати аналогічно синтезу амінів піразольного типу III-H із заміною піразольних початкових матеріалів XXII імідазолами XXVIII. Імідазоли XXVIII, що використовуються у прикладах 101-105, або серійно випускаються, описані у літературі, або були отримані за описаними в літературі методиками. Подібним чином, при алкілюванні XXVIII можуть бути утворені регіоізомери (наприклад, XXIX-A і XXIX-B), які виділяють окремо від одного, піддають депротекції кислотною обробкою з отриманням амінів III-L. Аміни III-L потім використовують у кінцевому етапі з'єднання з IIA з отриманням ціанопіролідинів I. Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи C]-E], з заміною 5-метил-3-феніл-1H-піразолу 2-метилбензімідазолом, що серійно випускається. Бажану сполуку отримали у формі вільного аміну у вигляді скловидної речовини.

MS (ISP): 354,3 (MH⁺).

Приклад 102)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(2-метил-4-піридин-3-іл-імідазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Етап A]: 3-(2-Метил-1H-імідазол-4-іл)-піридин

Бромацетилпіридину гідробромід (1,0г) і ацетамідину гідрохлорид (0,505г) суспендували у метанолі. Додали однією порцією трет-бутоксид калію (1,0г); суміш стала світло-жовтою. Отриману суспензію нагрівали при температурі дефлегмації протягом 6 годин і тоді охолодили і профільтрували. Розчинник видалили під вакуумом, а залишок розчинили у CHCl₃ і адсорбували силікагелем, яким завантажили силікагелеву колонку. Колонку елюювали CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:10:1, і фракції, що містили бажаний продукт, об'єднали і випарили з отриманням масла (79мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 2,50 (s, 3H), 7,27 (s, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,46 (m, 1H), 8,93 (m, 1H).

Етапи B]-D]:

(2S)-1-[[1,1-диметил-3-(2-метил-4-піридин-3-іл-імідазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи C]-E], із заміною 5-метил-3-феніл-1H-піразолу 3-(2-метил-1H-імідазол-4-іл)-піридином, отриманим на Етапі A]. Бажану сполуку отримали у формі вільного аміну у вигляді скловидної речовини.

MS (ISP): 381,3 (MH⁺).

Приклад 103)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(4-феніл-імідазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи C]-E], із заміною 5-метил-3-феніл-1H-піразолу 4-феніл-1H-імідазолом, що серійно випускається. Бажану сполуку отримували у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 366,2 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 104)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(4-піридин-2-іл-імідазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Етап A]: 2-(1H-імідазол-4-іл)-піридин

Цю сполуку, описану в літературі, отримували альтернативним способом, описаним у Heterocycles 1994, 39 (1), 139: Тозилметилізоціанід (TOSMIC) (3,57г) суспендували в етанолі (50мл) і додали 2-піколінальдегід (2,0г). Ціанід натрію (92мг) додали однією порцією при 15°C і залишили суміш при перемішуванні; внутрішня температура піднялася до 26 °C, і утворився прозорий розчин. Суміш знову охолодили до 15 °C і осадили проміжне оксазолінове похідне. Суспензію профільтрували і твердий напівпродукт промили діетиловим ефіром/гексанами 1:1 і висушили під вакуумом (вихід: 4,77г).

Цей матеріал розчинили у 7M NH₃ у метанолі (125мл) і нагрівали при 100°C протягом 24 годин у закоркованій пробірці. Суміш охолодили, випарили під вакуумом і залишок очистили флеш-хроматографією з отриманням бажаної сполуки у вигляді масла (1,56г).

MS (ISP): 146,2 (MH⁺).

Етапи B]-D]:

(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(4-піридин-2-іл-імідазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи C]-E], із заміною 5-метил-3-феніл-1H-піразолу 2-(1H-імідазол-4-іл)-піридином, отриманим на етапі A]. Бажану сполуку отримали у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 367,3 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 105)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(4-піридин-3-іл-імідазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Вказану сполуку отримували аналогічно попередньому прикладу 104, етапи A]-D], з піридин-3-карбоксальдегіду у якості початкового матеріалу. Бажану сполуку отримали у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 367,2 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 106)

(2S)-1-[(6R/S)-(2-метокси-5,6,7,8-тетрагідро-хінолін-6-іламіно)-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Етап A]: 2-Метокси-7,8-дигідро-5Н-хінолін-6-он-оксим

2-Метокси-7,8-дигідро-5Н-хінолін-6-он (246мг, синтезований за методикою J. Org. Chem. 1991, 56 (15), 4636) розчинили в етанолі/воді 1:1 (14мл) і додали ацетат натрію (600мг) і гідроксиламіну гідрохлорид (482мг). Отриману суспензію нагрівали при температурі дефлегмації протягом 4 годин, доки аналіз TLC не підтвердив повну витрату початкового тетрагідрохінолінону. Реакційну суміш вилили у суміш льоду, води і 1N NaOH (pH>10) і водний шар екстрагували етилацетатом. Органічний шар відокремили, промили сольовим розчином, висушили і випарили з отриманням неочищеного продукту. Його очистили флеш-хроматографією (з градієнтом етилацетату у гексанах, 20%-50%) з отриманням бажаного продукту, що являв собою суміш (E/Z)-ізомерів (232мг), у вигляді жовтої твердої речовини.

Т.пл.: 124-126°C. MS (ISP): 193,1 (MH⁺)

Етап B]-C]:

(2S)-1-[(6R/S)-(2-Метокси-5,6,7,8-тетрагідро-хінолін-6-іламіно)-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти (суміш двох діастереомерів)

Цю сполуку синтезували як суміш 2 діастереомерів способом, аналогічним описаному у прикладі 2, етапи A]-B], з 2-метокси-7,8-дигідро-5Н-хінолін-6-он-оксиму, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA у формі солі з метансульфоновою кислотою.

MS (ISP): 315,3 (MH⁺, вільна основа).

Приклад 107)

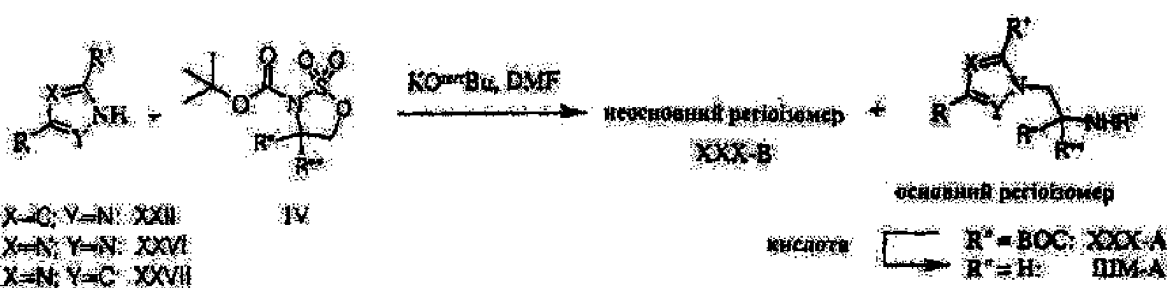
(2S)-1-[[1,1-Диметил-3-(5-ціано-2-метил-індол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 14 і прикладі 78 (етапи C]-E]), відповідно, з 5-ціано-2-метил-індолу, 4,4-диметил-2,2-діоксо-2'-[1,2,3]оксатіазинан-3-карбонової кислоти трет-бутилового ефіру і IIA.

MS (ISP): 378,4 (MH⁺).

Приклад 108)

(2S)-1-[[1-(1S)-1-Метил-2-(3-феніл-піразол-1-іл)-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання амінів IIIM, які можуть бути отримані, як описано для піразолів IIIN, триазолів IIIK і імідазолів IIIL, із заміною сульфамідату XIX сульфамідом IV. Початкові піразоли XXII, [1,2,4]триазоли XXVI і імідазоли XXVIII, що використовуються у прикладах 108-112, або серійно випускаються, є відомими сполуками, або отримані, як описано у попередніх прикладах або у деяких прикладах, наведених нижче. Можуть бути утворені регіоізмери (наприклад, XXX-A), які виділяють окремо один від одного, піддають депротекції кислотною обробкою з отриманням амінів IIIM. Потім аміни IIIM використовують у кінцевому етапі приєднання з IIA для отримання ціанопіролідинів I.

Вказану вище сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи C]-E], із заміною 5-метил-3-феніл-1Н-піразолу 3-феніл-1Н-піразолом, що серійно випускається, і з заміною сульфамідату XIX сульфамідом IV, і з тим виключенням, що кінцевий етап приєднання з IIA проводили, як описано у прикладі 1. Вказану сполуку отримали у формі вільного аміну у вигляді скловидної речовини.

MS (ISP): 338,3 (MH⁺).

Приклад 109)

(2S)-1-(((1S)-2-[3-(4-Метокси-феніл)-піразол-1-іл]-1-метил-етиламіно)-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи С]-Е], із заміною 5-метил-3-феніл-1Н-піразолу 3-(4-метокси-феніл)-1Н-піразолом, що серійно випускається, і з заміною сульфамідату XIX сульфамідом IV, і з тим виключенням, що кінцевий етап приєднання з IIA проводили, як описано у прикладі 1. Вказану сполуку отримали у формі вільного аміну у вигляді скловидної речовини.

MS (ISP): 368,4 (МН⁺).

Приклад 110)

(2S)-1-((1S)-2-[3-(4-Метокси-феніл)-[1,2,4]триазол-1-іл]-1-метил-етиламіно)-ацетил-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи С]-Е], з 3-(4-метокси-феніл)-1Н-[1,2,4]триазолу (Hoggarth et al, J. Chem. Soc. 1950, 1579; синтезований, як описано у Lin et al., J. Org. Chem. 1979, 44 (23), 4160, з 4-метокси-бензаміду) із заміною сульфамідату XIX сульфамідом IV і з тим виключенням, що кінцевий етап приєднання з IIA проводили, як описано у прикладі 1. Вказану сполуку отримали у формі вільного аміну у вигляді скловидної речовини.

MS (ISP): 369,4 (МН⁺).

Приклад 111)

(2S)-1-((1S)-1-Метил-2-(5-метил-3-феніл-[1,2,4]триазол-1-іл)-етиламіно)-ацетил-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи С]-Е], з 5-метил-3-феніл-1Н-[1,2,4]триазолу (Francis et al, Tempahedron Lett. 1987, 28 ; (43), 5133) із заміною сульфамідату XIX сульфамідом IV і з тим виключенням, що кінцевий етап приєднання з IIA проводили, як описано у прикладі 1. Вказану сполуку отримали у формі вільного аміну у вигляді скловидної речовини.

MS (ISP): 353,4 (МН⁺).

Приклад 112)

(2S)-1-((1S)-1-Метил-2-(5-метил-3-феніл-тразол-1-іл)-етиламіно)-ацетил-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 78, етапи С]-Е], з 5-метил-3-феніл-1Н-піразолу, із заміною сульфамідату XIX сульфамідом IV і з тим виключенням, що кінцевий етап приєднання з IIA проводили, як описано у прикладі 1. Вказану сполуку отримали у формі вільного аміну у вигляді скловидної речовини.

MS (ISP): 352,4 (МН⁺).

Приклад 113)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-2-(5-феніл-піридин-2-іламіно)-етиліаміно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, феніл борної кислоти і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у діоксані і осадили шляхом обробки HCl у діоксані з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 378,4 (МН⁺).

Приклад 114)

(2S)-1-((2-[5-(3-Метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 3-метоксифенілборної кислоти і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки HCl у діетиловому ефірі з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 408,5 (МН⁺).

Приклад 115)

(2S)-1-((2-[5-(4-Ціано-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 4-ціанофенілборної кислоти і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки HCl у діетиловому ефірі з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 403,6 (МН⁺).

Приклад 116)

(2S)-1-((2-[5-(2-Метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 2-метоксифенілборної кислоти і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки HCl у діетиловому ефірі з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 408,5 (МН⁺).

