(19) **RU** (11) **2 108 325** (13) **C1**

(51) МПК[6] **C 07 D 207/08, 207/09, 207/16, 277/04, 277/06, 401/12, 401/14, 403/12, A 61 K 31/495**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 93058261/04, 01.04.1992

(30) Приоритет: 09.04.1991 IT MI 91 A 000966

(46) Дата публикации: 10.04.1998

(56) Ссылки: Indian I. chem., Sect. B, 1987, 26 B (8), p.748 - 751. EP, патент, 0348541, кл. C 07 D 277/06, 1990.

(86) Заявка PCT:
EP 92/00724 (01.04.92)

(71) Заявитель:
Берингер Маннгейм Италия С.п.А. (IT)

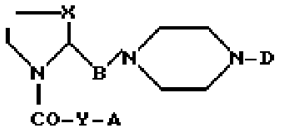
(72) Изобретатель: **Джорджо Лонг[IT], Кармело А.Гандольфи[IT], Джанпьеро Де Чиллис[IT], Роберто Ди Доманико[IT], Антонелла Роцци[IT], Лучиа Галлико[IT]**

(73) Патентообладатель:
Берингер Маннгейм Италия С.п.А. (IT)

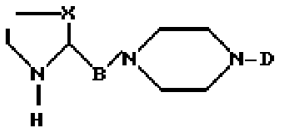
(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ АМИНЫ, СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ НА ИХ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Использование: в медицине в качестве лекарственного средства для лечения астмы и воспаления респираторного тракта. Сущность изобретения: продукт - гетероциклические амины общей формулы (I):

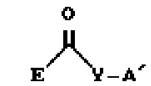


где X

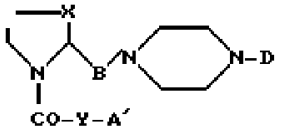


I

II



III



Ia

- CH_2 - группа или - S - группа, B - группа - CO-, $-CH_2OCO-$, $-CH_2OCS-$, $-CH_2NHCO-$ и $-CH_2NHCS-$; D представляет собой бензгидрильную или фенильную группы, необязательно замещенные атомами галогена, а также гетероциклическую группу и др., У представляет собой простую углерод-углеродную связь или группу формулы $-CH_2$ - CH_2- и др.; A выбран из группы, включающей карбоксильную группу, амид, сульфонамид или гидроксиамид и др. Реагент I: соединение формулы II. Реагент II - соединение формулы III. Предложено соединение формулы I'a, где A' - атом галогена. Предложена также фармацевтическая композиция, обладающая антиастматической активностью и противовоспалительным действием на дыхательный тракт. 5 с. и 4 з.п.

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

(19) **RU** (11) **2 108 325** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[6] **C 07 D 207/08, 207/09, 207/16, 277/04, 277/06, 401/12, 401/14, 403/12, A 61 K 31/495**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 93058261/04, 01.04.1992

(30) Priority: 09.04.1991 IT MI 91 A 000966

(46) Date of publication: 10.04.1998

(86) PCT application:
EP 92/00724 (01.04.92)

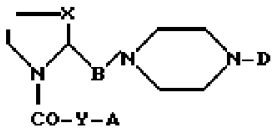
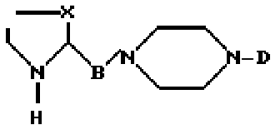
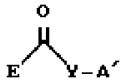
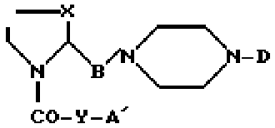
(71) Applicant:
Beringer Manngejm Italija S.p.A. (IT)

(72) Inventor: Dzhordzho Long[IT], Karmelo A.Gandol'fi[IT], Dzhanp'ero De Chillis[IT], Roberto Di Domaniko[IT], Antonella Rotstsi[IT], Luchia Galliko[IT]

(73) Proprietor:
Beringer Manngejm Italija S.p.A. (IT)

(54) HETEROCYCLIC AMINES, METHODS OF THEIR SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON THEREOF

(57) Abstract:

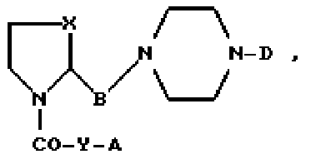
FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: product: heterocyclic amines of the general formula (I):  where X means CH_2-group or -S-group; B means groups -CO-, -CH_2--OCO-, -CH_2--OCS-, -CH_2--NHCO- and -CH_2--NHCS-; D means benzhydryl or phenyl groups optionally substituted with halogen atoms and heterocyclic group and others; Y means simple carbon-carbon bond or group of the formula -CH_2-CH_2- and others; A is taken from the group involving carboxyl group, amide, sulfoneamide or hydroxyamide and others. Reagent 1: compound of the formula (II)  . Reagent 2: compound of the formula (III)  . Invention proposes compound of the formula (Ia)  where A′ - halogen atom and pharmaceutical composition showing antiasthmatic activity and antiinflammatory effect on respiratory way that can be used in medicine. EFFECT: improved method of synthesis, enhanced effectiveness of treatment. 9 cl

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

Изобретение относится к гетероциклическим аминам, способу их получения и фармацевтическим композициям, содержащим их.

Изобретение относится к гетероциклическим аминам формулы I:



в которой

X означает $-CH_2$-группу или -S-группу;

B обозначает группу, выбранную из ряда, содержащего -CO-, CH_2OCO-, $-CH_2OCS$-, $-CH_2NHCO$- и CH_2NHCS-группу;

D представляет собой бензгидрильную или фенильную группы, необязательно замещенные атомами галогена, а также гетероциклическую группу, выбранную из ряда, содержащего 1,3,5-триазин-2-ил, пиридин-2-ил и пиримидин-4-ил, и необязательно замещенную одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей аминогруппу, моно- или ди-(C_1C_6) алкиламиногруппу, моно-(C_3-C_7)-алкениламиногруппу, моно-(C_3-C_7)-алкинил-аминогруппу и пирролидин-1-ил группу;

У представляет собой простую углерод-углеродную связь или группу формулы: $-CH_2CH_2$ - или $-CR_aR_b$-, где R_a и R_b - атом водорода, (C_1-C_3)алкил или взятые вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют (C_3-C_6) циклоалкил;

A выбран из группы, включающей (a) карбоксильную группу, необязательно этерифицированную (C_1-C_4) алкилспиртами, амидами формулы: $-CONR_cR_d$, сульфонамидами формулы: $-CONHSO_2R_f$ или гидроксиамидами формулы: $-CONHR_gOH$, где R_c и R_d, одинаковые или различные, представляют собой атом водорода, (C_1-C_6) алкил, бензил, пиридин-2-ил, или взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пиперидино-, морфолино-, 4-тиоморфолино-, 4,5-дитиазепино, 4-(C_1-C_4)алкилпиперазино; R_f представляет собой толил; R_g представляет собой (C_1-C_4) алкил;

(b) (C_1 -C_3) алкил;

(c) группу $-NR_cR_d$, где R_c и R_d определены выше,

(d) цианогруппу, если "y" не означает простую углеродуглеродную связь

в виде S-энантиомера, в виде диастереомеров, в виде различных рацемических смесей, а также к их солям с фармацевтически приемлемыми кислотами и основаниями.

Изобретение относится также к соединениям формулы (1a), где "y" представляет группу, отличную от C-C связи, A^1 представляет атом галогена (Cl, Br или I) в качестве промежуточных продуктов.

Примеры C_1-C_3, C_1-C_4 0 или C_1-C_6-алкильных групп представляют метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, третбутил, н-пентил, н-гексил.

Примеры моно-C_1-C_5-алкиламиногрупп представляют метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, трет-бутиламино.

Примеры моно C_3-C_6 - моноалкенил или моноалкиниламино групп представляют аллиламино, пропаргиламино.

Примеры ди-C_1-C_6-алкиламиногрупп представляют диметиламино, диэтиламино, метилэтиламино, метилпропиламино, метилизопропиламино, диихопропиламино, метил-н-бутиламино.

Примеры необязательно замещенных бензгидрильных групп представляют: бис/пара-фторфенил/-метил; бис/п-хлорфенил/-метил. Примеры необязательно замещенных фенильных групп представляют: п-фторфенил, п-хлорфенил.

Если Y представляет $-/CR_aR_b/$-группу, R_a-предпочтительно ту же самую группу как R_b и они представляют метил или взятые вместе с атомом углерода, которым они связываются, представляют циклопропил, циклопентил или циклогексил.

Если A представляет эфирную группу, то A представляет, предпочтительно, метоксикарбонил, этоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил.

Если A представляет группу $-CO-NR_cR_d$, то R_c представляет, предпочтительно, водород и R_d представляет, предпочтительно, пиридин-2-ил или R_c и R_d, взятые вместе с атомом азота, представляют 4-тиоморфилино- или 4,5-дитиаазепиногруппу.

Особенно предпочтительно соединения (1) представляют те соединения, в которых B представляет -CO-, $-CH_2$-O-CO-, $-CH_2NH$ CO- или - CH_2 -NHCS - группу; D представляет гетероцикл, выбранный из группы, состоящей из [2,6-бис/пирролидин-1-ил/-4-пиримидинил], [4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил] и [3,6-бис/диэтиламино/-пиридин-2-ил]; Y представляет $-CR_aR_b$-, где R_a - те же самые значения, что и R_b и представляет водород или метил или взятые вместе они представляют циклопентил, или циклогексил; A представляет этоксикарбонил, толилсульфонамидокарбонил, пиридин-2-ил-аминокарбонил, N-метил-гидроксиламинокарбонил, N-(4,5-дитиаазепино)карбонил, N-(4,5-дитиаазепино).

Наиболее предпочтительные группы представляют те, в которых X представляет углерод, другие значения будут те, как они определены выше.

Когда в соединении формулы (I) присутствует кислотная или основная группа, она может быть превращена в соль соответственно с фармацевтически приемлемым основанием или кислотой. Полученные нетоксичные соли, так же, как единственные энантиомеры, диастереомеры, диастереомерные смеси и рацематы соединения (I), входят в пределы объема изобретения. Основная группа может быть превращена в соль с фармацевтически приемлемыми как неорганическими, так и органическими кислотами, такими, как хлористоводородная, бромистоводородная, иодистоводородная, фосфорная, метафосфорная, азотная или серная кислоты, уксусная, щавелевая, винная, лимонная,

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

бензойная, гликолевая, глюконовая, глюкуроновая, сукциновая, малеиновая, фумаровая кислоты и им подобные.

Карбоксигруппа может быть превращена в солевую группу с основаниями различной природы, поскольку они представляются фармацевтически приемлемыми. Примеры указанных солей включают соли: аммониевые, натриевые, калиевые, кальциевые, магниевые, алюминиевые, соли железа, цинка, меди, аргининовые, лизиновые, гистидиновые, метиламиновые, этиламиновые, диметиламиновые, дибензиламиновые, формолиновые, фенилглициновые и D-глюкозаминовые.

Пролинамиды с пиперазинхиназолином описаны в качестве ACE-ингибиторов (Sankyo Co., JP 82.91.987; C.A., 97: 198218W, 1982).

N-карбамоилпроинамиды с N-метилпиперазином известны в качестве филярицидов (Indian J. Chem., Sect. B, 1987, 26 B/8/, 748-751).

Соединения изобретения являются эффективными в предупреждении и/или ослаблении повышенной реактивности дыхательного тракта и в устранении воспалительного состояния, которое сопровождается острым и подострыми воспалениями бронхиальной слизистой оболочки.