Приклад 117)

(2S)-1-((2-[5-(3-ціано-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 3-ціанофенілборної кислоти і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки HCl у діетиловому ефірі з отриманням білого порошку.

білого порошку.

MS (ISP): 403,6 (МН⁺).

Приклад 118)

(2S)-1-({2-[5-(3-ціано-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, 3-ціанофенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки HCl у діетиловому ефірі з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 375,5 (МН⁺).

Приклад 119)

(2S)-1-({1,1-диметил-2-[5-(3-трифторметил-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 3-(трифторметил)-фенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у трет-бутил-метиловому ефірі і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 446,4 (МН⁺).

Приклад 120)

(2S)-1-({1,1-Диметил-2-[5-(4-трифторметил-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 4-(трифторметил)-фенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у трет-бутил-метиловому ефірі і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 446,3 (МН⁺).

Приклад 121)

(2S)-1-({1,1-Диметил-2-[5-(3-трифторметил-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 2-(трифторметил)-фенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у трет-бутил-метиловому ефірі і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 446,3 (МН⁺).

Приклад 122)

(2S)-1-({2-[5-(3,5-Біс-трифторметил-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 3,5-біс(трифторметил)-фенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у трет-бутил-метиловому ефірі і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 514,3 (МН⁺).

Приклад 123)

(2S)-1-({2-[3,3']Біпіридиніл-6-іламіно)-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, піридин-3-борної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у трет-бутил-метиловому ефірі і етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 377,3 (МН⁺).

Приклад 124)

(2S)-1-({2-[5-(2,4-Диметокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,5-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 2,4-диметоксифенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у трет-бутил-метиловому ефірі і етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням жовтуватого порошку.

MS (ISP): 438,5 (МН⁺).

Приклад 125)

(2S)-1-({2-[6-(4-Метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, 4-метоксифенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки HCl у діетиловому ефірі з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 380,5 (МН⁺).

Приклад 126)

(2S)-1-({2-[6-(4-ціано-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, 4-ціанофенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки HCl у діетиловому ефірі з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 375,5 (MН⁺).

Приклад 127)

(2S)-1-({2-[6-(3-Метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, 3-метоксифенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки HCl у діетиловому ефірі з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 380,5 (MН⁺).

Приклад 128)

(2S)-1-({2-[6-(4-ціано-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 4-ціанофенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки HCl у діетиловому ефірі з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 403,6 (MН⁺).

Приклад 129)

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-(6-феніл-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, фенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки HCl у діетиловому ефірі з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 378,4 (MН⁺).

Приклад 130)

(2S)-1-({2-[6-(3-ціано-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, 3-ціанофенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у діоксані і осадили шляхом обробки HCl у діоксані з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 375,5 (MН⁺).

Приклад 131)

(2S)-1-({2-[6-(3-Метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 3-метоксифенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою в етилацетаті з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 408,5 (MН⁺).

Приклад 132)

(2S)-1-({2-[6-(4-метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 4-метоксифенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою в етилацетаті з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 408,4 (MН⁺).

Приклад 133)

(2S)-1-({2-[6-(2-Метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 2-метоксифенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою в етилацетаті з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 408,4 (MН⁺).

Приклад 134)

(2S)-1-({2-[6-(2-Метокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з

2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміноетану, 2-метоксибенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки метансульфоною кислотою в трет-бутил-метиловому ефірі і етилацетаті з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 380,5 (MH⁺).

Приклад 135)

(2S)-1-((2-[6-(3-ціано-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфоною кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 3-ціанофенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки метансульфоною кислотою в трет-бутил-метиловому ефірі і етилацетаті з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 403,5 (MH⁺).

Приклад 136)

(2S)-1-((2-[6-(3,5-біс-трифторметил-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфоною кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 3,5-біс(трифторметил)-фенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки метансульфоною кислотою в етилацетаті з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 514,3 (MH⁺).

Приклад 137)

(2S)-1-((1,1-Диметил-2-[6-(4-трифторметил-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфоною кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 4-трифторметил-фенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у THF і осадили шляхом обробки метансульфоною кислотою в етилацетаті з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 446,4 (MH⁺).

Приклад 138)

(2S)-1-((1,1-Диметил-2-[6-(2-трифторметил-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфоною кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 2-трифторметил-фенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у трет-бутил-метиловому ефірі і осадили шляхом обробки метансульфоною кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 446,4 (MH⁺).

Приклад 139)

(2S)-1-((1,1-Диметил-2-[6-(3-трифторметил-феніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфоною кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 3-трифторметил-феніл борної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у трет-бутил-метиловому ефірі і осадили шляхом обробки метансульфоною кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 446,4 (MH⁺).

Приклад 140)

(2S)-1-([2-([2,3]Біпіридиніл-6-іламіно)-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-2-карбонітрил, сіль метансульфоною кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, піридин-3-борної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у трет-бутил-метиловому ефірі і осадили шляхом обробки метансульфоною кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 379,5 (MH⁺).

Приклад 141)

(2S)-1-((2-[6-(2,4-Диметокси-феніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфоною кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 2,4-диметоксифенілборної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили в етилацетаті і трет-бутил-метиловому ефірі і осадили шляхом обробки метансульфоною кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 438,5 (MH⁺).

Приклад 142)

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-(6-*m*-толіл-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфоною кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з

2,6-дибромпіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 3-метил феніл борної кислоти і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили в етилацетаті і трет-бутил-метиловому ефірі і осадили шляхом обробки метансульфоною кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 392,3 (МН⁺).

Приклад 143)

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-(5-феніл-піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 5-бром-2-йодопіримідину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, фенілборної кислоти і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді буруватої скловидної речовини.

MS (ISP): 379,5 (МН⁺).

Приклад 144)

(2S)-1-([2-[5-(3-метокси-феніл)-піримідин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 5-бром-2-йодопіримідину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 3-метоксифенілборної кислоти і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді жовтуватої піни.

MS (ISP): 409,5 (МН⁺).

Приклад 145)

(2S)-1-([2-[5-(3-ціано-феніл)-піримідин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 5-бром-2-йодопіримідину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 3-ціанофенілборної кислоти і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді буруватої піни.

MS (ISP): 404,5 (МН⁺).

Приклад 146)

(2S)-1-([2-[5-(4-ціано-феніл)-піримідин-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 36, етапи А]-С], починаючи з 5-бром-2-йодопіримідину, 1,2-діаміно-2-метилпропану, 4-ціанофенілборної кислоти і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді жовтуватої піни.

MS (ISP): 404,5 (МН⁺).

Приклад 147)

(2S)-1-([2-[4-(2,4-диметокси-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 2-бром-2',4'-диметоксиацетофенону і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді світло-жовтої скловидної речовини.

MS (ISP): 416,4 (МН⁺).

Приклад 148)

(2S)-1-([2-[4-(2-Метокси-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 2-метоксифенацил-броміду і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді світло-жовтої скловидної речовини.

MS (ISP): 386,4 (МН⁺).

Приклад 149)

(2S)-1-([2-[4-феніл-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 2-бромацетофенону і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді світло-жовтої скловидної речовини.

MS (ISP): 356,4 (МН⁺).

Приклад 150)

(2S)-1-([2-[4-(3-метокси-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 2-бром-3'-метоксиацетофенону і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді світло-жовтої скловидної речовини.

MS (ISP): 386,4 (МН⁺).

Приклад 151)

(2S)-1-([2-(8Н-індено[1,2-d]тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 2-бромінданону і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у діоксані і осадили шляхом обробки НСІ у діоксані з отриманням світло-жовтого порошку.

MS (ISP): 368,3 (МН⁺).

Приклад 152)

(2S)-[2-(5-метил-4-феніл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з

(2-тіоуреїдо-етил)-карбаїмінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 2-бромпропіофенону і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у діоксані і осадили шляхом обробки НСІ у діоксані з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 370,4 (МН⁺).

Приклад 153)

(2S)-1-([2-(4,5-дифеніл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, гідрохлорид

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбаїмінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 2-бром-2-фенілацетофенону і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у діоксані і осадили шляхом обробки НСІ у діоксані з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 432,4 (МН⁺).

Приклад 154)

(2S)-1-([2-(4-бензоїл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролілін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбаїмінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 3-бром-1-феніл-пропан-1,2-діону і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили в етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 384,3 (МН⁺).

Приклад 155)

(2S)-1-([2-[4-(4-фтор-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбаїмінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 4-фторфенацил-броміду і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді білої скловидної речовини.

MS (ISP): 374,4 (МН⁺).

Приклад 156)

(2S)-1-([2-[4-(4-Трифторметил-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбаїмінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 4-(трифторметил)-фенацил броміду і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді білої піни.

MS (ISP): 424,4 (МН⁺).

Приклад 157)

(2S)-1-([2-(4-Піридин-2-іл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбаїмінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 2-(бромацетил)-піридину і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді безбарвного масла.

MS (ISP): 357,3 (МН⁺).

Приклад 158)

(2S)-([2-(4-Піридин-4-іл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбаїмінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 4-(бромацетил)-піридину і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді жовтуватої піни.

MS (ISP): 357,3 (МН⁺).

Приклад 159)

(2S)-1-([2-[5-метил-4-(4-трифторметил-феніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбаїмінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 2-бром-1-(4-трифторметилфеніл)пропан-1-ону і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді жовтуватої піни.

MS (ISP): 460,4 (МNa⁺), 438,4 (МН⁺).

Приклад 160)

(2S)-1-([2-[4-(4-Ціано-феніл)-5-метил-тіазол-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбаїмінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 4-(2-бром-пропіоніл)-бензонітрилу і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді жовтуватої піни.

MS (ISP): 395,3 (МН⁺).

Приклад 161)

(2S)-2-(4-Піридин-3-іл-тіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролілін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбаїмінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 3-(бромацетил)-піридину і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді жовтуватого масла.

MS (ISP): 357,3 (МН⁺).

Приклад 162)

(2S)-1-([2-[4-(4-Ціано-феніл)-тіазол-2-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (1,1-диметил-2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру, який отримали, як описано нижче, 4-ціанофенацил-броміду і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили в етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 409,3 (МН⁺).

(1,1-диметил-2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

Етап А]: [2-(3-Бензоїл-тіоуреїдо)-1,1-диметил-етил]-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

Розчин (2-аміно-1,1-диметил-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 320581-09-7] (43,9г) і бензоїл-ізотіоціанату (31,8мл) у THF (400мл) перемішували при 60°C протягом ночі. Суміш концентрували. Додали малі кількості толуолу. Нерозчинні частинки відфільтрували, а розчин концентрували. Залишок розчинили в етилацетаті і екстрагували сольовим розчином. Органічний шар висушили (MgSO₄) і випарили. Кристалізацією утвореного залишку у толуолі і гексані отримали 53,0г білих кристалів.

MS (ISP): 352,3 (МН⁺).

Етап В]: (1,1-Диметил-2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутиловий ефір

Розчин [2-(3-бензоїл-тіоуреїдо)-1,1-Диметил-етил]-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (53,0г) і карбонату калію (25,8г) у MeOH (500мл) і H₂O (300мл) нагрівали при температурі дефлегмації протягом 3 годин. Суміш концентрували. Залишок розчинили в етилацетаті і екстрагували сольовим розчином. Органічний шар висушили (MgSO₄) і випарили. Флеш-хроматографією (толуол/етилацетат 1:1) отримали 10,4г білого порошку.

MS (ISP): 248,2 (МН⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,17 (s, 6H), 1,38 (s, 9H), 3,57 (d, 2H), 6,57 (широкий s, 1H), 7,11 (широкий s, 2H).

Приклад 163)

(2S)-1-{{2-(4,5,6,7-Тетрагідро-бензотіазол-2-іламіно)-етиламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру [CAS 331779-96-5], 2-бром-циклогексанону і ІІА. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді жовтої піни.

MS (ISP): 334,2 (МН⁺).

Приклад 164)

(2S)-1-{{1,1-диметил-2-(6-етоксикарбоніл-4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридин-2-іламіно)-етиламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (1,1-диметил-2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (див. приклад 162), етил 3-бром-4-оксо-1-піперидинкарбоксилату [95629-02-0] і ІІА. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою і трет-бутил-метиловим ефіром з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 435,5 (МН⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,19 (t, 3H), 1,30 (s, 6H), 2,06 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 3,52 (m, 3H), 3,62 (m, 3H), 4,10 (q, 2H) і (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,85 (dd, 1H), 8,18 (широкий s, 1H), 9,09 (широкий s, 2H). (+ Ротамер).

Приклад 165)

(2S)-1-{{1,1-диметил-2-(6-ацетил-4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридин-2-іламіно)-етиламіно}-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 47, етапи А]-С], починаючи з (1,1-диметил-2-тіоуреїдо-етил)-карбамінової кислоти трет-бутилового ефіру (див. приклад 162), 1-піперидинкарбонової кислота, 3-бром-4-оксо-, 1,1-диметилетилового ефіру [188869-05-8] і ІІА, при цьому після етапу В] отриманий 2-метил-N¹-(4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридин-2-іл)-пропан-1,2-діамін перетворили на 1-[2-(2-аміно-2-метил-пропіламіно)-6,7-дигідро-4Н-тіазоло[5,4-с]піридин-5-іл]-етанон, як описано нижче. Цю сполуку використовували у етапі С]. Залишок, отриманий флеш-хроматографією на етапі С], розчинили у трет-бутил-метиловому ефірі і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням жовтуватого порошку.

MS (ISP): 405,4 (МН⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,29 (s, 6H), 2,05 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,20 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,67 (m, 2H), 3,51 (m, 3H), 3,66 (m, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,86 (dd, 1H), 8,0 (широкий s, 1H), 9,10 (широкий s, 2H). (+ Ротамер)

1-[2-(2-Аміно-2-метил-пропіламіно)-6,7-дигідро-4Н-тіазоло[5,4-с]піридин-5-іл]-етанон

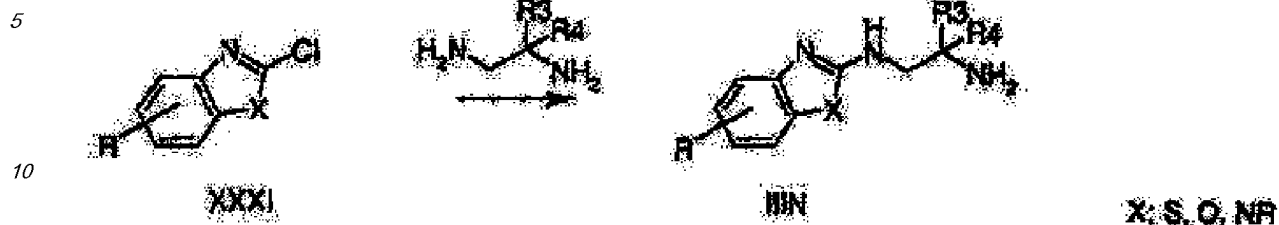
Розчин 2-метил-N¹-(4,5,6,7-тетрагідро-тіазоло[5,4-с]піридин-2-іл)-пропан-1,2-діаміну (125мг, отриманий етапу В]), ацетилхлориду (39мкл) і 4-диметиламіно-піридину (3,4мг) у метиленхлориді (2мл) перемішували 1 годину при RT. Додали холодний розчин 1Н гідроксиду натрію і суміш екстрагували метиленхлоридом. Органічний шар висушили (MgSO₄) і випарили. Флеш-хроматографією (метиленхлорид/MeOH/NH₄OH) отримали 58мг безбарвної скловидної речовини.

MS (ISP): 269,3 (МН⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,20 (s, 6H), 2,15 і 2,18 (2s, 3H), 2,64 і 2,70 (2t, 2H), 3,01 і 3,16 (2s, 2H), 3,71 і 3,86 (2t, 2H), 4,45 і 4,53 (2s, 2H).

Приклад 166)

(2S)-1-[[2-(бензотіазол-2-іламіно)-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну IIIN. Можливий спосіб отримання IIIN показаний на загальній схемі, наведеній вище. За цією схемою, хлор-бензотіазол, -бензоксазол або -імідазол XXXI обробляють відповідним 1,2-діаміноетаном.

Етап А] : N1-Бензотіазол-2-іл-2-метил-пропан-1,2-діамін

Розчин 2-хлорбензотіазолу (5,0г) у 1,2-діаміно-2-метилпропані (20мл) і піридин (2,3мл) перемішували 2 години при RT. Розчинник випарили. Флеш-хроматографією (силікагель; CH₂Cl₂/MeOH) отримали 6,2г безбарвного масла, яке кристалізувалося після відстоювання.

MS (ISP): 222,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,21 (s, 6H), 3,32 (s, 2H), 5,90 (широкий s, 1H), 7,07 (t, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,57 (d, 1H).

Етап В]: (2S)-1-[[2-(Бензотіазол-2-іламіно)-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували з N1-бензотіазол-2-іл-2-метил-пропан-1,2-діаміну (0,98г) і IIA (0,24г) за методикою, описаною у прикладі 1, при цьому у якості розчинника додавали DMF. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, кристалізувався після відстоювання з виходом 0,52г білих кристалів.

MS (ISP): 358,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,07 (s, 6H), 1,95-2,13 (m, 2H), 2,13-2,30 (m, 2H), 3,31-3,42 (m, 5H), 3,59 (m, 1H), 4,65 (dd, 1H), 6,99 (t, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,88 (t, 1H). (+Ротамер).

Приклад 167)

(2S)-1-[[2-(бензотіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 166, етапи А]-В], починаючи з 2-хлорбензотіазолу, 1,2-діаміноетану і IIA. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді білої піни.

MS (ISP): 330,4 (MH⁺).

Приклад 168)

(2S)-1-[[2-(Бензооксазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 166, етапи А]-В], починаючи з 2-хлорбензоксазолу, 1,2-діаміноетану і IIA. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді білої піни.

MS (ISP): 314,3 (MH⁺).

Приклад 169)

(2S)-1-[[2-(Бензооксазол-2-іламіно)-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 166, етапи А]-В], починаючи з 2-хлорбензооксазолу, 1,2-діаміно-2-метилпропану і IIA.

Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді буруватої піни.

MS (ISP): 342,3 (MH⁺).

Приклад 170)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-2-(1-метил-1Н-бензоімідазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 166, етапи А]-В], починаючи з 2-хлор-1-метилбензімідазолу [CAS 1849-02-1], 1,2-діаміно-2-метилпропану і IIA. Сполуку у формі вільного аміну виділили у вигляді білої піни.

MS (ISP): 355,33 (MH⁺).

Приклад 171)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-2-(5-феніл[1,3,4]оксадіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну III O. Можливий спосіб отримання III O показаний на загальній схемі, наведеній вище. За цією схемою, 2-хлор-[1,3,4]оксадіазол XXXII обробляють відповідним 1,2-діаміноетаном.

Етап А]: 2-Метил-N²-(5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-пропан-1,2-діамін

Розчин 2-хлор-5-феніл-[1,3,4]оксадіазолу (0,5г; [CAS 1483-31-4]) і 1,2-діаміно-2-метилпропану (0,88мл) у 1-метил-2-піролідиноні (5мл) перемішували 1 годину при RT. Розчинник випарили. Флеш-хроматографією (силікагель; CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 90:9,5:0,5) отримали 513мг темно-червоної піни.

MS (ISP): 233,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (CDCl₃): 1,25 (s, 6H), 3,35 (s, 2H), 7,43 (m, 3H), 7, 88 (m, 2H).

Етап В]:

(2S)-1-[[1,1-диметил-2-(5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

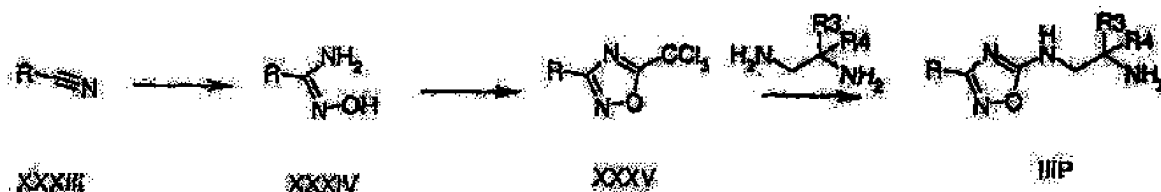
Вказану сполуку отримували з 2-метил-N²-(5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-пропан-1,2-діаміну (403мг) і IIA (200мг), за методикою, описаною у прикладі 1, при цьому додавали гідроксид кальцію (86мг) і використовували DMF у якості розчинника. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили у етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням 229мг білого порошку.

MS (ISP): 369,4 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,18 (s, 6H), 1,99-2,13 (m, 2H), 2,15-2,23 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 3,54-3,58 (m, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 4,06-4,18 (m, 2H), 4,85 (dd, 1H), 7,55 (m, 3H), 7,84 (m, 2H), 8,12 (t, 1H), 8,83 (широкий s, 1H), 8,95 (широкий s, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 172)

(2S)-1-[[1,1-Диметил-2-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти



Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну IIIP. Можливий спосіб отримання IIIP показаний на загальній схемі, наведеній вище. За цією схемою, нітрил карбонової кислоти XXXIII перетворюють на відповідний гідрокси-амідин XXXIV. Циклізацією у присутності трихлороцтового ангідриду і трихлороцтової кислоти отримують [1,2,4]оксадіазол XXXV, який обробляють відповідним 1,2-діаміноетаном.

Етап А]: N-Гідрокси-нікотинамідин

3-Ціанопіридин (4,0г) і гідроксиламіну гідрохлорид (3,2г) додали до розчину натрію (1,8г) у MeOH (60мл). Суміш перемішували 2,5 години при RT і нагрівали при температурі дефлегмації протягом 30 хвилин. Після охолодження до RT тверді речовини відфільтрували. Розчин випарили. Після флеш-хроматографії (125г силікагель; CH₂Cl₂/MeOH 9:1) і осадження з гептану і етилацетату отримали білі кристали (4,7г).

MS (ISP): 138,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 5,98 (широкий s, 2H), 7,41 (dd, 1H), 8,01 (ddd, 1H), 8,56 (dd, 1H), 8,86 (dd, 1H), 9,84 (s, 1H).

Етап В]: 3-(5-трихлорметил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піридин, сіль трихлороцтової кислоти

Суміш N-гідрокси-нікотинамідину (3,2г), трихлороцтової кислоти (15,2г) і трихлороцтового ангідриду (8,5мл) перемішували 30 хвилин при 115°C. Після охолодження до RT додали H₂O. Суміш екстрагували етилацетатом. Органічні шари об'єднали, висушили (MgSO₄) і випарили. Після флеш-хроматографії (150г силікагель; циклогексан/етилацетат 4:1) і кристалізації з гептану отримали 8,7г білих кристалів.

MS (EI): 264,9 (M⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 7,66 (dd, 1H), 8,40 (m, 1H), 8,83 (dd, 1H), 9,19 (dd, 1H).

Етап С]: 2-метил-N¹-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пропан-1,2-діамін

Розчин 3-(5-трихлорметил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-піридину, солі трихлороцтової кислоти (2,0г) і 1,2-діаміно-2-метилпропану (2,4мл) у THF (20мл) нагрівали при температурі дефлегмації протягом 2 годин. Після охолодження до RT додали 1N NaOH. Суміш екстрагували етилацетатом.

Органічні шари об'єднали, висушили (MgSO₄) і випарили. Кристалізацією з діетилового ефіру отримали 0,86г білих кристалів.

MS (ISP): 234,2 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,04 (s, 6H), 3,22 (s, 2H), 3,3 (широкий s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 8,23 (ddd, 1H), 8,72 (dd, 1H), 9,05 (d, 1H).