Бронхиальная повышенная реактивность, которая представляет клинический симптом астматической патологии, рассматривается как прямое следствие аномальной и скрытой сократительной способности и чувствительности бронхиальной слизистой оболочки, которая может вызывать острый кризис астмы у определенных субъектов, после физических упражнений и/или воздействия внешних стимулов, таких, как ингаляция тумана, загрязняющих веществ, аллергенов и физиологически-активных веществ.

Большинство типичных симптомов бронхиальной повышенной реактивности могут быть стимулированы экспериментальной моделью, заключающейся в усиленном вдыхании табачного дыма (например, в течение 10 мин) самцами морских свинок массой 400-450 г, путем искусственного дыхания при обезболивании этилуретаном и панкурониумбромидом (L.Gallico et al., American Review of Respiratory Disease, 141/4/Suppl. A840 (1990))/

Активность соединений изобретения в рассмотренной фармакологической модели доказана нормализацией параметров, происходящих в результате изменения после усиленного вдыхания табачного дыма, таких, как устойчивое увеличение давления в легочной артерии (измеренное согласно методу Konzett and Rossler, Naun. Schmied. Arch. Exper. Pathol.Pharmacol: 191, 71(1970); повышенное количество клеток (лейкоциты, эозинофилы, эпителиальные клетки) в бронхиально-альвеолярном лаваже (BAL); отечная жидкость в бронхиальной ткани (трахеи) Evans Blue, предварительно введенная внутривенным путем.

Соединения изобретения, введенные через 2 ч. до контакта с табачным дымом, в дозах, изменяющихся от 2 до 50 мг/кг, показывают защитное действие, которое продолжается по крайней мере 4-6 ч., и результатом является снижение повышенного кровяного давления, вызванного вдыханием дыма с одновременной нормализацией количества клеток в BAL и ингибирование окрашивания отечной жидкости.

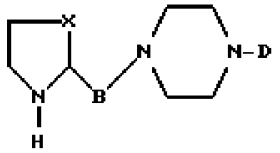
Указанный фармакологический эффект связан с дозой и проявляется после орального или внутримышечного введения.

Соединения изобретения являются также эффективными в ингибировании кашля, вызванного контактом с аэрозолем лимонной кислоты, в дозах, которые изменяются от 30 до 60 мг/кг (Charlier R., et al., Arch. Int. Pharmacodyn., 134, 306-27, 1961).

Показано, что соединения согласно данному изобретению могут использоваться для терапии человека для лечения астмы и абструктивных условий респираторного тракта и лечении воспалительных процессов. Для указанного терапевтического применения соединения (будут вводиться в форме фармацевтических композиций, которые могут быть получены с обычными наполнителями и обычной техникой, такой, как описана в Remington's Pharmaceuticol Sciences Handbook, Mack Pub. Co. , N.Y.USA, 17 издание 1985, применяемые для внутримышечного, внутривенного, орального, аэрозольного и ректального введения.

Ежедневная доза будет зависеть от ряда факторов, таких как острота болезни и условий пациента; обычно такая доза будет находиться в области 1 - 50 мг соединения формулы (I) для пациента массой 70 кг, один или более раз в день.

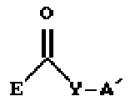
Соединения формулы (I) получают взаимодействием соединения формулы II.



,

где

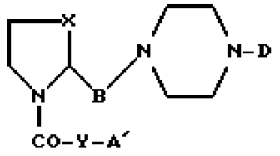
X, B и D представляют значения, как они определены выше, с соединением формулы III.



,

где

Y - значения, упомянутые выше, A' - те же значения, что и A, за исключением свободной карбоксильной группы или, если Y - группа, отличная от C-C связи, A может быть также галогеном (C1, Br или I) и E представляет галоген (Cl, Br), или гидроксильную группу, с получением соединения формулы 1a.



,

которое, если A' означает атом галогена, подвергают взаимодействию с амином HNR_cR_d, где R_c и R_d определены выше, с получением соединения общей формулы (I), где A означает группу: $-NR_cR_d$, или, если A' означает эфирную группу, в случае необходимости превращают в соединение общей формулы (I), где A означает свободную карбоксильную группу, гидролизом минеральным основанием, таким, как

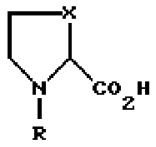
RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

гидроксид щелочного металла, и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли с фармацевтически приемлемыми кислотами или основаниями.

Реакцию соединения (II) с соединением (III) обычно проводят в инертном растворителе и в присутствии соответствующего основания. В случае, когда E-CO- представляет карбоксигруппу (E= OH), реакцию проводят в инертном растворителе и в присутствии конденсирующих агентов, таких, как карбодиимиды, изонитрилы и им подобных.

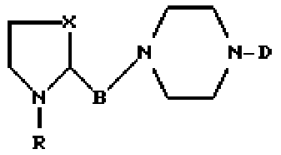
Соединения формулы (II) получают, исходя из кислоты формулы IIa.



где

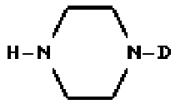
R представляет подходящую защищающую группу, которая может быть удалена без влияния на последующие реакции, а также на функциональные группы в молекуле. Подходящую защищающую группу представляют: трет-бутоксикарбонил, метоксикарбонил, 9-фтороксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, аллилоксикарбонил, бензилоксикарбонил. Соединения формулы (IIa) могут подвергаться превращению в соль и/или разделению на оптически-активные изомеры в виде солей или диастереомерные соединения согласно обычным способам.

Превращение соединений формулы (IIa) в такие соединения формулы IIb.



где

R имеет вышеупомянутые значения, может иметь место с помощью обычных реакций, таких, как: a) превращение карбоксигруппы в сукцинимидоэфир, кислый хлорид, смешанный ангидрид или их других известные реакционноспособные производные и последующей конденсацией с амином формулы IIc.



b) восстановление карбоксигруппы или соответствующего смешанного ангидрида или карбоксиэфирной группы, полученной из них с первичным спиртом (CH_2OH), который после превращения в соответствующий галоид или сульфонат может превращаться в алкиламин взаимодействием с амином формулы (IIc); соответствующие восстанавливающие агенты включают диборан или боргидридщелочного или щелочноземельного металла;

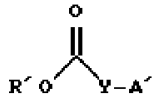
c) спирты, полученные в соответствии с b) могут превращаться в соответствующие азиды по реакции Mitsunobu с гидразойной кислотой или после превращения в соответствующий галоид или сульфонат, взаимодействием с азидом щелочного металла. Вышеуказанные алкилазиды могут затем превращаться в амин восстановлением, например, с триалкил- или триарил-фосфинами, триалкилфосфитами, гидридами металла, щелочноземельными металлами и им подобными соединениями;

d) галиды или сульфонаты, полученные в соответствии с b) могут превращаться в соответствующие амины с помощью обычных реакций, таких, как синтез Габриэля или реакцией с предшественниками аминогруппы, такими, как гексаметилентетрамин или трифторацетамид, которые могут давать желаемый амин гидролизом при соответствующих условиях;

e) спирты, полученные в соответствии с b) и амины, полученные в соответствии с c), могут соответственно превращаться в карбаматы, тиокарбаматы, мочевины или тиомочевины реакцией с карбонилдиимидазолом или тиокарбонилдиимидазолом и далее с амином формулы (IIc).

Превращение соединений формулы (IIb) в соединения формулы (II) может выполняться в соответствии с обычными способами для специфического и селективного удаления использованной защищающей группы, в частности, в случае BOC-производных, используя трифторуксусную кислоту или триметилсилилиодид.

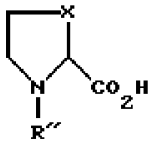
Соединения формулы (III) могут быть получены исходя из соединений формулы IIIa.



где

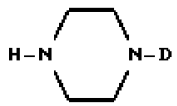
R' представляет (C_1-C_2) алкил, Y и A' представляют значения, определенные выше, в соответствии с обычными способами, которые сообщаются в литературе. Соединения формулы (IIIa), в свою очередь, получают следующими обычными способами, которые раскрываются в литературе.

Соединения формулы (I) изобретения могут быть также получены взаимодействием предшественника формулы IId



где

R" представляет -CO-Y-A', Y и A', будучи определены выше, с амином формулы IIc



Указанные синтезы могут быть выполнены с помощью обычных реакций, таких, как те, о которых сообщалось в a), b), c), d) и e) для превращения соединений формулы (IIa) в соединения формулы (IIb). В частности, разделение оптических изомеров может быть осуществлено проведением реакции образования соли из рацемических смесей соединений формулы (IId) с оптически активными аминами, такими, как (-) или (+) -хинины, отделением полученной диастереомерной соли кристаллизацией, перекристаллизацией до постоянного значения $[\alpha]_D$ и, наконец, получение свободной кислоты и регенерация расщепляющего агента.

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

Амины формулы (IIc) получают согласно способам, описанным в PCT WO 87/01706.

В следующих примерах концентрации выражаются в мас.%/объем, если не оговорено особо. Описанные соединения должны рассматриваться как рацемические смеси, если не указано особо значением (+) или (-).

Пример 1. Раствор 26,5 г (1-этоксималонил)-1,3-тиазолидин-2-карбоновой кислоты (0,107 моля) и 34,8 г (-)-хинина (0,107 моля) в ацетонитриле (2,5 л) фильтруют и перемешивают в течение 36 ч при комнатной температуре; получают белый осадок (24,1 г), с точкой плавления 156-157 °C, который перекристаллизовывают из ацетонитрила (560 г) с получением 21 г (-)-хинин (+)-тиазолидинкарбоксилата, т. пл. 170-172°C, $[\alpha]_D$ = -43°, $[\alpha]_{546}$ = -53,5° с c= 2,3 в хлороформе.

Маточные жидкости из первого раствора для кристаллизации концентрируют досуха и отгоняют воду в виде азеотропа с метанолом и ацетоном (150 мл). Твердый остаток суспендируют в ацетоне (400 мл), кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, затем охлаждают до комнатной температуры. После 2 ч перемешивания суспендированное твердое вещество фильтруют (21 г, т.пл. 156-158°C, $[\alpha]_D$ = -124°, $[\alpha]_{546}$ = -151° с c= 2,3 в хлороформе). Кристаллическое твердое вещество вновь суспендируют в ацетоне (200 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин, с получением 12,1 г (-)-хинина, т. пл. 164-166°C, $[\alpha]_D$ = -143°, $[\alpha]_{546}$ = -174° с c=1,9 в хлороформе.

Заменой оптически активного основания 2N серной кислотой и экстракцией этилацетатом (3 x 100 мл) оптически активные кислоты регенерируют в маслообразной форме: (+) - (1-этоксималонил)-1,3-тиазолидин-2-карбоновая кислота, $[\alpha]_D$ = +33°, $[\alpha]_{546}$ = +37° с c=2,7 в хлороформе;

/-/-/1-этоксималонил/-1,3-тазолидин-2-карбоновая кислота $[\alpha]_D$ = -32°, $[\alpha]_{546}$ = -35° с c=2,2 в хлороформе.