Етап D]:

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Вказану сполуку отримували з 2-метил-N¹-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл)-пропан-1,2-діаміну (304мг) і IIA (105мг), за методикою, описаною у прикладі 1, при цьому додавали гідроксид кальцію (64мг) і використовували DMF у якості розчинника. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили в етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням 240мг білого порошку.

MS (ISP): 370,3 (MH⁺).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆): 1,35 (s, 6H), 1,99-2,10 (m, 2H), 2,12-2,25, (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 3,55 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,72 (m, 1H), 4,16 (m, 2H), 4,78 (dd, 1H), 7,61 (dd, 1H), 8,28 (ddd, 1H), 8,77 (dd, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,98 (m, 1H), 9,05 (d, 1H). (+ Ротамер).

Приклад 173)

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-(3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 172, етапи B]-D], починаючи з N-гідрокси-бензамідину, 1,2-діаміно-2-метилпропану і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили в етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 369,4 (MH⁺).

Приклад 174)

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-(3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксапіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 172, етапи A]-D], починаючи з 2-ціанопіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили в етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 370,4 (MH⁺).

Приклад 175)

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-(3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 172, етапи A]-D], починаючи з 4-ціанопіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили в етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 370,4 (MH⁺).

Приклад 176)

(2S)-1-([1,1-диметил-2-[3-(6-метил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 172, етапи A]-D], починаючи з 5-ціано-2-піколіну, 1,2-діаміно-2-метилпропану і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили в етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 384,4 (MH⁺).

Приклад 177)

(2S)-1-([2-[3-(2-Хлор-піридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 172, етапи A]-D], починаючи з 2-хлор-4-ціанопіридину, 1,2-діаміно-2-метилпропану і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили в етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням білого порошку.

MS (ISP): 404,5 (MH⁺).

Приклад 178)

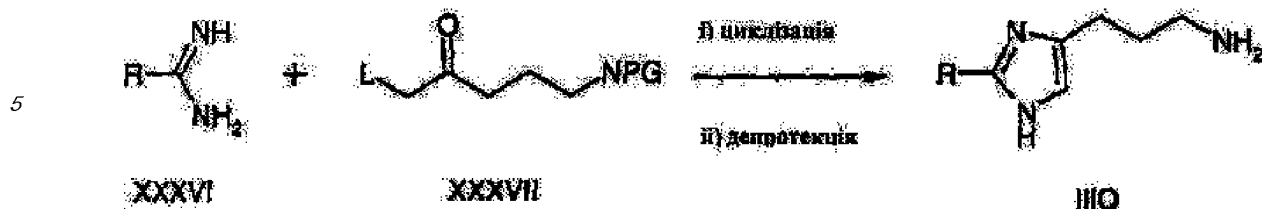
(2S)-1-([2-[3-(3,5-дихлор-феніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил, сіль метансульфонової кислоти

Цю сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 172, етапи A]-D], починаючи з 3,5-дихлорбензонітрилу, 1,2-діаміно-2-метилпропану і IIA. Залишок, отриманий флеш-хроматографією, розчинили в етилацетаті і осадили шляхом обробки метансульфоновою кислотою з отриманням жовтого порошку.

MS (ISP): 437,3 (MH⁺).

Приклад 179)

(2S)-1-([3-(2-Феніл-1H-імідазол-4-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил



10 L = група, що відщеплюється
PG = Захисна група

Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання похідного аміну IIIQ, показане на схемі, наведеній вище. Аміни IIIQ можуть бути синтезовані циклізацією похідного амідину XXXVI з N-захищеним похідним 4-оксо-пентиламіну XXXVII, активованим у первинному 5-положенні. Придатною N-захисною групою є, наприклад, фталімідо-група, що може бути відщеплена шляхом обробки гідрaziном. Амідини XXXVI описані в літературі або можуть бути легко отримані з відповідних нітрильних похідних з використанням стандартних способів, наприклад, реакції Піннера. Отримання N-захищених 4-оксо-пентиламінів XXXVII описано, наприклад, у Schunack, W. et al. Z. Naturforschung 1987, 42B, 238-242.

Етап А): 2-[3-(2-Феніл-1H-імідазол-4-іл)-пропіл]-ізоіндол-1,3-діон

20 До розчину 2-(5-бром-4-оксо-пентил)-ізоіндол-1,3-діону [CAS 41306-64-3] (12,4г) у чистому DMF (50мл) додали бензамідин 85 % (5,65г) і карбонат калію (11,05г). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 4 годин, концентрували під глибоким вакуумом, погасили водою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили льодом/водою і сольовим розчином, висушили на сульфаті магнію і концентрували. Залишок очистили хроматографією на силікагелі з використанням метиленхлориду/метанолу 2 і 5% у якості елюенту. Фракції, що містили продукт, об'єднали і випарили до сухого стану з отриманням 2-[3-(2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-пропіл]-ізоіндол-1,3-діону (8,95г) у вигляді світло-жовтої піни.

MS (ISP): 332,0 (MH⁺).

Етап В): 3-(2-Феніл-1H-імідазол-4-іл)-пропіламін

30 До розчину 2-[3-(2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-пропіл]-ізоіндол-1,3-діону (4,16г) в етанолі (50мл) додали гідрaziну гідрат (3,18г). Реакційну суміш перемішували при температурі дефлегмації протягом 4 годин, охолодили до 0-5°C і осадок відфільтрували. Фільтрат концентрували і маслянистий залишок погасили охолодженим розчином 1N NaOH (20мл) і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили на сульфаті магнію і концентрували до сухого стану з отриманням 3-(2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-пропіламіну (1,95г) у вигляді жовтої піни, яка була достатньо чистою для безпосереднього використання у наступному етапі.

MS (ISP): 202,2 (MH⁺).

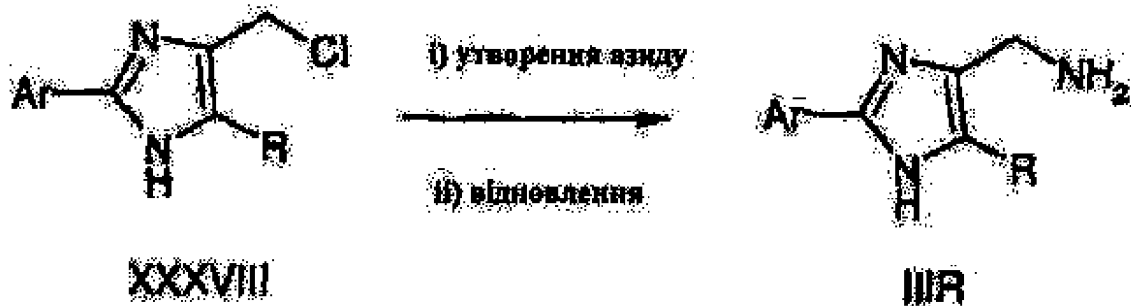
Етап С): (2S)-1-[[3-(2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-пропіламіно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил

40 До розчину 3-(2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-пропіламіну (0,603г) у чистому THF (40мл) додали IIA (0,172г) способом, аналогічним описаному у прикладі 1. Реакційну суміш перемішували при RT протягом 20 годин і концентрували під вакуумом. Залишок очистили хроматографією на силікагелі з використанням метиленхлориду/метанолу 10, 20 і 30% у якості елюенту. Фракції, що містили бажану сполуку, об'єднали і випарили до сухого стану з отриманням вказаної сполуки (0,175г) у вигляді світло-жовтої піни.

MS (ISP): 338,2 (MH⁺).

Приклад 180)

(2S)-1-[[[5-Метил-2-феніл-1H-імідазол-4-ілметил)-аміно]-ацетил]-піролідин-2-карбонітрил



60 Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання аміну типу IIIR, який може бути отриманий з імідазолів XXXVIII через утворення і відновлення азидів. Похідні азидів можуть бути отримані реакціями заміщення XXXVIII з азидами з використанням, наприклад, азидів металів або реакції Міцунобу. Відновлення азидів добре описане у літературі і здійснюється, наприклад, шляхом гідрегенізації або реакцією Штаудінгера. Імідазоли XXXVIII серійно випускаються або можуть бути отримані за методиками, аналогічними описаним у WO 96/10018.

Етап А): 4-Азидометил-5-метил-2-феніл-1H-імідазол

65 До розчину 4-хлорметил-5-метил-2-феніл-1H-імідазолу гідрохлориду (4,86г) [CAS 58731-95-6] у DMF (50мл) додали азид натрію (7,79г). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин в атмосфері аргону і концентрували без нагріву під глибоким вакуумом. До залишку додали лід/1M розчин K₂CO₃

і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили на сульфаті магнію і концентрували. Залишок очистили хроматографією на силікагелі з використанням метиленхлориду/метанолу 2% у якості елюенту з отриманням 4-азидометил-5-метил-2-феніл-1H-імідазолу (3,70г) у вигляді світло-жовтого аморфного порошку.

MS (ISP): 214,3 (MH⁺).

Етап B]: C-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-метиламін

До розчину 4-азидометил-5-метил-2-феніл-1H-імідазолу (1,22г) в етанолі (50мл) додали 10% Pd/C (0,10 г). Реакційну суміш гідрогенізували при кімнатній температурі і 1,1 бар протягом 30 хвилин, каталізатор відфільтрували на прокладці з целіту. Фільтрат випарили до сухого стану під глибоким вакуумом з отриманням C-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-метиламін (1,06г) у вигляді світло-жовтої піни, яка була достатньо чистою для безпосереднього використання у наступному етапі.

MS(ISP): 188,4 (MH⁺).

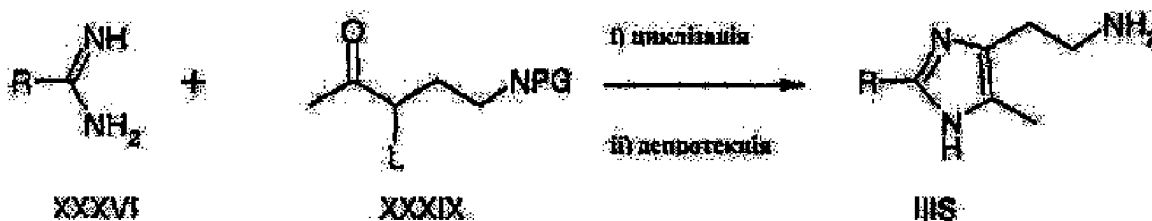
Етап C]: (2S)-1-[(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-ілметил)-аміно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

До розчину C-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-метиламіну (1,12г) у чистому THF (60мл) додали IIA (0,345г) способом, аналогічним описаному у прикладі 1. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин і концентрували під вакуумом. Залишок погасили сольовим розчином і конц. розчином NaOH/льодом і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили на сульфаті магнію і концентрували, залишок очистили хроматографією на силікагелі з використанням метиленхлориду/метанолу 5% і 10% у якості елюенту з отриманням вказаної сполуки (0,32г) у вигляді світло-жовтої піни.

MS (ISP): 324,3 (MH⁺).

Приклад 181)

(2S)-1-[[2-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил



L = група, що відщеплюється

PG = захисна група

Для синтезу цієї сполуки потрібне отримання похідного аміну III S. Це може бути здійснене, як показано на схемі, наведеній вище, циклізацією похідного амідину XXXVI із N-захищеним 4-оксо-пентиламіном XXXIX, активованим у 3-положенні. Придатна N-захисна група являє собою, наприклад, фталімідо-група, яка може бути відщеплена шляхом обробки гіdraзином. Арил-амідини XXXVI є такими, що описані у літературі, або можуть бути легко отримані з відповідних нітрильних похідних з використанням стандартних способів, наприклад, реакції Піннера. Отримання N-захищених 4-оксо-пентиламінів XXXIX описане у Schunack, W. et al Z. Naturforschung 1987,42B, 238-242.

Етап A] : 2-[2-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етил]-ізоіндол-1,3-діон

До розчину 2-(3-бром-4-оксо-пентил)-ізоіндол-1,3-діону (12,4г) [CAS 112357-34-3] у чистому DMF (50мл) додали бензамідін 85% (5,65г) і карбонат калію (11,03г). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 4 годин і концентрували під вакуумом. До залишку додали лід/воду і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили водою і сольовим розчином, висушили на сульфаті магнію і концентрували. Неочищений продукт очистили хроматографією на силікагелі з використанням метиленхлориду/метанолу 5% і 10% у якості елюенту з отриманням 2-[2-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етил]-ізоіндол-1,3-діону (5,5г) у вигляді жовтої піни.

MS (ISP): 332,3 (MH⁺).

Етап B]: 2-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламін

До розчину 2-[2-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етил]-ізоіндол-1,3-діону (5,3г) в етанолі (80мл) додали гідрат гіdraзину (4,0г). Реакційну суміш перемішували при температурі дефлегмації 4 години, охолодили до 0°C і відфільтрували осадок. До фільтрату додали сольовий розчин і холодний 2N розчин NaOH (20мл) і суміш екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили на сульфаті магнію і випарили до сухого стану під глибоким вакуумом з отриманням 2-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіну (3,8г) у вигляді брудно-білої твердої речовини, яка була достатньо чистою для безпосереднього використання у наступному етапі.

MS (ISP): 202,2 (MH⁺).

Етап C] : (2S)-1-[[2-(5-Метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил]-піролідін-2-карбонітрил

До розчину 2-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіну (1,21г) у чистому THF (60мл) додали IIA (0,345г) способом, аналогічним описаному у прикладі 1. Реакційну суміш перемішували при RT протягом 20 годин і концентрували під вакуумом. Залишок увібрали малою кількістю метиленхлориду/метанолу і очистили хроматографією на силікагелі з використанням метиленхлориду/метанолу 10%, 20% і 30% у якості елюенту з отриманням вказаної сполуки (0,465г) у вигляді світло-жовтої піни.

MS (ISP): 338,2 (MH⁺).

Приклад 182)

(2S)-1-{{2-(5-метил-2-піридин-4-іл-1Н-імідазол-4-іл)-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували, як описано у прикладі 181, етапи А]-С], починаючи з 2-(3-бром-4-оксо-пентил)-ізоіндол-1,3-діону [CAS 112357-34-3] і 4-амідинопіридину гідрохлориду [CAS 6345-27-3]. Після хроматографії отримали потрібний продукт у вигляді світло-жовтої напівтвердої речовини.

MS (ISP): 339,2 (MH⁺).

Приклад 183)

(2S)-1-{{2-(5-Метил-2-піридин-3-іл-1Н-імідазол-4-іл)-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували, як описано у прикладі 181, етапи А]-С], починаючи з 2-(3-бром-4-оксо-пентил)-ізоіндол-1,3-діону [CAS 112357-34-3] і 3-амідинопіридину гідрохлориду [CAS 7356-60-7]. Після хроматографії отримали бажаний продукт у вигляді жовтої напівтвердої речовини.

MS (ISP): 339,3 (MH⁺).

Приклад 184)

(2S)-1-{{2-(5-метил-2-піридин-2-іл-1Н-імідазол-4-іл)-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували як описано у прикладі 181, етапи А]-С], починаючи з 2-(3-бром-4-оксо-пентил)-ізоіндол-1,3-діону [CAS 112357-34-3] і 2-амідинопіридину гідрохлориду [CAS 51285-26-8]. Після хроматографії отримали бажаний продукт у вигляді жовтої піни.

MS (ISP): 339,2 (MH⁺).

Приклад 185)

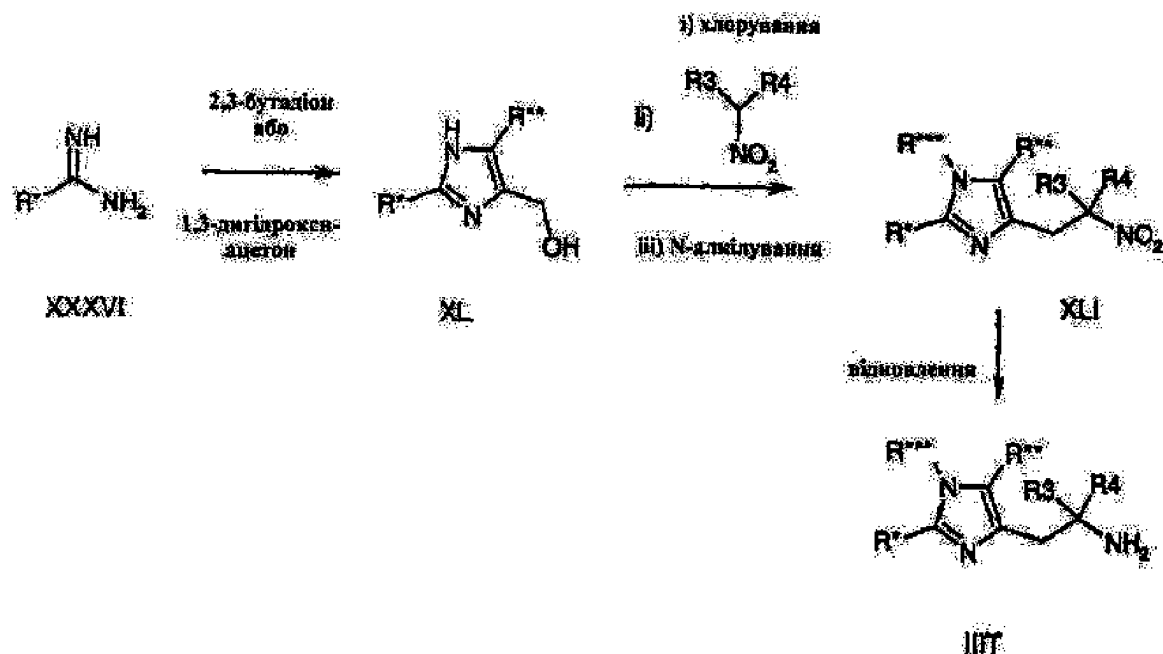
(2S)-1-{{2-(2-феніл-1Н-імідазол-4-іл)-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил

До розчину 2-(2-феніл-1Н-імідазол-4-іл)-етиламіну (1,12г) [CAS 57118-68-0] у DMF (10мл) додали ІІА (0,518г) і гідроксид кальцію (0,223г) способом, аналогічним описаному у прикладі 1. Реакційну суміш перемішували при RT 18 годин і концентрували під глибоким вакуумом. Залишок погасили льодом/конц. розчином NaOH/сольовим розчином і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили на сульфаті магнію і концентрували. Залишок очистили хроматографією на силікагелі з використанням метиленхлориду/метанолу 5 і 10% у якості елюенту з отриманням вказаної сполуки (0,50г) у вигляді світло-жовтої піни.

MS (ISP): 324,3 (MH⁺).

Приклад 186)

(2S)-1-{{2-[2-(3-Фтор-4-метил-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил}-піролідин-2-карбонітрил



Для синтезу вказаної сполуки потрібне отримання відповідного попередника аміну IIIТ. Можлива послідовність синтезу показана на загальній схемі, наведений вище. Імідазоли XL можуть бути отримані з амідинів XXXVI реакцією з 2,3-бутандіоном або 1,3-дигідроксиацетоном, як описано у WO 96/10018 або у DE2528640. Хлоруванням і реакцією з аліфатичними нітро-сполуками в основних умовах (що описана, наприклад, у Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 219-225) отримують нітро-похідні XLI. Перед кінцевим відновленням у похідні амінів IIIТ можливе проведення етапу N-алкілювання.

Етап А]: 2-[(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-1Н-імідазол-4-іл]-метанол, гідрохлорид

До розчину 3-фтор-4-метилбензамідину гідрохлориду (5,65г) CAS [175277-88-0] в ізопропанолі (75мл) додали при 80°C 2,3-бутандіон (3,22г) [CAS 431-03-8, серійно випускається]. Після перемішування реакційної суміші при температурі дефлегмації протягом 48 годин її концентрували і залишок увібрали 3М HCl (80мл) і знову

нагрівали при температурі дефлегмації 3 години. Тоді реакційну суміш концентрували майже до сухого стану. До залишку додали ацетон (100мл) і суміш охолодили до 0°C. Утворений осадок профільтрували, промили малою кількістю холодного ацетону і ефіру і висушили під глибоким вакуумом з отриманням

2-(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-метанолу гідрохлориду (6,7г) у якості брудно-білої твердої речовини.

MS (ISP): 221,2 (MН⁺).

Етап В]: 2-[(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-4-(2-метил-2-нітро-пропіл)-1H-імідазол

До суспензії 2-(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-метанолу гідрохлориду (4,87г) у толуолі (45мл) додали по краплях за 15 хвилин при 45°C тіонілхлорид (141г), розчинений у толуолі (5мл). Реакційну суміш перемішували півгодини при 65°C і 2 години при RT, додали діетиловий ефір (200мл), відфільтрували осадок і висушили. Неочищений сухий залишок (5,12г) розчинили у метанолі (25мл) і додали по краплях за 15 хвилин при 20-25°C до суміші 2-нітропропану (5,4г) і 1М розчину метилату натрію/метанолу (46мл). Реакційну суміш перемішували при RT протягом 3 годин, концентрували під вакуумом без нагріву, залишок погасили льодом/сольовим розчином і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили сольовим розчином, висушили на сульфаті магнію і концентрували. Залишок розтерли з метиленхлоридом/діетиловим ефіром, охолодили і профільтрували з отриманням твердої речовини. Залишок на фільтрі промили діетиловим ефіром і висушили з отриманням 2-(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-4-(2-метил-2-нітро-пропіл)-1H-імідазолу (4,2г) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

MS (ISP): 292,3 (MН⁺).

Етап С]: 2-[2-(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламін

До розчину 2-(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-4-(2-метил-2-нітро-пропіл)-1H-імідазолу (1,6г) в оцтовій кислоті (32мл) додали двома рівними порціями цинковий пил (5,2г) за 15 хвилин при 20-25°C. Слабоекзотермічну реакцію проводили при перемішуванні при RT протягом 1,5 годин, неорганічні солі відфільтрували і промили оцтовою кислотою. Фільтрат концентрували майже до сухого стану, залишок погасили холодним конц. NaOH і сольовим розчином і екстрагували етилацетатом. The органічну фазу промили сольовим розчином, висушили на сульфаті магнію і випарили до сухого стану з отриманням 2-[2-(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіну (1,16г) у вигляді світло-жовтої піни, достатньо чистої для використання у наступному етапі.

MS (ISP): 262,3 (MН⁺).

Етап D]:

(2S)-1-({2-[2-(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

До розчину 2-[2-(3-фтор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіну (0,522г) у DMF (15мл) додали IIA (0,172г) способом, аналогічним описаному у прикладі 1. Реакційну суміш перемішували при RT протягом 20 годин і концентрували під вакуумом. Залишок очистили хроматографією на силікагелі з використанням метиленхлориду/метанолу 5 і 10% у якості елюенту. Фракції, що містили бажану сполуку, випарили до сухого стану з отриманням вказаної сполуки у вигляді світло-жовтої піни (0,331г).

MS (ISP): (MН⁺).

Приклад 187)

(2S)-1-({1,1-Диметил-2-[5-метил-2-(4-трифторметил-феніл)-1H-імідазол-4-іл]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, Етапи А]-D], починаючи з 4-(трифторметил)бензамідину гідрохлориду дигідрату [CAS 175278-62-3] і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 434,3 (MН⁺).

Приклад 188)

(2S)-1-({1,1-диметил-2-(5-метил-2-м-толіл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил.

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, Етапи А]-D], починаючи з 3-метилбензолкарбоксимідаміду гідрохлориду [CAS 20680-59-5] і 2,3-бутандіону [CAS 431.03-8]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 380,3 (MН⁺).

Приклад 189)

(2S)-1-({1,1-Диметил-2-[5-метил-2-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-4-іл]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, Етапи А]-D], починаючи з 3-хлорбензолкарбоксимідаміду гідрохлориду [CAS 24095-60-1] і 2,3-бутандіону [CAS 431.03-8]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 400,4 (MН⁺).