Пример 2. Раствор, содержащий 2,5 г BOC-L-пролина в безводном ТГФ (10 мл), при температуре 0°C в атмосфере инертного газа и при перемешивании добавляют к раствору 2,9 г N-гидроксисукцинимида, растворенного в 10 мл тетрагидрофурана (ТГФ). Раствор 2,1 мл морфолинэтилизонитрила в 5 мл ТГФ по каплям добавляют в конечный раствор и продолжают перемешивание в течение 2 ч при комнатной температуре, затем раствор подкисляют 1N соляной кислотой (лакмусовая бумага) и экстрагируют этилацетатом (3•10 мл). Объединенные органические экстракты концентрируют в вакууме до тех пор, пока не появятся кристаллы BOC-L-пролин сукцинимидового эфира, которые отделяют фильтрованием с получением 2,6 г соединения с т.пл.128-130 °C.

1 г BOC-L пролин сукцинимидового эфира растворяют при комнатной температуре в атмосфере инертного газа в ацетонитриле (7 мл), затем при перемешивании смешивается с раствором 0,97 г N-[4,6-бис/пирролидин-1-ил]-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазина, растворенного в ацетонитриле (5 мл). Через 5 ч смесь концентрируют в вакууме до малого объема, затем смешивают с насыщенным раствором бикарбоната натрия со слегка основным pH. Раствор экстрагируют этилацетатом (3 • 10 мл), затем объединенные экстракты концентрируют в вакууме до малого объема. Добавлением этилового эфира осаждают 1,5 г N-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N'-[4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазина, т.пл. 148° (после перекристаллизации из диизопропилового эфира), $[\alpha]_D$ = -20,25° (C = 2,01 в EtOH).

Пример 3. Реакцией ацетонитрильного раствора BOC-пролин N-гидроксисукцинимидового эфира с соответствующим N-замещенным пиперазином согласно способу, описанному в примере 2, получают следующие N,N'-дизамещенные пиперазины:

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N- /пиридин-2-ил/пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/диэтиламино/пиримидин-4-ил] пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/аллиламино/пиримидин-4-ил] пиперазин;

/-/-N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/пирролидин-1-ил/пиримидинил-4-ил] пиперазин, т.пл. 168-17°C, $[\alpha]_D$ = -20,7° (c = 2,0 в EtOH);

/+/-N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, $[\alpha]_D$ = +20,2° (c = 2,03 в EtOH);

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/пирролидин-1ил/пиримидин-4-ил] пиперазин, т.пл. 125°C;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/диамино/пиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/диэтиламино/-5-бензоилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-бензоилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/аллиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис-/2-пропиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин;

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

/-/-N'-[/пирролидин-1-третубутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил] пиперазин, $[\alpha]_D$ = -19,3° (с = 2,07 в EtOH, (+)-N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил] пиперазин, $[\alpha]_D$ = +19,8°, (с = 2,01 в EtOH, N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/пирролидини-1-ил/ пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис-/пропаргиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-/3,6-бис/N-этил-N-аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/карбонил] -N-//3-гидрокси-2-пиридинил/метил/пиперазин.

Пример 4. 2,54 мл трифторуксусной кислоты добавляют при перемешивании в атмосфере инертного газа к раствору 1,4 г N'-[/пирролидин-1-трет-бутоксикарбонил-2-ил/ карбонил] -N'-[4,6-бис/пироллидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазину в 10 мл метиленхлорида. Через 3 ч реакции при комнатной температуре к реакционной смеси добавляют 1N NaOH до основной реакции и затем реакционную смесь экстрагируют метиленхлоридом и повторно промывают водой.

Органические экстракты сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении. Сырой продукт кристаллизуют из этилового эфира с получением 950 мг N-[/пирролидин-2-ил/карбонил]-N'-[4,6-бис/пироллидин-1-ил/-1,3,5- триазин-2-ил] пиперазина, т. пл. 143°С, $[\alpha]_D$ = 65,75° (с = 0,23 в EtOH)

Пример 5. Взаимодействием N, N'-дизамещенных пиперазинов, описанных в примере 3, в соответствии со способом, описанным в примере 4, получают следующие N'-замещенные N-[/пирролидин-2-ил/карбонил]пиперазины:

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-/пиридин-2-ил/пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/ пиримидин-4-ил/пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/аллиламино/ пиримидин-4-ил/пиперазин;

/-/-N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1- ил/пиримидин-4-ил] пиперазин, т.пл. 172-174°С, $[\alpha]_D$ = 56,6° (с = 1,88 в EtOH), /+/ N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил/пиперазин, т. пл. 148-151°С, $[\alpha]_D$ = +53,5° (с = 2,02 в EtOH);

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/ пиримидин-4-ил/пиперазин, т.пл. 137°С;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/диамино/ пиримидин-4-ил/пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-бензоилпиримидин-4-ил/пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-4-ил/пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпиримидин-4-ил/пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-бензоилпиримидин-4-ил/пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/аллиламино-1,3,5-триазин-2-ил/пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/2-пропиламино/-1,3,5-триазин-2-ил/пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-2-ил/пиперазин;

/-/-N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/диэтиламино/-пиридин-2-ил]пиперазин, масло, $[\alpha]_D$ = -43,3 ° (с = 2,56 в EtOH);

/+/-N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/диэтиламино/ пиридин-2-ил] пиперазин, $[\alpha]_D$ = 48,4° (с = 2,01 в EtOH);

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/пирролидин-1-ил/ пиридин-2-ил] пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/аллиламино/ пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/пропарглиламино/-пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/N-этил-N-аллиламино/ пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-//3-гидрокси-2-пиридинил/ метил/пиперазин.

Пример 6. 0,8 г N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил]-N'-[4,8-бис/ пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазина растворяют в 20 мл ацетонитрила и добавляют при 0 °С и при перемешивании 0,22 г бикарбоната калия и раствор 0,28 мл этилмалонилхлорида в 5 мл ацетонитрила. Через 4 ч реакции при комнатной температуре и при перемешивании к реакционной смеси добавляют воду (50 мл) и экстрагируют повторно этилацетатом (3•20 мл). Органические экстракты сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток (0,86 г) чистят хроматографически на силикагеле (элюент 1:1 гексан/этилацетат) с получением N-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил]-N'-[4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазина, т. пл. 95°С, $[\alpha]_D$ = -23,95° (с = 0,2 в EtOH).

Пример 7. В соответствии со способом, описанным в примере 6, исходя из N, N'-дизамещенных пиперазинов, описанных в примере 5, и необязательно из 2-замещенных моноэфир-монохлоридов малоновой кислоты и из цианоацетилхлорида получают следующие пиперазины:

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил] -N-/пиридин-2-ил/ пиперазин, масло:

Найдено,%: С 60,87; Н 6,91; N 14,88.

Рассчитано,%: С 60,96; Н 6,95; N 14,97.

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

диэтиламино/пиримидин-4-ил/пиперазин, т.пл. 156-159°С;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/аллиламино/пиримидин-4-ил/пиперазин, т.пл. 147-148°С;

/-/-N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил/пиперазин, т.пл. 170-172°С, $[\alpha]_D$ = 26,5° (с = 2,19 в EtOH);

/+/-N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирроолидин-1-ил/пиримидин-4-ил/пиперазин, т. пл. 133-135°С, $[\alpha]_D$ = +26,5° (с = 2,14 в EtOH);

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-/пиримидин-4-ил/пиперазин, т.пл. 127-129°С,

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил/-N-[2,6-бис/диамино/-пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 160-164°С;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил/-N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-бензоилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил/-N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил/-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил/-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-бензоилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил/-N-[4,6-бис/аллиламино/-1,3,5-триазин-2-ил/пиперазин, т.пл. 188-190°С;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил/-N-[4,6-бис/2-пропиламино/-1,3,5-триазин-2-ил/пиперазин, т.пл. 179-181°С;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил/-N-[4,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-2-ил/пиперазин, т.пл. 200-201°С;

/-/-N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил/-N-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил] пиперазин, т. пл. гидрохлорида 80-85°С $[\alpha]_D$ = -20,6 ° (свободное основание, с = 2,09 в EtOH);

/+/-N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил/-N-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, $[\alpha]_D$ = +20,1° (с = 2,01 в EtOH);

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил/-N-[3,6-бис/ пирролидин-1-ил/пиперазин, т.пл. 64-67°С;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/пропаргиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/N-этил-N-аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3-гидрокси-2-пиридинилметил]пиперазин;

N'-[/2',2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N- пиридин-2/ил/пиперазин, масло:

Найдено,%: С 62,55; Н 7,40; N 13,96.

Рассчитано,%: С 62,69; Н 7,46; N 23,93.

N'-[/2',2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 175-177°С;

N'-[/2',2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/аллиламино/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 171-173°С;

/-/-N'-[/1-//2',2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-/пиримидин-4-ил] пиперазин, т.пл. 139-140°С: $[\alpha]_D$ = -15,3° (с = 0,2 в EtOH);

N'-[/1-//2',2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/диамино/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 148-150°С;

N'-[/1-//2',2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-бензоилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-//2',2'-диметил/этоксималонил)пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-//2',2'-диметил/этоксималонил)пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-//2',2'-диметил/этоксималонил)пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-бензоилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-//2',2'-/этоксималонил)пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/аллиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 190-194°С;

N'-[/1-//2',2'-/этоксималонил)пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/аллиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 190-194°С;

N'-[/1-//2',2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 203-205-°С;

N'-[/1-//2',2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/2-пропиламино/-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазин, т.пл. 181-185-°С;

N'-[/1-//2',2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

N-[4,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 177-178-°С;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] - N-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, масло, элемент. анализ:

Найдено,%: С 64,06; Н 8,87; N 15,50.

Рассчитано,%: С 63,97; Н 8,82; N 15,44.

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] - N-[3,6-бис/пирролидин-1-ил/пиридин-2-ил]пиперазин, т.пл. 71-74°С;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] - N-[3,6-бис/аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, т.пл. 80-83°С;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] - N-[3,6-бис/пропаргиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] - N-[3,6-бис/N-этил-N-аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, масло:

Найдено,%: С 65,44; Н 8,43; N 14,76

Рассчитано,%: С 65,49; Н 8,45; N 14,79

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/карбонил] - N-[3-гидрокси-2-пиридинилметил/пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирродилин-2- ил] -N-/пиридин-2-ил/пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирродилин-2- ил/карбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/пиримидин-4-ил] пиперазин, т.пл. 118-120°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/аллиламино/пиримидин-4-ил]пиперазин;

/-/-N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/ пирродилин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин/пиримидин-4-ил] пиперазин гидрохлорид, т. пл. 189-190°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/ пирродилин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/диамино/пиримидин-4-ил] пиперазин, т.пл. 130-133°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/ пирродилин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-бензоил- пиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-4-ил] пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпиримидин-4-ил] пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-бензоилпиримидин-4-ил] пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2- ил/карбонил] -N-[4,6-бис/аллиламино/1,3,5-триазин-2-ил] пиперазин, т. пл. 155-157°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 162-165°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2- ил/карбонил] -N-[4,6-бис/2-пропиламино/-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазин, т.пл. 160-164°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2- ил/карбонил] -N-[4,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазин, т. пл. 150-151°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, масло:

Найдено,%: С 65,23; Н 8,76; N 14,74

Рассчитано,%: С 65,26; Н 8,77; N 14,74

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/пирролидин-1-ил/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/пропаргиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, масло:

Найдено,%: С 65,20; Н 7,15; N 15,70

Рассчитано,%: С 65,17; Н 7,12; N 15,73

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/N-этил-аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3-гидрокси-2-пиридинил-метил/пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-/пиридин-2-ил/пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2- ил/карбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/пиримидин-4-ил] пиперазин, т.пл. 110-113°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/пирролидин-2- ил/карбонил] -N-[2,6-бис/аллиламино/пиримидин-4-ил] пиперазин, т. пл. 120-122°С;