Приклад 190)

(2S)-1-({2-[2-(3,5-Біс-трифторметил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, Етапи А]-D], починаючи з

3,5-біс-(трифторметил)бензамідину гідрохлориду [CAS 97603-94-6] і 2,3-бутандіону [CAS 431.03-8]. Після хроматографія на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 502,3 (МН⁺).

Приклад 191)

(2S)-1-({2-[2-(3,5-Дихлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, Етапи А]-D], починаючи з 3,5-дихлорбензамідину гідрохлориду [CAS 22978-61-6] і 2,3-бутандіону [CAS 431.03-8]. Після хроматографія на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 434,2, 436,2 (МН⁺).

Приклад 192)

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-(2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-7-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, Етапи В]-D], починаючи з (2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-метанолу [CAS 43002-54-6]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді світло-жовтої піни.

MS (ISP): 352,3 (МН⁺).

Приклад 193)

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-(1-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи В]-D], починаючи з (2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-метанолу [CAS 43002-54-6]. Додатково після етапу В] був проведений етап N-алкілювання В-1]. Це алкілювання може бути здійснене способом, аналогічним описаному у J. Med. Chem. 1986, 29, 261-267. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали вказану сполуку у вигляді світло-жовтої піни.

MS (ISP): 366,3 (МН⁺).

Етап В-1]: 1-метил-4-(2-метил-2-нітро-пропіл)-2-феніл-1H-імідазол

Метилйодид (1,4г) додали по краплях до суміші 4-(2-метил-2-нітро-пропіл)-2-феніл-1H-імідазолу (1,6г) і порошкового гідроксиду калію (2,19г) у DMF (20мл) при 20-25°C. Реакційну суміш перемішували при RT протягом 4 годин, погасили льодом/водою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили водою і сольовим розчином, висушили на сульфаті магнію і концентрували. Залишок очистили на силікагелі з використанням метиленхлориду/метанолу 2 і 5% у якості елюенту з отриманням бажаного продукту (1,40г) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

Приклад 194)

(2S)-1-({2-(1,5-диметил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил}-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи В]-D], починаючи з (5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-метанолу гідрохлориду [CAS 32330-02-2]. Додатково після етапу В] був проведений етап N-алкілювання В-1]. Це алкілювання може бути здійснене способом, аналогічним описаному у J. Med. Chem. 1986, 29, 261-267. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 380,3 (МН⁺)

Етап В-1]: 1,5-Диметил-4-(2-метил-2-нітро-пропіл)-2-феніл-1H-імідазол

Метилйодид (1,4г) додали по краплях до суміші, що перемішувалася, 5-метил-4-(2-метил-2-нітро-пропіл)-2-феніл-1H-імідазолу (2,0г) і порошкового гідроксиду калію (2,0г) у DMF (30мл) при 10-20°C. Реакційну суміш перемішували при RT протягом 2 годин, погасили льодом/водою і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промили водою і сольовим розчином, висушили на сульфаті магнію і концентрували. Залишок очистили на силікагелі з використанням метиленхлориду/метанолу 2 і 5% у якості елюенту з отриманням бажаного продукту (0,98г) у вигляді світло-жовтої аморфної сполуки.

MS (ISP): 274,2 (МН⁺).

Приклад 195)

(2S)-1-(2-[2-(3-фтор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи А]-D], починаючи з 3-фторбензамідину гідрохлориду [CAS 75207-72-6] і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 384,4 (МН⁺).

Приклад 196)

(2S)-1-({2-[2-(3-Метокси-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи А]-D], починаючи з 3-метокси-бензамідину гідрохлориду [CAS 26113-44-0] і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. Після хроматографії на силікагелі з використанням метиленхлориду/метанолу у якості елюенту, отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 396,4 (МН⁺).

Приклад 197)

(2S)-1-((2-[2-(3-Етоксифеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи A]-D], починаючи з 3-етокси-бензамідину гідрохлориду [CAS 25027-74-1] і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 410,4 (MН⁺).

Приклад 198)

(2S)-1-((2-[2-(3,5-Дифтор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи A]-D], починаючи з 3,5-дифторбензамідину гідрохлориду [CAS 144797-68-2] і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 402,3 (MН⁺).

Приклад 199)

(2S)-1-((2-[2-(3,5-диметокси-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи A]-D], починаючи з 3,5-диметоксибензамідину гідрохлориду [CAS 61416-81-7] і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 426,4 (MН⁺).

Приклад 200)

(2S)-1-((1,1-Диметил-2-[5-метил-2-[3-трифторметил-феніл]-1H-імідазол-4-іл]-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи A]-D], починаючи з 3-(трифторметил)бензамідину гідрохлориду [CAS 62980-03-4] і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 434,3 (MН⁺).

Приклад 201)

(2S)-1-((1,1-Диметил-2-(5-метил-2-піридин-2-іл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи A]-D], починаючи з піридин-2-карбоксимідаміду гідрохлориду [CAS 51285-26-8] і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. У цьому випадку відновлення нітрогрупи в аміногрупу (етап C)] виконували з використанням Pd/C і формату амонію, як описано у Tempahedron Lett., 1985, 25, 3415-3418. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 367,3 (MН⁺).

Приклад 202)

(2S)-1-((1,1-Диметил-2-(5-метил-2-піридин-3-іл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи A]-D], починаючи з піридин-3-карбоксимідаміду гідрохлориду [CAS 7356-60-7] і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. У цьому випадку відновлення нітрогрупи в аміногрупу (етап C)] виконували з використанням Pd/C і формату амонію, як описано у Tempahedron Lett., 1985, 25, 3415-3418. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 367,3 (MН⁺).

Приклад 203)

(2S)-1-((1,1-Диметил-2-(5-метил-2-піридин-4-іл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи A]-D], починаючи з піридин-4-карбоксимідаміду гідрохлориду [CAS 6345-27-33] і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. У цьому випадку відновлення нітрогрупи в аміногрупу (етап C)] виконували з використанням Pd/C і формату амонію, як описано у Tempahedron Lett., 1985, 25, 3415-3418. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 367,3 (MН⁺).

Приклад 204)

(2S)-1-((1,1-Диметил-2-[5-метил-2-(3-трифторметокси-феніл)-1H-імідазол-4-іл]-етиламіно)-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи A]-D], починаючи з 3-трифторметокси-бензамідину гідрохлориду [CAS 62980-03-4] і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 449,4 (MН⁺).

Приклад 205)

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-(5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи B]-D], починаючи з (5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл)-метанолу гідрохлориду [CAS 32330-02-2]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 366,3 (MH⁺).

Приклад 206)

(2S)-1-([2-[2-(4-Хлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи B]-D], починаючи з [2-(4-хлор-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-метанолу гідрохлориду [CAS 14401-51-5]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 400,4 (MH⁺).

Приклад 207)

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-(5-метил-2-р-толіл-1H-імідазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи B]-D], починаючи з (5-метил-2-Р-толіл-1H-імідазол-4-іл)-метанолу гідрохлориду [CAS 6326-27-8]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 380,4 (MH⁺).

Приклад 208)

(2S)-1-([2-[2-(3-Хлор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-1,1-диметил-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи B]-D], починаючи з [2-(3-хлор-4-метил-феніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-метанолу гідрохлориду [CAS 116940-45-5]. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 414,2 (MH⁺).

Приклад 209)

(2S)-1-([1,1-Диметил-2-[2-(3-ацетамідофеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл]-етиламіно]-ацетил)-піролідин-2-карбонітрил

Вказану сполуку отримували способом, аналогічним описаному у прикладі 186, етапи A]-D], починаючи з N-[3-(аміноімінометил)феніл]-ацетаміду і 2,3-дикетобутану [CAS 431-03-8]. Початковий матеріал може бути отриманий з N-(3-ціанофеніл)-ацетаміду [CAS 58202-84-9] за допомогою реакції Піннера, як описано, наприклад, у J. Poupaert et al, Synthesis 1972, 622. Після хроматографії на силікагелі з використанням у якості елюенту метиленхлориду/метанолу отримали бажаний продукт у вигляді безбарвної піни.

MS (ISP): 423,4 (MH⁺).

Приклади

Приклад А

Таблетки з плівковим покриттям, що містять інгредієнти, перелічені нижче, можуть бути виготовлені звичайним способом:

Інгредієнти	На таблетку:	
Ядро:		
Сполука формули (I)	10,0мг	200,0мг
Мікрокристалічна целюлоза	23,5мг	43,5мг
Лактоза водна	60,0мг	70,0мг
Повідон К30	12,5мг	15,0мг
Крохмалю натрій гліколят	12,5мг	17,0мг
Магнію стеарат	1,5мг	4,5мг
(Вага ядра)	120,0мг	350,0мг
Плівкове покриття:		
Гідроксипропілметилцелюлоза	3,5мг	7,0мг
Поліетилengліколь 6000	0,8мг	1,6мг
Тальк	1,3мг	2,6мг
Оксид заліза (жовтий)	0,8мг	1,6мг
Діоксид титану	0,8мг	1,6мг

Активний інгредієнт просівають і змішують з мікрокристалічною целюлозою і суміш гранулюють з розчином полівінілпіролідону у воді. Гранулят змішують з крохмалю натрій гліколятом і магнію стеаратом і пресують з отриманням ядер вагою 120 або 350мг, відповідно. Ядра лакують водним розчином/суспензією згаданого вище плівкового покриття.

Приклад В
Капсули, що містять містять інгредієнти, перелічені нижче, можуть бути виготовлені звичайним способом:

5	Інгредієнти	На капсулу:
	Сполука формули (I)	25,0мг
	Лактоза	150,0мг
	Кукурудзяний крохмаль	20,0мг
	Тальк	5,0мг

10 Компоненти просівають, змішують і заповнюють капсули розміру 2.

Приклад С

Розчини для ін'єкцій можуть мати такий склад:

15	Сполука формули (I)	3,0мг
	Поліетиленгліколь 400	150,0мг
	Оцтова кислота	скільки потрібно до pH 5,0
	Вода для ін'єкційних розчинів	скільки потрібно до 1,0мл

20 Активний інгредієнт розчиняють у суміші поліетиленгліколю 400 і води для ін'єкцій (частини). pH доводять до 5,0 оцтовою кислотою. Об'єм доводять до 1,0мл шляхом додання залишкової кількості води. Розчин фільтрують, заповнюють ампули з використанням відповідного надлишку і стерилізують.

Приклад D

25 М'які желатинові капсули, що містять інгредієнти, перелічені нижче, можуть бути виготовлені звичайним способом:

30	Вміст капсул	
	Сполука формули (I)	5,0мг
	Жовтий воск	8,0мг
	Гідрогенізована соєва олія	8,0мг
	Частково гідрогенізовані рослинні олії	34,0мг
	Соева олія	110,0мг
	Вага вмісту капсул	165,0мг
	Желатинова капсула	
35	Желатин	75,0мг
	Гліцерин 85%	32,0мг
	Каротин 83	8,0мг (суха речовина)
	Диоксид титану	0,4мг
	Оксид заліза жовтий	1,1мг

40 Активний інгредієнт розчиняють у теплому розплаві інших інгредієнтів і сумішшю заповнюють м'які желатинові капсули відповідного розміру. Заповнені м'які желатинові капсули обробляють відповідно до звичайних процедур.

Приклад E

45 Саше, що містять інгредієнти, перелічені нижче, можуть бути виготовлені звичайним способом:

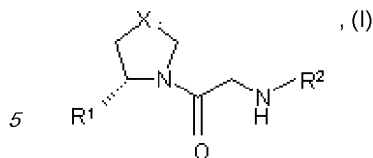
50	Сполука формули (I)	50,0мг
	Лактоза, дрібнодисперсний порошок	1015,0мг
	Мікрокристалічна целюлоза (AVICEL PH 102)	1400,0мг
	Натрійкарбоксиметилцелюлоза	14,0мг
	Полівінілпіролідон K30	10,0мг
	Магнію стеарат	10,0мг
	Ароматизатори	1,0мг

55 Активний інгредієнт змішують з лактозою, мікрокристалічною целюлозою і натрійкарбоксиметилцелюлозою і гранулюють з сумішшю полівінілпіролідону у воді. Гранулят змішують з магнію стеаратом і ароматизаторами і заповнюють саше.

Формула винаходу

60 1. Сполуки формули (I)

65



де

R¹ являє собою H або CN,

R² являє собою -C(R³,R⁴)-(CH₂)_n-R⁵, -C(R³,R⁴)-CH₂-NH-R⁶, -C(R³,R⁴)-CH₂-O-R⁷; або тетралініл, тетрагідрохінолініл або тетрагідроізохінолініл, при цьому вказаний тетралініл, тетрагідрохінолініл або тетрагідроізохінолініл може бути заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃,

R³ являє собою водень, нижчий алкіл, бензил, гідроксibenзил або індолілметилен,

R⁴ являє собою водень або нижчий алкіл, або

R³ і R⁴ зв'язані між собою, утворюючи кільце разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, і -R³-R⁴- являє собою -(CH₂)₂₋₅-,

R⁵ являє собою 5-ланковий гетероарил, бі- або трициклічний гетероцикліл або амінофеніл; можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN, CF₃, трифторацетил, тіофеніл, феніл, гетероарил і моноциклічний гетероцикліл, при цьому вказаний феніл, гетероарил або моноциклічний гетероцикліл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, бензилоксигрупу, галоген, CF₃, CF₃-O, CN і NH-CO-нижчий алкіл,

R⁶ являє собою а) піридиніл або піримідиніл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1 -3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃,

або б) 5-ланковий гетероарил або бі- або трициклічний гетероцикліл, при цьому вказаний 5-ланковий гетероарил або бі- або трициклічний гетероцикліл може бути заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, карбоніл, арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, а вказаний карбоніл може бути заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, CN, CF₃, арилом або гетероарилом, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃,

R⁷ являє собою амінофеніл, нафтил або хінолініл, можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, X являє собою C(R⁸,R⁹) або S,

R⁸ і R⁹ незалежно один від одного являють собою H або нижчий алкіл,

n = 0, 1 або 2,

і їх фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполуки за п. 1, де

R¹ являє собою H або CN,

R² являє собою -C(R³,R⁴)-CH₂R⁵, -C(R³,R⁴)-CH₂-NH-R⁶, -C(R³,R⁴)-CH₂-O-R⁷; або тетралініл, можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃,

R³ являє собою водень, нижчий алкіл, бензил, гідроксibenзил або індолілметилен,

R⁴ являє собою водень або нижчий алкіл, або

R³ і R⁴ зв'язані між собою, утворюючи кільце разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, і -R³-R⁴- являє собою -(CH₂)₂₋₅-,

R⁵ являє собою 5-ланковий гетероарил, бі- або трициклічний гетероцикліл, або амінофеніл; можливо, заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN, CF₃, трифторацетил, тіофеніл і феніл, який може бути заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, бензилоксигрупу, галоген, CF₃ і CN,

R⁶ являє собою а) піридиніл або піримідиніл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃,

або б) 5-ланковий гетероарил, який може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, карбоніл, арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃, а вказаний карбоніл може бути заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, CN, CF₃, арилом або гетероарилом, при цьому вказаний арил або

гетероарил може бути заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃,

R⁷ являє собою амінофеніл, нафтил або хіноліл, можливо, заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF₃,

X являє собою C(R⁸,R⁹) або S,

R⁸ і R⁹ незалежно один від одного являють собою H або нижчий алкіл, і їх фармацевтично прийнятні солі.

3. Сполуки за будь-яким з пп. 1 - 2, де R¹ являє собою CN.

4. Сполуки за будь-яким з пп. 1 - 3, де X являє собою -CH₂-.

5. Сполуки за будь-яким з пп. 1 - 4, де R² являє собою -C(R³,R⁴)-(CH₂)_n-R⁵, а R⁵ являє собою 5-ланковий гетероарил, бі- або трициклічний гетероциклі або амінофеніл; можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN, CF₃, трифторацетил, тіофеніл, феніл, гетероарил і моноциклічний гетероциклі, при цьому вказаний феніл, гетероарил або моноциклічний гетероциклі може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, бензилоксигрупу, галоген, CF₃, CF₃-O, CN і NH-CO- нижчий алкіл, а R³, R⁴ і n відповідають визначенням у п. 1.

6. Сполуки за п. 5, де R⁵ являє собою оксазоліл, тіазоліл, піразоліл, триазоліл, імідазоліл, бензімідазоліл, індоліл, азаіндоліл, індолініл, амінофеніл або карбазоліл; можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN, CF₃, трифторацетил, тіофеніл, піразиніл, піридиніл, морфолініл, піперидиніл і феніл, при цьому вказаний піридиніл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген і CF₃, а вказаний феніл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, бензилокси, галоген, CF₃, CF₃-O, CN і NH-CO-нижчий алкіл,

а R³ і R⁴ незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл, або R³ і R⁴ зв'язані між собою, утворюючи кільце разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, і -R³-R⁴- являє собою -(CH₂)₂₋₅-.

7. Сполуки за п. 6, де R⁵ вибирають з групи, що включає 5-метокси-2-метиліндол-1-іл, 5-ціаноіндол-1-іл, 2-метиліндол-1-іл, 2,3-диметиліндол-1-іл, 3-метиліндол-1-іл, 5-броміндол-1-іл, 5-бром-2,3-дигідроіндол-1-іл, 7-азаіндол-1-іл, 2-азаіндол-1-іл, 5-феніл-2,3-дигідроіндол-1-іл, 5-ціано-2-метиліндол-1-іл, 2-феніліндол-1-іл, карбазол-9-іл, 6-броміндол-1-іл, 7-метиліндол-1-іл, 7-броміндол-1-іл, 4-хлоріндол-1-іл, 5,6-диметоксиіндол-1-іл, 5,6-диметокси-3-трифторацетиліндол-1-іл, 6-(4-метоксифеніл)-2,3-дигідроіндол-1-іл, 4-N,N-диметиламіно- феніл, 3-N,N-диметиламінофеніл, 5-метил-2-фенілоксазол-4-іл, 2-(4-фторфеніл)-5-метилоксазол-4-іл, 2-(4-бензилоксифеніл)-5-метилоксазол-4-іл, 2-(2-етокси-4-фторфеніл)-5-метилоксазол-4-іл, 2-(4-хлорфеніл)-5-метилоксазол-4-іл, 5-метил-2-фенілітіазол-4-іл, 2-(3-метилфеніл)-5-метилоксазол-4-іл, 2-(3,5-диметоксифеніл)-5-метилоксазол-4-іл, 2-(4-фтор-3-метилфеніл)-5-метилоксазол-4-іл, 2-(3-метилфеніл)-5-метилтіазол-4-іл, 2-(2-етилпіридин-4-іл)-5-метилтіазол-4-іл, 5-метил-2-(5-трифторметилпіридин-2-іл)-тіазол-4-іл,

5-метил-2-(6-метилпіридин-3-іл)-тіазол-4-іл, 2-(3-хлорфеніл)-5-метилоксазол-4-іл, 2-(2-хлорфеніл)-5-метилоксазол-4-іл, 2-фенілоксазол-4-іл, 2-фенілітіазол-4-іл, 2-морфолін-4-ілітіазол-4-іл, 2-піперидин-1-ілітіазол-4-іл, 5-метил-3-фенілпіразол-1-іл, 5-метил-3-(3-трифторметилфеніл)-піразол-1-іл, 5-метил-3-(3-трифторметоксифеніл)-піразол-1-іл, 5-етил-3-фенілпіразол-1-іл, 5-метил-3-піридин-3-ілпіразол-1-іл, 3-метил-5-піридин-3-ілпіразол-1-іл, 3-(3-хлорфеніл)-5-метилпіразол-1-іл, 3-(3, 4-дихлорфеніл)-5-метилпіразол-1-іл, 3-феніл-5-трифторметилпіразол-1-іл, 5-ізопропіл-3-фенілпіразол-1-іл, 5-метил-3-тіофен-2-ілпіразол-1-іл, 5-метил-3-піридин-4-ілпіразол-1-іл, 5-метил-3-(6-метилпіридин-3-іл)-піразол-1-іл, 5-циклопропіл-3-фенілпіразол-1-іл, 5-метил-3-піразин-2-ілпіразол-1-іл, 3-(5-хлорпіридин-3-іл)-5-метилпіразол-1-іл, 5-метил-3-піридин-2-ілпіразол-1-іл, 3-піридин-3-іл-5-трифторметилпіразол-1-іл, 3-піридин-3-ілпіразол-1-іл,

5-метил-3-піридин-3-іл-[1,2,4]триазол-1-іл, 3-піридин-3-іл-5-трифторметил-[1,2,4]-триазол-1-іл, 5-метил-3-піразин-2-іл-[1,2,4]-триазол-1-іл, 2-метил-бензоімідазол-1-іл, 2-метил-4-піридин-3-ілімідазол-1-іл, 4-фенілімідазол-1-іл, 4-піридин-2-ілімідазол-1-іл, 4-піридин-3-ілімідазол-1-іл, 3-фенілпіразол-1-іл, 3-(4-метоксифеніл)-піразол-1-іл, 3-(4-метоксифеніл)-[1,2,4]-триазол-1-іл, 5-метил-3-феніл-[1,2,4]-триазол-1-іл, 2-феніл-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл,

5-метил-2-піридин-4-іл-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-піридин-3-іл-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-піридин-2-іл-1H-імідазол-4-іл, 2-(3-фтор-4-метилфеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-(4-трифторметилфеніл)-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-m-толіл-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-(3-хлорфеніл)-1H-імідазол-4-іл, 2-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2-(3,5-дихлорфеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 1-метил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл,

1,5-диметил-2-феніл-1H-імідазол-4-іл, 2-(3-фторфеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2-(3-метоксифеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2-(3-етоксифеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2-(3,5-дифторфеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 2-(3,5-диметоксифеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-(3-трифторметилфеніл)-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-(3-трифторметоксифеніл)-1H-імідазол-4-іл, 2-(4-хлорфеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, 5-метил-2-p-толіл-1H-імідазол-4-іл,

2-(3-хлор-4-метилфеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл-2-(3-ацетамідофеніл)-5-метил-1H-імідазол-4-іл, а R³ і R⁴ незалежно один від одного являють собою водень або метил, або R³ і R⁴ зв'язані між собою, утворюючи кільце

разом з вуглецевим атомом, до якого вони приєднані, і $-R^3-R^4-$ являє собою $-(CH_2)_{2-5}-$.

8. Сполуки за п. 7, де R^5 вибирають з групи, що включає 5-метокси-2-метиліндол-1-іл, 2-метиліндол-1-іл, 2,3-диметиліндол-1-іл, 5-ціано-2-метиліндол-1-іл, 2-(4-фтор-феніл)-5-метилоксазол-4-іл, 2-(4-бензилоксифеніл)-5-метилоксазол-4-іл, 5-метил-2-фенілоксазол-4-іл, 5-метил-3-піридин-3-ілпіразол-1-іл, 5-метил-3-піразин-2-ілпіразол-1-іл, 3-піридин-3-ілпіразол-1-іл, 5-метил-3-піридин-3-іл-[1,2,4]триазол-1-іл, 2-метил-4-піридин-3-ілімідазол-1-іл, 4-піридин-3-ілімідазол-1-іл і 5-ціаноіндол-1-іл,

а R^3 і R^4 незалежно один від одного являють собою водень або метил.