/-/-N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/ пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил] пиперазин, т.пл. 192-193°С, $[\alpha]_D$ = -19,6° (с = 02 в EtOH),

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-карбонил/ пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/диамино/пиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-бензоилпиримидин-4-ил] пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-4-ил] пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2- ил/карбонил] -N-[4,6-бис/аллиламино/-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазин, т. пл. 212-214°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 230-231°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[4,6-бис/2-пропиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2- ил/карбонил] -N-[4,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазин, т. пл 204-207°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/пирролидин-1-ил]пиперазин т.пл. 101-104°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин т.пл. 99-100°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклобутан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/пропаргиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопропан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/N-этил-N-аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопропан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-/3-гидрокси-2-пиридинилметил/пиперазин;

N'-[/1-цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-/пиридин- 2-ил/пиперазин, т.пл. 159-160°С;

N'-[/1-цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/диэтиламино/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 188-190°С;

N'-[/1-цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/аллиламино/пиримидин-4-ил]пиперазин;

/-/-N'-[/1-цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин т.пл. 198-199°С, $[\alpha]_D$ = 8,4° (с = 0,19 в ДМФА);

N'-[/1-цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/диэтиламино/-5-бензопиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-/цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[4,6-бис/аллиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин т.пл. 240-243°С;

N'-[/1-/цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин т.пл. 260-263°С;

N'-[/1-/цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/2-пропиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 209-212°С;

N'-[/1-/цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис-/диэтиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, т.пл. 147-150°С;

N'-[/1-/цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис-/пирролидин-1-ил/пиридин-2-ил]пиперазин, т.пл. 162-165°С;

N'-[/1-/цианокарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис-/аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис-/пропаргиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис-/N-этил-N-аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3-гидрокси-2-пиридинметил/пиперазин;

N'-[/1-/метоксималонилпирролидин-2-ил/карбонил] -N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 151-153°С;

N-[/1-трет-бутоксималонилпирролидин-2-ил/карбоксил]-N'-[3,6-бис-/диэтиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, т.пл. 183-184°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-бензоилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'[/1-/цианометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис-/пирролидин-1-ил/-5-бензоилпиримидин-4-ил]пиперазин.

Пример 8. 0,023 мл концентрированной серной кислоты осторожно добавляют к раствору 4 г 2,2-диметилмалоновой кислоты в 30 мл смеси 1:2 абсолютный этанол/толуол. Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником, отгоняют азеотропную смесь вода/толуол и каждый раз добавляют смесь этанол/толуол. Через 3 ч. реакции к реакционной смеси добавляют 50 мл воды и экстрагируют этилацетатом (3•15 мл). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток чистят хроматографически на силикагеле (элюент 2:1 гексан-этилацетат). Получают 3,3 г диэтилового эфира 2,2-диметилмалоновой кислоты.

3 г полученного диэфира растворяют в 20 мл смеси 1:1 этанол/вода и добавляют 0,89 г порошка гидроксида калия при перемешивании. Через 3 ч. реакция при 60-70 °С этанол отгоняют при пониженном давлении и затем к реакционной смеси добавляют 20 мл воды и экстрагируют метиленхлоридом (2•10 мл). Водную фазу подкисляют 1N соляной кислотой и вновь экстрагируют метиленхлоридом (4•10 мл).

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

Вторые экстракты объединяют, сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель при пониженном давлении; получают 2,1 г моноэтилового эфира 2,2-диметилмалоновой кислоты, низкоплавящееся твердое вещество (т. пл. 25-30°С).

Пример 9. 5,4 г триметилбензиламмонийхлорида и раствор 4 г диэтилмалоната и 4,3 г 1,4-дибромбутана в 30 мл толуола добавляют к 50 мл 50%-ного раствора гидроокиси натрия в воде при 40°С и при перемешивании.

Через 5 ч. реакционную смесь охлаждают до 0°С смесью вода/лед и добавляют 1N соляную кислоту до кислого pH раствора, затем экстрагируют этилацетатом (4•25 мл). Объединенные органические экстракты повторно промывают (3•20 мл) насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Наконец, удаляют растворитель в вакууме при пониженном давлении с получением 3,4 г диэтилового эфира 1,1-циклопентандикарбоновой кислоты.

3 г полученного диэфира растворяют в 30 мл смеси 1:1 этанол/вода и добавляют 0,78 г порошка гидроокиси калия. Реакционную смесь нагревают до 60°С в течение 2 ч. при перемешивании, затем отгоняют этанол при пониженном давлении. Реакционную смесь промывают этилацетатом (2•10 мл), затем добавляют 1N соляную кислоту до слегка кислого pH и экстрагируют этилацетатом (4 •15 мл). Вторые органические экстракты объединяют и сушат над сульфатом натрия, растворитель удаляют при пониженном давлении. Получают 2 г моноэтилового эфира 1,1-дициклопентандикарбоновой кислоты, который представляет собой твердый низкоплавкий продукт.

Пример 10. Раствор 4,8 г этилмалонилхлорида в 5 мл ацетонитрила добавляют по каплям в раствор, содержащий 3 г 2-аминопиридина, 4,4 г карбоната калия и 2,17 г триэтилбензиламмонийхлорида в 25 мл ацетонитрила, при комнатной температуре и при перемешивании. Через час реакционную смесь разбавляют 70 мл воды и повторно экстрагируют (3•20 мл). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и затем удаляют растворитель при пониженном давлении.

Остаток (7 г) чистят хроматографически на силикагеле (элюент 2:1 гексан/этилацетат) с получением 4,4 г N-/этоксималонил/-2-аминопиридина.

Раствор 3,7 г N-/этоксималонил/--2-аминопиридина в 25 мл ацетонитрила охлаждают до 0°С смесью лед/вода и добавляют 1,6 мл 35%-ного раствора гидроокиси натрия в воде при перемешивании. После нагрева до комнатной температуры реакционную смесь оставляют при перемешивании в течение более 15 мин и затем фильтрованием выделяют 3,5 г натриевой соли N-/карбоксиметилкарбонил/-2-аминопиридина, т. пл. 195°С.

Пример 11. Раствор 2,79 мл этилмалонилхлорида в 10 мл ацетонитрила медленно прикапывают при перемешивании в атмосфере инертного газа в раствор, содержащий 2,55 г пара-толуолсульфонамида, 1,35 г карбоната калия и 2,25 г бензилтриэтиламмонийхлорида в 50 мл ацетонитрила, нагревают до 40°С.

Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, затем через час удаляют растворитель при пониженном давлении.

Остаток растворяют 60 мл этилацетата и полученный органический раствор промывают сначала насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (2•15 мл) и затем водой (3•15 мл). Затем органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении.

Получают 2,19 г N-/этоксималонил/пара-толуолсульфонамида.

13,2 мл 1N водного раствора гидроокиси натрия добавляют к раствору 1,9 г N-/этоксималонил/пара-толуолсульфонамида в 20 мл ацетонитрила при комнатной температуре и при перемешивании. Реакционную смесь нагревают до 60°С в течение одного часа, затем удаляют растворитель при пониженном давлении и остаток растворяют в 30 мл воды и повторно промывают этилацетатом (3•5 мл). Водную фазу подкисляют 1N соляной кислотой и экстрагируют этилацетатом (3•10 мл). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 1,6 г N-/карбоксиметилкарбонил/пара-толуолсульфонамида, т. пл. 80°С.

Пример 12. К раствору 0,4 г натриевой соли N-/карбоксиметилкарбонил/-2-аминопиридина в 20 мл безводного ДМФА, 70 мкл соляной кислоты - эфирный раствор (2,9 моля/л), 0,37 г 1-этил-3-/3-диметиламинопропил/карбодиимида гидрохлорида и раствор 0,79 г N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис-1-ил/пиримидин- 4-ил] пиперазина в 25 мл безводного ДМФА добавляют последовательно в атмосфере инертного газа. Через 3 ч реакционную смесь разбавляют 100 мл воды и экстрагируют этилацетатом (3•20 мл). Объединенные органические экстракты повторно промывают водой (3•10 мл) и сушат над сульфатом натрия. Органический раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток (0,65 г) чистят хроматографически на колонке с силикагелем (элюент 95,5 : 0,5 метиленхлорид/MeOH). Получают 0,5 г N'-[1-///пиридин-2-ил/аминокарбонилметилкарбонил/пирролидин-2-ил/ карбонил-N-[2,6-бис/пиримидин-4-ил]пиперазина, т. пл. 182°С.

Пример 13. Следуя способу, описанному в примере 12, исходя из N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1/ пиримидин-4-ил] пиперазина и соответствующих малоамидов, полученных согласно примеру 10, получают следующие N, N-дизамещенные пиперазины:

N'-[/1-/N-метилгидроксиламинокарбонилметилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-аминокарбонилметилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/ пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл.133-136°С°С;

N'[/1-/бензиламинокарбонилметилкарбони

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

л/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин;

N'[/1-диметиламинокарбонилметилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пирамидин-4-ил]пиперазин,

Найдено, %: C 60,97; H 7,85; N 21,91

Рассчитано,%: C 60,94; H 7,81; N 21,88

N'-[/1-/1-пиперидинокарбонилметилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 178-180°C;

N'-[/1-/N-морфолинокарбонилметилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 205-206°C;

N'[/1-/N-/4-тиоморфолино/карбонилметилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 215-220°C;

N'[/1-/N-/4,5-дитиазепино/карбонилметалкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин.

Пример 14. 165 г метил 2-хлорацетата по каплям добавляют в раствор 152 г N-метилпиперазина и 212 мл триэтиламина в 1,5 л толуола при перемешивании и в атмосфере инертного газа, затем реакционную смесь нагревают до 70°C в течение 4 ч. После этого реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, полученный осадок отфильтровывают и промывают на фильтре 100 мл толуола. Полученный органический раствор экстрагируют водой (5x200 мл) и объединенные органические экстракты кипятят с обратным холодильником в течение 20 ч, затем воду отгоняют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из изопропанола с получением 168 г 2-/N-метилпиперазино/уксусной кислоты с т.пл. 160-161°C.

Пример 15. Следуя способу, описанному в примере 12, исходя из N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин -4-ил]пиперазина и из соответствующих 2-замещенных уксусных кислот, получают согласно способу, описанному в примере 14, следующие соединения:

N'-[/1-/бензиламинометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 186-187°C;

N'-[/1-/диэтиламинометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1-пиперидинометалкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин;

Найдено,%: C 64,20; H 8,61; N 20,64

Рассчитано,%: C 64,09; H 8,45; N 21,36

N'[/1-/N-морфолинометилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 213-214°C;

/-/-N'[/1-/N-/4-тиоморфолино/метилкаорбонил-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил] пиперазин, т.пл. 225-226°C, $[\alpha]_D$ = -16° (c = 0,2 в ДМФА),

N'[/1-/N-/4,5-дитиаазепино/метилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин;

/-/-N'[/1-/N-/4-тиаморфолино/метилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/диэтиламино/пиримидин-2-ил]пиперазин, гидрохлорид, т.пл. 173-175°C;

/-/-N'[/1-/N-/4-тиаморфолино/метилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пиримидин-1-ил]-1,3,4-триазин-4-ил]пиперазин,т.пл. 205-207°C;

Пример 16. Раствор 1 г N-/карбоксиметилкарбонил/паратолуолсульфонамида в 30 мл ацетонитрила добавляют при комнатной температуре и при перемешивании к 0,97 г 1-этил-/3-диметиламинопропил/карбодиимида гидрохлорида и 1,56 г /-/-N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил] пиперазина в этой последовательности. Через 3 ч реакционную смесь разбавляют 70 мл воды и экстрагируют этилацетатом (3•20 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (3x10 мл) и сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток (1,5 г) чистят хроматографически с силикагелем (элюент 9,5:0,5 AcOE/MeOH), с получением 0,95 г /-/-N'-[/1-/паратолуолсульфонамидокарбонил-метилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-пирролидин-1-ил/пиримидин-2-ил]пиперазина, т.пл. 170°C, $[\alpha]_D$ = 26,9° (c = 2,06 в Et OH).

Пример 17. Раствор 0,6 г бикарбоната калия в 5 мл воды добавляют к раствору 2 г /-/-N'[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил] пиперазина в 25 мл этилацетата. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, затем по каплям в нее добавляют раствор 0,4 мл ацетонитрила в 2 мл этилацетата при перемешивании в атмосфере инертного газа. Через 30 мин реакции при 0°C реакционную смесь оставляют нагреться до комнатной температуры с получением осадка, плавящегося при 40 °C. Через 15 мин отделяют водную фазу, сохраняя температуру при 40°C, и органическую фазу промывают водой (2x5 мл), сушат над сульфатом натрия, удаляют растворитель при пониженном давлении до малого объема. Из этого раствора кристаллизуют 1,75 г /-/-N'-[/1-ацетилпирролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 229-231 °C, $[\alpha]_D$ = -17° (c = 1 в EtOH).

Пример 18. Раствор 2 г /-/-N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил] пиперазина в 20 мл безводного бензола добавляют 0,56 г сукцинового ангидрида и 0,05 г N, N-диметиламинопиридина, затем реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. После этого удаляют растворитель при пониженном давлении с получением 3 г /-/-N'-[/1-/карбоксиэтилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазина.

Полученный сырой продукт вновь растворяют в 25 мл безводного этанола и добавляют 0,3 мл концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь кипятят с

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

обратным холодильником в течение 1 ч, затем ее разбавляют 50 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Этанол отгоняют при пониженном давлении, затем полученную водную фазу экстрагируют этилацетатом (3•15 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным водным раствором хлористого натрия (3•5 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток (3 г) чистят хроматографически на силикагеле (элюент изменяющийся AcOEt-Ac OEt/MeOH10:1) с получением 2,3 г /-/-N'[/1-/этоксикарбонилэтилкарбонил/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил] пиперазина, стекловидное масло, $[\alpha]_D$ = -26 ° (c = 2 в EtOH).

Пример 19. Раствор 2 г /-/-N'-[/пирролидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил] пиперазина и 0,83 г порошка карбоната калия в смеси 16 мл ацетонитрила и 5 мл 1,2-дихлорэтана по каплям добавляют в смесь 0,82 мл этилоксалилхлорида в 2 мл ацетонитрила, сохраняя температуру ниже 10 °C с помощью лед/вода. Через 30 мин реакции при перемешивании реакционную смесь разбавляют 70 мл воды, экстрагируют этилацетатом (3x15 мл) и сушат над сульфатом натрия. Растворитель удаляют при пониженном давлении, затем остаток кристаллизуют из этилацетата с получением 1,8 г /-/-N'-[/1-/ этилоксалил /пиролидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4- ил] пиперазина, т. пл. 197-199°C, $[\alpha]_D$ = 14.9° (c = 0,5 в EtOH).

Пример 20. В раствор /L/-BOC-пролина в 60 мл безводного ТГФ, охлажденный до -10 °C соляным раствором, добавляют 6,1 мл триэтиламина и 1 г молекулярных сит четыре ангстрема, затем, сохраняя температуру ниже -5°C, по каплям добавляют в смесь раствор 4,16 мл этилхлорформата в 5 мл безводного ТГФ. Через 30 мин перемешивания реакционную смесь фильтруют для удаления выпавшего триэтиламмонийхлорида и фильтрат концентрируют до 30 мл объема при пониженном давлении. Полученный раствор по каплям прибавляют в суспензию 7,5 г боргидрида натрия в 50 мл безводного ТГФ, охлаждают до -10°C соляным раствором. Через 2 ч реакционную смесь разбавляют 200 мл насыщенного водного раствора дигидрофосфата натрия, сохраняя температуру при 0°C смесью лед/вода, затем смесь экстрагируют этилацетатом (3x50 мл). Объединенные органические экстракты повторно промывают насыщенным раствором хлористого натрия (3x30 мл), сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из гексана с получением 6,1 г /L/-BOC-пролинола, т.пл. 59-60°C $[\alpha]_D$ = 54,9 ° (c = 0,2 в EtOH).

Пример 21. 0,29 г карбонилдиимидазола добавляют порциями к раствору 0,3 г /L/-BOC-пролинола в 10 мл безводного ТГФ, охлажденного до 0°C смесью вода/лед, при перемешивании в атмосфере инертного газа, затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и продолжают перемешивание в течение 3 ч. В полученный раствор добавляют раствор 0,45 г N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил] пиперазина порциями и продолжают перемешивание в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляют 40 мл насыщенного водного раствора дигидрофосфата натрия и экстрагируют этилацетатом (3x15 мл). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме при пониженном давлении. Остаток (0,75 г) чистят хроматографически на силикагеле (элюент 7:3 гексан/этилацетат) с получением 0,55 г /-/-N'-[/1-тер-бутоксикарбонил/пирролидин-2-ил/ метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил (пиримидин-4-ил]пиперазина, т.пл. 147°C, [α]$_D$ = -32° (c = 0,25 в EtOH).

Пример 22. 0,174 мл трифторуксусной кислоты по каплям добавляют в раствор 100 мг /-/-N'-[/1-/трет-бутоксикарбонил/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил] пиперазина в 4 мл метиленхлорида. Через 18 ч реакционную смесь разбавляют 1N водным раствором гидроокиси натрия и экстрагируют метиленхлоридом (3x3 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой (2x2), сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток кристаллизуют из смеси 9: 1 диизопропиловый эфир/ этилацетат с получением 65 мг /+/-N'[/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/ пирролидин-1-ил/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил/пиперазина, т. пл. 137-138°C, $[\alpha]_D$ = 8,7 ° (c = 0,23 в EtOH).

Пример 23. В раствор 0,37 г, моноэтилового эфира 2,2- диметилмалоновой кислоты в 10 мл ацетонитрила добавляют порциями 0,54 г 1-этил-3-/3-диметиламинопропил/карбодиимид гидрохлорида. Через 15 мин к реакционной смеси добавляют 1 г 3+/-N'-[/пирролидин-2-ил/ метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил /пиримидин-4-ил] пиперазина при перемешивании в атмосфере инертного газа. Через 3 ч реакционную смесь разбавляют 100 мл воды и повторно экстрагируют этилацетатом (3x20). Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 1,1 г /-/-N'-[/1-//2', 2'-диметил/этилмалонил/ пирролидин-2-ил/метоксикарбонил/-N-[2,6-бис /пирролидин-1-ил/пиримидин- 4-ил] пиперазина, т.пл. 118-120°C, $[\alpha]_D$ = -40,8° (c = 0,13 в EtOH).

Пример 24. Следуя способу, описанному в примерах 21, 22 и 23, исходя из соответствующих N-замещенных пиперазинов и моноэтиловых эфиров малоновой, 2,2-диметилмалоновой, 1,1-циклопентандикарбоновой и 1,1-циклогександикарбоновой кислот, получают следующие пиперазины:

N'[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-[пиридин-2-ил] пиперазин, элемент.анализ: Найдено/рассчит. %: C 59,40/59,41; H 6,87/6,93; N 13,91/13,86;

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/диэтиламино/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 99-102°С;

N'[/1-этоксималонилпирролидон-2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/аллиламино/пиримидин-4-ил]пиперазин;

N'[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-[2,6-бис-/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 125-127°С;

N'[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/диамино/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 107-110°С;

N'[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-[2,6-бис-/диэтиламино/-5-бензоилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N-'[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-[2,6-бис-/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-/3-гидрокси-2-пиридинилметил/пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-бензолипиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/аллиламино/-1,3,5-триазин2-ил]пиперазин, т.пл. 130 - 133°С;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[4,6-бис/2-пропиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[4,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 140 - 142°С;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 157 - 160°С;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, масло;

Найдено, %: С 61,62; Н 8,45; N 15,47

Рассчитано, %: С 61,54; Н 8,42; N 15,38

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[3,6-бис/пирролидин-1-ил/пиридин-2-ил]пиперазин, т.пл. 60 - 64°С;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[3,6-бис/этиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[3,6-бис/пропаргиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[3,6-бис/N-этил-/N-аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-//1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метоксикарбонил/-N-/3-гидрокси-2-пиридинилметил/пиперазин;

N'-//1-//2',2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил/-N-/пиридин-2-ил/пиперазин;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 99 - 100°С;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-[2,6-бис/аллиламино/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 120 - 121°С;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-[2,6-бис/диамино/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 85 - 87°С;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/пиримидин-5-бензопиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпиримидин- 4-ил]пиперазин;

N'-[/1-/2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-бензоилпиримидин- 4-ил]пиперазин;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/-метоксикарбонил] -N-[4,6-бис/аллиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 118 - 120°С;

/L/-N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/-метоксикарбонил] -N-[4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 101 - 102°С;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/-метоксикарбонил] -N-[4,6-бис/2-пропиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин,

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/-метоксикарбонил] -N-[4,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т.пл. 107 - 110°С;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/-метоксикарбонил] -N-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, масло;

Найдено, %: С 62,55; Н 8,66; N 14,58;

Рассчитано, %: С 62,72; Н 8,71; N 14,6

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/-метоксикарбонил] -N-[3,6-бис/пирролидин-1-ил/пиридин-2-ил]пиперазин, т.пл. 55 - 60°С;