9. Сполуки за будь-яким з пп. 1 - 4, де R^2 являє собою $-C(R^3, R^4)-CH_2-NH-R^6$, а R^6 являє собою

а) піридиніл або піримідиніл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 , або б) 5-ланковий гетероарил або бі- або трициклічний гетероцикліл, при цьому вказаний 5-ланковий гетероарил або бі- або трициклічний гетероцикліл може бути заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, карбоніл, арил і гетероарил, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 , а вказаний карбоніл може бути заміщений нижчим алкілом, нижчою алкоксигрупою, галогеном, CN, CF_3 , арилом або гетероарилом, при цьому вказаний арил або гетероарил може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 , а R^3 і R^4 відповідають визначенням у п. 1.

10. Сполуки за п. 9, де R^6 являє собою

а) піридиніл або піримідиніл, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає піридиніл, оксадіазоліл і феніл, при цьому вказаний оксадіазоліл може бути заміщений нижчим алкілом, а вказаний феніл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, CN і CF_3 , або

б) тiazоліл або оксадіазоліл, що може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, феніл, бензоіл, фенілізоксазоліл і піридил, при цьому вказаний піридил може бути заміщений нижчим алкілом або галогеном, а вказаний феніл може бути заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 ,

с) 8H-індено[1,2-d]tiazоліл, 4,5,6,7-тетрагідробензотiazоліл, 4,5,6,7-тетрагідротiazоло[5,4-c]піридиніл, бензотiazоліл, бензооксазоліл або 1H-бензоімідазоліл, при цьому вказаний 1H-бензоімідазоліл може бути заміщений нижчим алкілом, а вказаний 4,5,6,7-тетрагідротiazоло[5,4-c]піридиніл може бути заміщений нижчим алкілкарбонілом або нижчим алкоксикарбонілом, а R^3 і R^4 незалежно один від одного являють собою водень або нижчий алкіл.

11. Сполуки за п. 10, де R^6 вибирають з групи, що включає 5-(4-метоксифеніл)-піридин-2-іл, 5-(3-метоксифеніл)-піридин-2-іл, 5-(2-метоксифеніл)-піридин-2-іл, 5-(4-ціанофеніл)-піридин-2-іл, 5-фенілпіридин-2-іл, 6-фенілпіридин-2-іл, 5-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іл, 3-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іл, 4,5-диметилtiazол-2-іл, 4-(4-ціанофеніл)-tiazол-2-іл, 4-(4-метоксифеніл)-tiazол-2-іл, 4-(3-фенілізоксазол-5-іл)-tiazол-2-іл, 5-фенілпіридин-2-іл, 5-(3-ціанофеніл)-піридин-2-іл, 5-(3-трифторметилфеніл)-піридин-2-іл, 5-(4-трифторметилфеніл)-піридин-2-іл, 5-(2-трифторметилфеніл)-піридин-2-іл, 5-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-піридин-2-іл, [3,3']біпіридиніл-6-іл, 5-(2,4-диметоксифеніл)-піридин-2-іл, 6-(4-метоксифеніл)-піридин-2-іл, 6-(4-ціанофеніл)-піридин-2-іл, 6-(3-метоксифеніл)-піридин-2-іл, 6-(3-ціанофеніл)-піридин-2-іл, 6-(2-метоксифеніл)-піридин-2-іл, 6-(3,5-біс-трифторметилфеніл)-піридин-2-іл, 6-(4-трифторметилфеніл)-піридин-2-іл, 6-(2-трифторметилфеніл)-піридин-2-іл, 6-(3-трифторметилфеніл)-піридин-2-іл, [2,3']біпіридиніл-6-іл, 6-(2,4-диметоксифеніл)-піридин-2-іл, 6-m-толілпіридин-2-іл, 5-фенілпіримідин-2-іл, 5-(3-метоксифеніл)-піримідин-2-іл, 5-(3-ціанофеніл)-піримідин-2-іл, 5-(4-ціанофеніл)-піримідин-2-іл, 4-(2,4-диметоксифеніл)-tiazол-2-іл, 4-(2-метоксифеніл)-tiazол-2-іл, 4-фенілтiazол-2-іл, 4-(3-метоксифеніл)-tiazол-2-іл, 8H-індено[1,2-d]tiazол-2-іл, 5-метил-4-фенілтiazол-2-іл, 4,5-дифенілтiazол-2-іл, 4-бензоіл-tiazол-2-іл, 4-(4-фторфеніл)-tiazол-2-іл, 4-(4-трифторметилфеніл)-tiazол-2-іл, 4-піридин-2-ілтiazол-2-іл, 4-піридин-4-ілтiazол-2-іл, 5-метил-4-(4-трифторметилфеніл)-tiazол-2-іл, 4-(4-ціанофеніл)-5-метилtiazол-2-іл, 4-піридин-3-ілтiazол-2-іл, 4,5,6,7-тетрагідробензотiazол-2-іл, 6-етоксикарбоніл-4,5,6,7-тетрагідро-tiazоло[5,4-c]піридин-2-іл, 6-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротiazоло[5,4-c]піридин-2-іл, бензотiazол-2-іл, бензооксазол-2-іл, 1-метил-1H-бензоімідазол-2-іл, 5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, 3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-феніл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-(6-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-(2-хлорпіридин-4-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-(3,5-дихлорфеніл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл,

а R^3 і R^4 незалежно один від одного являють собою водень або метил.

12. Сполуки за п. 11, де R^6 вибирають з групи, що включає 5-(4-метоксифеніл)-піридин-2-іл, 5-(3-метоксифеніл)-піридин-2-іл, 5-(2-метоксифеніл)-піридин-2-іл, 5-(4-ціанофеніл)-піридин-2-іл, 5-фенілпіридин-2-іл, 5-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іл, 4-(4-ціанофеніл)-tiazол-2-іл, 4-(3-фенілізоксазол-5-іл)-tiazол-2-іл, 6-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротiazоло[5,4-c]піридин-2-іл, бензотiazол-2-іл, 5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іл, 3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, 3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іл,

3-(6-метилпіридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іл, а R^3 і R^4 незалежно один від одного являють собою водень або метил.

13. Сполуки за будь-яким з пп. 1 - 4, де R^2 являє собою $-C(R^3, R^4)-CH_2-O-R^7$ і R^7 являє собою амінофеніл, нафтил або хінолініл, можливо, заміщений 1 - 3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 , а R^3 і R^4 відповідають визначеним у п. 1.

14. Сполуки за п. 13, де R^7 являє собою амінофеніл, нафтил або хінолініл, можливо, заміщений 1 - 3 метильними замісниками, а R^3 і R^4 незалежно один від одного являють собою водень або метил.

15. Сполуки за будь-яким з пп. 1 - 4, де R^2 являє собою тетралініл або тетрагідрохінолініл, можливо, заміщений 1-3 замісниками, незалежно один від одного вибраними з групи, що включає нижчий алкіл, нижчу алкоксигрупу, галоген, CN і CF_3 .

16. Сполуки за п. 15, де R^2 являє собою тетралініл або тетрагідрохінолініл, можливо, заміщений метоксигрупою.

17. Сполуки за п. 16, де R^2 являє собою 6-метокситетралін-2-іл.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, вибрана з групи, що включає

(2S)-1-({2-[5-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({[(1S)-2-(5-ціано-2-метиліндол-1-іл)-1-метилетиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({2-[5-метил-2-фенілоксазол-4-іл]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({[(2R/S)-6-метокси-1,2,3,4-тетрагідронафтален-2-іламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({2-[2-(4-фторфеніл)-5-метилоксазол-4-іл]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({2-[5-(4-метоксифеніл)-піридин-2-іламіно]-1,1-диметилетиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил і

(2S)-1-({2-[4-(4-ціанофеніл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

і їх фармацевтично прийнятні солі.

19. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 17, вибрана з групи, що включає

(2S)-1-({2-[5-(3-метоксифеніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({[(1S)-2-(5-метокси-2-метиліндол-1-іл)-1-метилетиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({2-[5-(4-ціанофеніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({2-[5-феніл-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({2-[4-(3-фенілізоксазол-5-іл)-тіазол-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({[(1S)-1-метил-2-(2-метиліндол-1-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({2-[5-(4-метоксифеніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно}-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({2-[2-(4-бензилоксифеніл)-5-метилоксазол-4-іл]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({[(1S)-2-(2,3-диметиліндол-1-іл)-1-метилетиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({2-[5-(2-метоксифеніл)-піридин-2-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил і

(2S)-1-({[(1S)-2-(5-ціаноіндол-1-іл)-1-метилетиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

і їх фармацевтично прийнятні солі.

20. Сполука за будь-яким з пп. 1 - 17, вибрана з групи, що включає

(2S)-1-({1,1-диметил-2-(5-метил-2-фенілоксазол-4-іл)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({1,1-диметил-3-(5-метил-3-піридин-3-ілпіразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({1,1-диметил-3-(5-метил-3-піразин-2-ілпіразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({1,1-диметил-3-(3-піридин-3-ілпіразол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({1,1-диметил-3-(5-метил-3-піридин-3-іл-[1,2,4]тріазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-

-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({1,1-диметил-3-(2-метил-4-піридин-3-ілімідазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({1,1-диметил-3-(4-піридин-3-ілімідазол-1-іл)-пропіламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({1,1-диметил-2-(6-ацетил-4,5,6,7-тетрагідротіазоло[5,4-с]піридин-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піро-

лідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({2-(бензотіазол-2-іламіно)-1,1-диметилетиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({1,1-диметил-2-(5-феніл-[1,3,4]оксадіазол-2-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбонітрил,

(2S)-1-({1,1-диметил-2-(3-піридин-3-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбоні-

трил,

(2S)-1-({1,1-диметил-2-(3-піридин-2-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбоні-

трил,

(2S)-1-({1,1-диметил-2-(3-піридин-4-іл-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно)-етиламіно]-ацетил)-піролідін-2-карбоні-

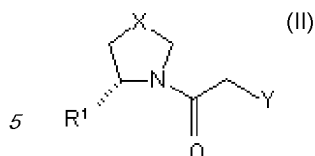
трил і

(2S)-1-({1,1-диметил-2-[3-(6-метил-піридин-3-іл)-[1,2,4]оксадіазол-5-іламіно]-етиламіно]-ацетил)-піролідін-

-2-карбонітрил,

і їх фармацевтично прийнятні солі.

21. Спосіб отримання сполуки формули (I), визначеної у будь-якому з пп. 1 - 20, при цьому вказаний спосіб включає проведення реакції сполуки формули (II)



зі сполукою R^2-NH_2 ; де R^1 , R^2 і X відповідають визначеним у п. 1, а Y являє собою групу, що відщеплюється, з отриманням згаданої сполуки формули (I), і, можливо, перетворення сполуки формули (I) на фармацевтично прийнятну сіль.

22. Сполуки за будь-яким з пп. 1 - 20, отримані способом за п. 21.

23. Фармацевтична композиція, що включає сполуку за будь-яким з пп. 1 - 20 і фармацевтично прийнятний носій і/або допоміжну речовину.

24. Сполуки за будь-яким з пп. 1 - 20 для застосування як терапевтично активних речовин.

25. Сполуки за будь-яким з пп. 1 - 20 для застосування як терапевтично активних речовин для лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з DPP IV.

26. Спосіб лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з DPP IV таких як діабет, неінсулінозалежний цукровий діабет, погіршення толерантності до глюкози, хвороба кишечника, виразковий коліт, хвороба Крона, ожиріння і/або метаболічний синдром, при цьому вказаний спосіб включає введення сполуки за будь-яким з пп. 1 - 20 людині або тварині.

27. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1 - 20 для лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з DPP IV.

28. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1 - 20 для лікування і/або профілактики діабету, неінсулінозалежного цукрового діабету, погіршення толерантності до глюкози, хвороби кишечника, виразкового коліту, хвороби Крона, ожиріння і/або метаболічного синдрому.

29. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-20 для виготовлення лікарських засобів для лікування і/або профілактики захворювань, пов'язаних з DPP IV.

30. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-20 для виготовлення лікарських засобів для лікування і/або профілактики діабету, неінсулінозалежного цукрового діабету, погіршення толерантності до глюкози, хвороби кишечника, виразкового коліту, хвороби Крона, ожиріння і/або метаболічного синдрому.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 7, 15.07.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.