N'-[/1-//2', 2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил/-

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

метоксикарбонил]
-N-[3,6-бис/аллиламино/пиридин-2-ил]пипераз
ин;
N'-[/1-//2',
2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]
-N-[3,6-бис/пропаргиламино/пиридин-
2-ил]пиперазин, масло;
Найдено, %: C 62,41; H 7,0; N 15,66
Рассчитано, %: C 62,45; H 7,06; N 15,61
N'-[/1-//2',
2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]
-N-[3,6-бис/N-этил-N-аллиламино/пиридин-
2-ил]пиперазин,
N'-[/1-//2',
2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]
-N-[3-гидрокси-2-пиридилметил/пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1-'
-карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-/пиридин-2-ил/пипер
азин,
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[2,6-бис/диэтиламино/пиримидин-4-
ил/пиперазин, т.пл. 150 - 152°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[2,6-бис/аллиламино/пиримидин-4-
ил]пиперазин, т.пл. 144 - 145°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[2,6-бис/диамино/пиримидин-4-
ил]пиперазин, т.пл. 123 - 124°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/диэтиламин
о/-5-бензоилпиримидин- 4-ил]пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-
4-ил] пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпирими
дин- 4-ил] пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин
-1-ил/-5-бензоилпиримидин- 4-ил]пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[4,6-бис/аллиламино
/-1,3,5-триазин- 2-ил]пиперазин, т. пл. 167
- 169°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-
2-ил] пиперазин, т.пл. 183 - 184°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[4,6-бис/2-пропилам
ино/-1,3,5-триазин- 2-ил]пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[4,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-
2-ил]пиперазин, т.пл. 158 - 162°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пипера
зин, т.пл. 97 - 100°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[3,6-бис/пирролидин-1-ил/пиридин-
2-ил]пиперазин, т. пл. 124 - 125°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[3,6-бис/аллиламино/пиридин-2-ил]пипераз
ин, т.пл. 115 - 118°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[3,6-бис/пропаргила
мино/пиридин-2-ил]пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[3,6-бис/N-этил-N-ал
лиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклопентан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[3-гидрокси-2-пирид
инилметил]пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[пиридин-2-ил]пипер
азин, т.пл. 83 - 85°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-диэтиламино/пи
римидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 146 - 147°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/аллиламино
/пиримидин-4- ил]пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[2,6-бис/диамино/пиримидин-4-
ил]пиперазин, т.пл. 130 - 138°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/диэтиламин
о/-5-бензоилпиримидин-4- ил]пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-
4- ил] пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпирими
дин- 4-ил] пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[2,6-бис/пирролидин
-1-ил/-5-бензоилпиримидин- 4-ил]пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[4,6-бис/аллиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пи
перазин, т. пл. 179 - 183°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-
2-ил] пиперазин, т.пл. 199 - 201°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[4,6-бис/2-пропилам
ино/-1,3,5-триазин- 2-ил]пиперазин;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]
-N-[4,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-
2-ил]пиперазин, т.пл. 207 - 210°C;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин-
2-ил/метоксикарбонил]-N-[3,6-бис/диэтиламин
о/пиримидин-2-ил]пиперазин, масло;
Найдено, %: C 64,36; H 8,76; N 13,72;
Рассчитано, %: C 64,50; H 8,79; N 13,68;
N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-
карбонил/пирролидин- 2-ил/метоксикарбонил]

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

-N-[3,6-бис/пирролидин-1-ил/пиридин-2-ил]пиперазин, т. пл. 63 - 66°С;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[3,6-бис/аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/ пирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[3,6-бис/пропаргиламино/ пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/ пирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[3,6-бис|-этил-аллиламино| пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-/1'-/этоксикарбонил/циклогексан-1'-карбонил/пирролидин-2-ил/метоксикарбонил]-N-[3-гидрокси-2-пирридинилметил] пиперазин.

Пример 25. 2,08 мл пивалоихлорида по каплям прибавляют в раствор 4 г /1-этоксималонил/-1,3-тиазолидин-2-карбоновой кислоты и 2,36 мл триэтиламина в 40 мл 1,2-дихлорэтана, охлаждают до -10°С с соляным раствором при перемешивании в атмосфере инертного газа. Через 15 мин, сохраняя ниже -5 °С в реакционную смесь добавляют раствор 4,89 г N-[3,6-бис/диэтиламино/ пиридин-2-ил] пиперазина в 4 мл, 1,2-дихлорэтана. Через 30 мин в реакционную смесь добавляют 120 мл воды и отделяют органическую фазу. Водную фазу вновь экстрагируют метиленхлоридом (3х20 мл), затем объединяют органические экстракты и сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток чистят хроматографически на силикагеле (элюент: этиловый эфир) и кристаллизуют из 1:1 этиловый эфир/этилацетат с получением 2,66 г N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил/пиперазина, т.пл. 111-113°С.

Пример 26. Следуя способу, описанному в примере 25, взаимодействием /1-этоксималонил/-1,3-тиазолидин-2-карбоновой кислоты с соответствующим N-замещенным пиперазином получают следующие пиперазины:

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил]-N-/пиридин- 2-ил/пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин/-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/диэтиламино/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 131-134°С;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/аллиламино/пиримидин-4-ил]пиперазин;

N'[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил]пиперазин, т.пл. 147-149°С,

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/диамино/пиримидин-4-ил]пиперазин, т. пл. 155-158°С;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил]-N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-бензоилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-или/карбонил]-N-[2,6-бис/диэтиламино/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-ацетилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил] -N-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-5-бензоилпиримидин-4-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/аллиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т. пл. 169-171°С;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т. пл. 182-185°С;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил] -N-[4,6-бис/ 2-пропиламино/-1,3,5-триазин-2-ил/пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил]-N-[4,6-бис/диэтиламино/-1,3,5-триазин-2-ил]пиперазин, т. пл. 179-183°С;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/пирролидин-1-ил/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил-/карбонил]-N-[3,6-бис/аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, т. пл. 111-112°С;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил]-N-[3,6-бис/пропаргиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, т. пл. 120-121°С;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил] -N-[3,6-бис/N-аллиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил]-N-[3-гидрокси-2-пиридинилметил]пиперазин;

N'-[/1-этоксималонилтиазолидин-2-ил/карбонил]-N-метил- пиперазин, т. пл. фумарата 126-129°С.

Пример 27. 13,28 мл диэтилазадикарбоксилата /ДЕАД/ прибавляют по каплям в течение 30 мин в раствор S/-/-/N-бензилпирролидин-2-ил/метанола (6 мл), третбутилиминодикарбоксилата (11 г) и трифенилфсфина (24 г) в 100 мл безводного ТГФ, поддерживая температуру ниже 5 °С, при перемешивании в атмосфере инертного газа.

Через 5 ч реакции при 0°С реакционную смесь подвергают удалению растворителя в вакууме. К остатку добавляют 120 мл этилацетата и повторно промывают водой (3х60 мл). Органические фазы сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток (40 г) чистят хроматографически на силикагеле (элюент 3:1/ петролейный эфир-диэтиловый эфир) с получением 9,8 г S-/-/-[/1-бензил-пирролидин-2-ил/-N,N-дитретбутоксикарбонил]метиламина,

^{1}Н-ЯМР /200 МГц/, в $CDCl_3$ δ 1,52/с, 18Н/, 1,72 /м, 4Н/, 2,21 /м, 1Н/, 2,86 /м, 2Н/, 3,53 /д, 1Н/, 3,71 /м, 2Н/, 4,11 /д, 1Н/, 7,31 /м, 5Н/.

Пример 28. 5,4 г S/-/-[1-бензилпирролидин-2-ил/-N,N-дитретбутоксикарбонил] метиламин растворяют в 80 мл метанола и полученный раствор охлаждают до 0°С. Газообразный хлористый водород пробулькивают в реакционную смесь в течение 2 ч, затем удаляют растворитель при пониженном

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

давлении с получением 3 г S/-/-/1-бензилпирролидин-2-ил/метиламин гидрохлорида.

^{1}H-ЯМР /200 МГц/ в D_2O δ 2,1 /м, 3H/, 2,51 /м, 1H/, 3,4 /м, 4H/, 3,95 /м, 1H/, 4,4 /д, 1H/, 4,65 /д, 1H/, 7,56 /с, 5H/.

Пример 29. В суспензию S-/-/-/1-бензилпирролидин-2-ил/ метиламин гидрохлорида (0,3 г) в 8 мл ТГФ по каплям при перемешивании добавляют раствор триэтиламина (0,19 мл) в 2 мл ТГФ. Через 15 мин отфильтровывают остаток триэтиламонийхлорида и реакционную смесь охлаждают до 0°С, затем добавляют 0,24 г N, N'-карбонилдиимидазола. Полученный раствор нагревают до комнатной температуры, перемешивают в течение 2 ч в атмосфере азота и затем тотчас добавляют 0,4 г N-/2,6-бис/ пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил/пиперазина и перемешивание продолжают в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, разбавляют 10 мл этилацетата и промывают водой (3•5 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель при пониженном давлении, остаток (0,5 г) чистят хроматографически на силикагеле (элюент метиленхлорид/метанол 93: 5) с получением 0,35 г /S/-N-2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил/-N'//1-бензилпирролидин-2-ил/ метиламинокарбонил/пиперазина.

^{1}H-ЯМР /200 МГц/ в D_6-бензоле δ 1,58 /м, 12H/, 1,92 /м, 1H/, 2,44 /м, 1H/, 2,85 /м, 1H/, 2,98 /д, 1H/, 3,35 /м, 8H/, 3,52 /м, 4H/, 3,72 /м, 7H/, 4,86 /с, 1H/, 5,08 /б, 1H/, 7,18 /м, 5H/.

Пример 30. 0,18 г /S/-N-/2,6-бис/пирролидин-1-ил/-N'-//1-бензилпирролидин-2-ил/метиламинокарбонил /пиперазина растворяют в 2 мл метанола, затем добавляют 100 мл аммонийформата и 4 мг 10% Pd/C и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч. Суспензию фильтруют через целит и растворитель удаляют при пониженном давлении с получением 0,25 г остатка. После очистки хроматографически на силикагеле (элюент метиленхлорид/метанол 92/8) получают 0,13 г /S/-N-/2,6-бис/пирролидин-4-ил-/-N'-//пиролидин-2-ил/метиламинокарбонил/ пиперазина.

^{1}H-ЯМР /200 МГц/ в $CDCl_3$ δ 1,25 /т, 3H/, 1,45 /с, 6H/, 1,85 /м, 12H/, 3,45 /м, 21H/, 4,2 /кв, 2H/, 4,48 /б, 1H/, 6,4 /т, 1H/.

Пример 31. К раствору 0,13 г /S/-N-/2,6-бис/пирролидин-1-ил/ пиримидин-4-ил/-N'-//пирролидин-2-ил/метиламинокарбонил/пиперазина в ТГФ (5 мл) добавляют 90 мг N-гидроксибензотриазола, затем полученный раствор охлаждают до -5 °С. К реакционной смеси добавляют 60 мг моноэтилового эфира 2,2-диметилмалоновой кислоты, 0,036 мл N-метилморфолина и 125 мг 1-этил-3-/3-диметиламинопропил/ карбодиимид гидрохлорида, затем позволяют температуре подняться до 25 °С и продолжают перемешивание в течение 18 ч. Удаляют растворитель при пониженном давлении и остаток растворяют в 5 мл этилацетата и повторно промывают водой (3•5 мл). Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и удаляют растворитель при пониженном давлении с получением 150 мл темно-фиолетовой пены, которую чистят хроматографически на силикагеле (элюент метиленхлорид/метанол 97/3), получая 70 мг /S/-N-/2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил/-N'//1-// 2',2'-диметил/этоксималонил/пирролидин-2-ил /метиламинокарбонил/ пиперазина.

^{1}H-ЯМР /200 МГц/ в $CDCl_3$ δ 1,25 /т, 3H/, 1,45 /с, 6H/, 1,6-2,1 /м, 12H/, 3,1-3,6 /м, 20H/, 4,2 /кв, 2H/, 4,45 /м, 1H/, 4,85 /с, 1H/, 6,45 /т, 1H/.

Пример 32. Следуя способам, описанным в примерах 29, 30 и 31, исходя из /N-бензилпирролидин-2-ил/метиламингидрохлорида, соответствующих замещенных пиперазинов и моноэтиловых эфиров малоновой, или 2,2-диметилмалоновой кислот получают следующие пиперазины:

N-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метиламинокарбонил] - N'-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пиперазин, т. пл. 119-121°С;

N-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метиламинокарбонил] - N'-[2,6-бис/пирролидин-2-ил/пиримидин-4-ил/пиперазин, т. пл. 127-130°С;

N-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метиламинокарбонил] - N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-4-ил]пиперазин, т. пл. 136-140°С;

N-[/1-/2', 2'-диметил/этоксималонилпирролидин-2-ил/ метиламинокарбонил] -N'-[3,3-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил/ пиперазин, т. пл. 93-95°С;

N-[/1-/2', 2'-диметил/этоксималонилпирролидин-2-ил/ метиламинокарбонил] -N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-4-ил] пиперазин, т. пл. 143-144°С;

Пример 33. Следуя способам, описанным в примерах 29, 30 и 31 и заменяя в примере 29 карбонилимидазол на тиокарбонилдиимидазол, исходя из /N-бензилпирролидин-2-ил/метиламиногидрохлорида, соответствующих N-замещенных пиперазинов и монометилового эфира малоновой или 2,2-диметиловой кислот, получают следующие N,N'-дизамещенные пиперазины:

N-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метиламинотиокарбонил] -N'-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил] пиперазин, масло; элемент. анализ: Найдено/рассчитано..%: С 59,77/ 59,89; Н 8,32/8,38; N 17,4017,47;

N-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метиламинотиокарбонил] -N'-[2,6-бис/пирролидин-2-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 160-161°С;

N-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/метиламинотиокарбонил] -N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-4-ил] пиперазин, т.пл. 189-192°С;

N-[/1-/2', 2'-диметил/этоксималонилпирролидин-2-ил/ метиламинотиокарбонил]-N'-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пиперазин;

N-[/1-/2', 2'-диметил/этоксималонилпирролидин-2-ил/ метиламинотиокарбонил]-N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил] пиперазин, т.пл. 150-153°С;

N-[/1-/2',

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

2'-диметил/этоксималонилпирролидин-2-ил/ метиламинотиокарбонил] -N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-4 -ил] пиперазин, т. пл. 190-191°С..

Пример 34. Следуя способам, описанным в примерах 21, 22 и 23, исходя из соответствующих N-замещенных пиперазинов и моноэтиловых эфиров малоновой или 2,2-диметилмалоновой кислот и заменяя в примере 21 карбонилдиимидазол на тиокаронилдиимидазол, получают следующие пиперазины:

N-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/мето кситиокарбонил] -N'- [3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пиперазин ;

N-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/мето кситиокарбонил] -N'- [2,6-бис/пирролидин-2-ил/пиримидин-4-ил]пип еразин, т.пл. 110-112°С;

N-[/1-этоксималонилпирролидин-2-ил/мето кситиокарбонил] -N'- [2,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-4-ил] пиперазин, т.пл. 139-140°С;

N-[/1-/2', 2'-диметил/этоксималонилпирролидин-2-ил/ метокситиокарбонил] -N'-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пипера зин, т.пл. 82-84°С;

/L/-N-[/1-/2',2'-диметил/этоксималонилпирр олидин-2-ил/ метокситиокарбонил]-N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил]пиперазин, т.пл. 123-124 °С;

N-[/1-/2', 2'-диметил/этоксималонилпирролидин-2-ил/ метокситиокарбонил] -N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-4 -ил] пиперазин, т. пл. 140-143°С.

Пример 35. Следуя способам описанным в примерах 21, 22 и 23, исходя их соответствующих N-замещенных пиперазинов и /4-тиаморфолин-1-ил/ морфолин-1-ил или /4-метилпиперазин-1-ил/ уксусных кислот получают следующие пиперазины:

N-[/-//4-тиаморфолин-1-ил/метилкарбонил/ пирролидин-2-ил/ метоксикарбонил]-N'-[3,6-бис/диэтиламино/пи ридин-2-ил/пиперазин т.пл. 77-78°С,

N-[/1-//4-тиаморфолин-1-ил/метилкарбонил /пирролидин-2-ил/ метоксикарбонил]-N'-[2,6-бис/пирролидин-2-ил /пиримидин-4-ил] пиперазин, т.пл. 137-140°С;

N-[/1-//4-тиаморфолин-1-ил/метилкарбонил /пирролидин-2-ил/ метоксикарбонил] -N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-4 -ил] пиперазин, т. пл. 180-182°С;

N-[/1-//морфолин-1-ил/метилкарбонил/пирр олидин-2-ил/ метоксикарбонил]-N'-[3,6-бис/диэтиламино/пи ридин-2-ил]пиперазин;

N-[/1-/морфолин-1-ил/метилкарбонил/пирр олидин-2-ил/ метоксикарбонил] -N'-[2,6-бис/пирролидин-1-/пиримидин-4-ил]пи перазин, т.пл. 140-144°С;

N-[/1-//морфолин-1-ил/метилкарбонил/пирр олидин-2-ил/ метоксикарбонил]-N'-[2,6-бис/пирролидин-1-/1, 3,5-триазин-4-ил] пиперазин, т.пл. 191-194°С;

N-[/1-//4-метилпиперазин-1-/метилкарбони л/пирролидин-2-ил/ метоксикарбонил]-N'-[3,6-бис/диэтиламино/пи ридин-2ил]пиперазин, т.пл. 130-131°С;

N-[/1-//4-метилпиперазин-1-/метилкарбони л/пирролидин-2-ил/ метоксикарбонил]-N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил /пиримидин-4-ил]пиперазин;

N-[/1-//4-метилпиперазин-1-/метилкарбони л/пирролидин-2-ил/ метоксикарбонил] -N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/-1,3,5-триазин-4 -ил] пиперазин, т. пл. 207-208°С;

N-[/1-//пиперидин-1-ил/метилкарбонил/пир ролидин-2-ил/ метоксикарбонил] -N'-[3,6-бис/диэтиламино/пиридин-2-ил]пипера зин, т.пл. 93-95°С;

N-[1-//-пиперидин-1-ил/метилкарбонил/пир ролидин-2-ил/ метоксикарбонил] -N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/пиримидин-4-ил] пиперазин;

N-[1-//-пиперидин-1-ил/метилкарбонил/пир ролидин-2-ил/ метоксикарбонил] -N'-[2,6-бис/пирролидин-1-ил/1,3,5-триазин-4-ил] пиперазин, т.пл. 200-201°С

Пример 36. В раствор (L)-BOC-пролина (5 г) в 60 мл безводного тетрагидрофурана, охлажденного до 0°С, добавили 4,14 г карбонил-диимидазола. Спустя приблизительно 2 часа по частям добавили 5,86 г N-(дифенилметил)пиперазина. Еще через 5 часов растворитель выпарили под пониженным давлением затем остаток разбавили этилацетатом и промыли водой. Органическую фазу высушили безводным сульфатом натрия и растворитель выпарили при пониженном давлении. Остаток (11,3 г) очистили хроматографией на силикагеле (элюируя смесью петролейный эфир/этилацетат 1:1) до получения 9,.3 г (L)-N-[(1-BOC-пирролидин-2-ил)карбонил-N'-(д ифенилметил)пиперазина в виде белой пены. $[\alpha]_D$ = -20,09 С = 0,214 в этаноле..

Пример 37. В раствор соединения по примеру 36 (9,05 г) в 90 мл метиленхлорида охлажденный до 0°С, по капле добавили 18,5 мл трифторуксусной кислоты, затем позволили смеси прогреться до комнатной температуры. Через 6 ч. реакционную смесь охладили до -5°С и по капле добавили 18 мл 35% едкого натра. Затем органическую фазу отделили, высушили безводным сульфатом натрия и выпарили растворитель при пониженном давлении, получив 7 г (L)-N-[(пирролидин-2-ил)карбонил]-N'-(дифени лметил)-пиперазина в виде белой пены.

6.9 г моно-бензилового эфира 2,2-диметилмалоновой кислоты растворили в 65 мл толуола и по капле добавили в него 32 мл тионилхлорида, затем реакционную смесь нагревали до 90°С в течение 3 ч. После этого растворитель и тионилхлорид выпаривали под пониженным давлением и остаток растворили в 50 мл толуола. Полученный раствор по капле добавили в раствор (L)-N-[(пирролидин-2-ил]-N'-(дифенилметил)пи перазина (7 г) и триэтиламина (4,3 мл) в 70 мл толуола, охлажденного до -10°С. Через 45 мин в реакционную смесь добавили насыщенный раствор бикарбоната натрия, затем отделенную органическую фазу промыли водой, высушили сульфатом натрия и выпарили растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток (11,3 г) очищали хроматографией на силикагеле (элюент - смесь петролейный эфир/этилацетат 1:1) до получения 9,13 г (L)-N-[(1- (1'-бензилокси-2',

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

2'-диметилмалон-3'-ил)пирролидин-2-ил)карбонил]-N'-(дифенилметил)пиперазина.

$[\alpha]_D$ -37,23° (c=0,188 в этаноле).

Пример 38. Смесь (L)-N-[(1-(1'-бензилокси-2', 2'-диметилмалон-3'-ил) пирролидин-2-ил)карбонил] -N'-(дифенилметил)пиперазина (пример 37; 8,9 г) и 10% палладий на углероде (0,9 г) в 80 мл метанола гидрировали при комнатной температуре в атмосферном давлении в течение 1 ч., затем фильтровали до удаления катализатора. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюент - смесь метиленхлорид/метанол 85: 15) по получения, после кристаллизации из смеси AcOEt /этанол, 3,13 г N-[(1-(2'2'-диметилмалон-3'-ил)пирролидин-2-ил)карбонил]N'- (57) (дифенилметил)пиперазина.

Найдено,%: C 67,40; H 7,24; N 8,12.

Рассчитано,%: C 67,34; H 7,33; N 8,73

Пример 39. Способами, описанными в примерах 36 и 37 и при использовании N-(4-фторфенил)пиперазина вместо N-(дифенилметил)пиперазина, получали 9,5 г (L)-N-[(1'-бензолокси-2'2'-диметилмалон-3'-ил)пирролидин-2-ил) (57) карбонил]-N'-(4-фторфенил)пиперазина.

Найдено,%: C 63,31; H 6,62; N 8,77; F 3,94.

Рассчитано,%: C 63,36; H 6,65; N 8,73; F 3,95.

Пример 40. Смесь (L)-N-[(1-(1'-бензолокси-2'2'-диметил-малон-3'-ил)пирролидин-2-ил)карбонил]-N'-(4-фторфенил)пиперазина (пример 39; 9,5 г) и 20% палладия на углероде (1 г) в 190 мл смеси 1:1 MeOH/толуол гидрировали при комнатной температуре и атмосферном давлении в течение 40 мин, затем фильтровали, чтобы удалить катализатор, а растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли 45 мл этилацетата и перемешивали до выпадения осадка. Твердое вещество отфильтровали и высушивали под вакуумом при 50°C до получения 5,6 г N-[(1-(2'2'-диметилмалон-3'-ил)пирролидин-2-ил)карбонил]-N'- (4-фторфенил)пиперазина, температура плавления 166 - 168 °C. $[\alpha]_D$ =-59,14° (c = 0,2367 в абсолютном этаноле).

Найдено,%: C 61,31; H 6,74; N 10,79; F 4,90.

Рассчитано,%: C 61,37; H 6,70 N 10,73; F 4,85.

Пример 41. В суспензию (L)-N-[(пирролидин-2-ил)карбонил] -N'-[4,6-бис(пирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазина (пример 4; 5.5 г) карбоната калия (2,052 г) и триэтилбензиламмония бромида (0,92 г) в 30 мл ацетонитрила по капле добавляли хлорацетилхлорид и оставили реакционную смесь при комнатной температуре на ночь. Реакцию возбуждали добавкой воды и этилацетата (500 мл). Органическую фазу отделяли и высушивали безводным сульфатом натрия, затем растворитель выпаривали под пониженном давлением до получения 5 г (L)-N-[(1-(2'-хлорацетил)пирролидин-2-ил)карбонил]-N'-[4, 6-бис(пиролидин-1-ил) (57) -1,3,5-триазин-2-ил] пиперазина в виде белого твердого вещества.

Найдено,%: C 55,31; H 6,97; N 23,43; Cl 7,40.

Рассчитано,%: C 55,40; H 6,93; N 23,50; Cl 7,45.

пример 42. Раствор соединения по примеру 41 (4 г) 4-тиоморфолина (0,95 г) и карбоната калия в смеси с ацетонитрилом (40 мл) и диметилформамидом (10 мл) взаимодействовали при 40°C в течение около 4 ч. Отделяющийся хлорид калия отфильтровывали и реакционную смесь разбавляли большим количеством воды и повторно экстрагировали этилацетатом. Органически экстракты собирали и высушивали сульфатом натрия, затем растворитель выпаривали под пониженным давлением до получения 4,5 г белого твердого вещества. Это вещество очищали хроматографией на силикагеле (элюируя смесью гексан/этилацетат 1:2, затем метиленхлорид/метанол 9:1), получая после рекристаллизации из этилацетата 3 г (L)-N-[(1-(2'-тиоморфолинил)ацетил)пирролидин-2-ил) карбонил] -N'-[4,6-бис(пирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2 -ил] пиперазина, температура плавления 205 - 207°C.

Пример 43. Способом, описанным в примерах 41 и 42, используя в качестве исходного вещества соответствующее пролиновое производное и соответствующий амин, получали следующие соединения:

(L)-N-[(1-(2'-(4-тиоморфолинил)ацетил)пирролидин-2-ил) -карбонил] -N'-[3,6-бис(диэтиламино)пиридин-2-ил] пиперазин, температура плавления 173 - 175 °C, в виде хлористоводородной соли;

(L)-N-[(1-(2'-(4-тиоморфолинил)ацетил)пирролидин-2-ил) -карбонил] -N'-[2,6-бис(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил] пиперазин, температура плавления 225 - 226 °C;

(L)-N-[(1-(2'-(морфолино0ацетил)пирролидин-2-ил)- карбонил] -N'-[2,6-бис(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил] пиперазин, температура плавления 220 - 222 °C;

(L)-N-[(1-(2'-(пиперидин)ацетил)пирролидин-2-ил)-карбонил] -N'-[2,6-бис(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил] пиперазин, температура плавления 165 - 166 °C;

(L)-N-[(1-(2'-(4-метилпиперазин)ацетил)пирролидин-2-ил)- карбонил]-N'-[2,6-бис(пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил]пиперазин, температура плавления 122 - 123°C. $[\alpha]_D$ = -16,06° c = 0,2117 в этаноле.

Пример 44. К раствору 0,5 г (-)-N'-[(1-этоксималонилпирролидин -2-ил)карбонил] -N-[4,6-бис(пирролидин-1-ил)-1,3,5-триазин-2-ил] пиперазина в 5 мл метанола добавляли в атмосфере азота при перемешивали 80 мкл 35% водного раствора гидроксида натрия. Реакционную смесь выдерживали при перемешивании в течение 20 ч. , затем нейтрализовали добавлением бикарбоната натрия и фильтровали через целитный слой. Растворитель затем выпаривали при пониженном давлении и остаток (0,52 г) очищали хроматографией на силикагеле (элюент: метиленхлорид/метанол 9: 1), получая 0,43 г (-)-N'-[(1-(1'-

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

малонил)пирролидин-2-ил)карбонил]
-N-[4,6-бис(пирролидин-1-ил)- (57)
1,3,5-триазин-2-ил]пиперазина, т.пл. 208 - 211 °С.

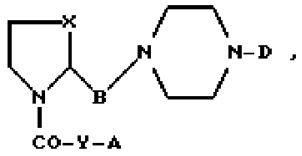
$[\alpha]_D$ = -21,7° (с = 0,3 в этаноле).

Пример 45. Фармацевтическая композиция для соединения по изобретению, Таблетки получают обычным смешиванием и прессованием следующих компонентов, мг:

Соединение по примеру 6 - 10,00
Маисовый крахмал - 140,00
Лактоза - 160,00
Стеарат магния - 10,00
Тальк - 60,00
Коллоидный кремнозем - 40,00р

Формула изобретения:

1. Гетероциклические амины общей формулы I



где X - $-CH_2$-группа или -S-группа;

B - группа, выбранная из ряда, содержащего -CO-, $-CH_2OCO-$, $-CH_2OCS-$, $-CH_2NHCO-$ и CH_2NHCS-группу;

D - бензгидрильная или фенильная группы, необязательно замещенные атомами галогена, а также гетероциклическая группа, выбранная из ряда, содержащего 1,3,5-триазин-2-ил, пиридин-2-ил и пиримидин-4-ил, и необязательно замещенная одним или двумя заместителями, выбранными из группы, включающей аминогруппу, моно- или ди-C_1 - C_6-алкиламиногруппу, моно-C_3 - C_7-алкениламиногруппу, моно-C_3 - C_7-алкиниламиногруппу и пирролидин-1-илгруппу;

Y - простая углерод-углеродная связь или группа формулы $-CH_2CH_2-$ или $-CR_aR_b-$, где R_a и R_b - атом водорода, C_1 - C_3-алкил или взятые вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют C_3 - C_6-циклоалкил;

A выбран из группы, включающей (a) карбоксильную группу, необязательно этерифицированную C_1 - C_4-алкилспиртами, амидами формулы - $CONR_cR_d$, сульфонамидами формулы $-CONHSO_2R_f$ или гидроксиамидами формулы $-CONHR_gOH$, где K_c и R_d - одинаковые или различные, атом водорода, C_1 - C_6-алкил, бензил, пиридин-2-ил, или взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют пиперидино-, морфолино-, 4-тиоморфолино-, 4,5-дитиаазепино, 4-C_1 - C_4-алкилпиперазино, R_f - толил; R_g - C_1 - C_4-алкил, (b) C_1 - C_3-алкил, (c) группу - NR_cR_d, где R_c и R_d имеют указанные значения, (d) цианогруппу, если Y не означает простую углерод-углеродную связь,

в виде S-энантиомера, в виде диастереомеров, в виде различных рацемических смесей, а также их соли с фармацевтически приемлемыми кислотами и основаниями.

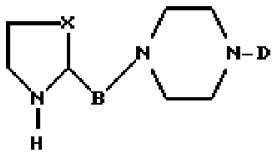
2. Соединения по п.1, в которых D выбран из группы, содержащей 2-пиридил, (3-гидрокси-2-пиридинил)метил, [2,6-бис (диэтиламино)-4-пиримидинил], [2,6-бис(пирролидин-1 -ил-)-4-пиримидинил] , [2,6-бис(диэтиламино) 5-бензоил-4-пиримидинил] , [4,6-бис(2-аллиламино)-1,3,5-триазин-2-ил], [4,6-бис(2-пропиламино)-1,3,5-триазин-2-ил] , [4,6-бис(пирролидин-1-ил) -1,3,5-триазин-2-ил], [4,6-бис(диэтиламино) -1,3,5-триазин-2-ил], [3,6-бис (диэтиламино)пиридин -2-ил] , [3,6-бис(аллиламино) -пиридин-2-ил], [3,6-бис(пропаргиламино) пиридин-2-ил] , [3,6-бис(N-этил -N-аллиламино)-пиридин -2-ил].

3. Соединения по пп.1 и 2, в которых B представляет собой -CO-, $-CH_2$-O-CO, $-CH_2NHCO-$ или $-CH_2NHCS$-группу, D выбран из группы, содержащей [2,6-бис(пирролидин-1-ил)-4-пиримидинил] , [4,6-бис(пирролидин-1-ил) -1,3,5-триазин-2-ил] и [3,6-бис (диэтиламино) -пиридин-2-ил], Y - CR_aR_b, где R_a, который является таким же, как R_b, - атом водорода или метил, или R_a и R_b, взятые вместе с атомом углерода, с которым они связаны, представляют собой циклопентил или циклогексил, A - этоксикарбонил, толил-сульфонамидо, пиридин-2-ил- аминокарбонил, N-метил-гидроксиламинокарбонил, N-(4,5-дитиаазепино) карбонил, N-(4,5-дитиаазепино).

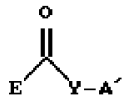
4. Соединения по пп.1 - 3, в которых X - $-CH_2$-группа.

5. Соединения по пп. 1 - 4, обладающие антиасматической активностью и противовоспалительным действием на дыхательный тракт.

6. Способ получения соединений общей формулы I, охарактеризованной в пп. 1 - 4, и их солей с фармацевтически приемлемыми кислотами и основаниями, отличающийся тем, что осуществляют взаимодействие соединения общей формулы II



где X, B и D имеет указанные значения;
с соединением общей формулы III

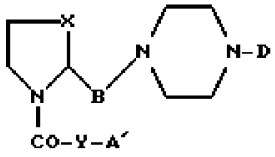


где Y имеет указанные значения;

A' имеет те же значения, что и A, за исключением свободной карбоксильной группы, или, если Y не означает простую углерод-углеродную связь, A' может быть атомом галогена, таким, как хлор, бром или йод;

E - атом галогена, такой, как хлор или бром, или гидроксильная группа;

с получением соединения общей формулы Ia



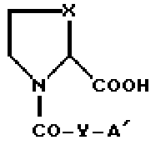
которое, если A' - атом галогена,

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1

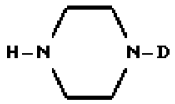
подвергают взаимодействию с амином HNR_cR_d, где R_c и R_d имеет указанные значения, с получением соединения общей формулы I, где A - группа $-NR_cR_d$, или, если A' - эфирная группа, в случае необходимости превращают в соединение общей формулы I, где A - свободная карбоксильная группа, гидролизом минеральным основанием, таким, как гидроксид щелочного металла, и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде соли с фармацевтически приемлемыми кислотами или основаниями.

7. Способ получения соединения общей формулы I по п.1, где B - группа -CO-, а X, Y, A и D имеют указанные значения, и их солей с фармацевтически приемлемыми кислотами и основаниями, отличающийся тем, что соединение общей формулы IId



где Y и A' имеют указанные значения,

подвергают взаимодействию с амином общей формулы IIc



где D имеет указанные значения,

с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли с фармацевтически приемлемыми кислотами или основаниями.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая антиасматической активностью и противовоспалительным действием на дыхательный тракт, содержащая активный компонент на основе гетероциклического азотсодержащего соединения и фармацевтически приемлемый наполнитель, отличающаяся тем, что в качестве активного компонента содержит соединение общей формулы I по пп.1 - 4, или его соль с фармацевтически приемлемыми кислотами или основаниями в эффективном количестве.

9. Промежуточное соединение общей формулы Ia, охарактеризованной по п.6, где Y имеет значение, отличное от простой углерод-углеродной связи, а A' - атом галогена, для получения соединения общей формулы I, охарактеризованной в п.1, где A - группа - NR_cR_d, где R_c и R_d имеют указанные значения.

RU 2108325 C1

RU 2108325 C1