



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 180 901**⁽¹³⁾ **C2**
(51) МПК⁷ **C 07 D 207/16, 401/12, 403/12,**
A 61 K 31/40, 31/44, 31/505, A 61
P 3/00

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ**

(21), (22) Заявка: 99111492/04, 05.11.1997
(24) Дата начала действия патента: 05.11.1997
(30) Приоритет: 07.11.1996 US 08/746,295
(46) Дата публикации: 27.03.2002
(56) Ссылки: EP 115639 A1, 15.08.1984. EP 132580 A1, 13.02.1985. EP 172458 A2, 26.02.1986. US 4977179, 11.12.1990. WO 90/12005 A1, 18.10.1990. SU 1115668 A1, 23.09.1984.
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 07.06.1999
(86) Заявка РСТ: EP 97/06125 (05.11.1997)
(87) Публикация РСТ: WO 98/19998 (14.05.1998)
(98) Адрес для переписки: 101000, Москва, Малый Златоустинский пер., 10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", И.А. Веселицкой

(71) Заявитель: НОВАРТИС АГ (CH)
(72) Изобретатель: ВИЛЛХАУЕР Эдвин Бернард (US)
(73) Патентообладатель: НОВАРТИС АГ (CH)
(74) Патентный поверенный: Веселицкая Ирина Александровна

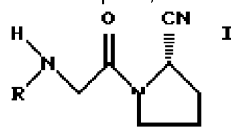
(54) **N-ЗАМЕЩЕННЫЕ 2-ЦИАНОПИРРОЛИДИНЫ**

(57) Изобретение относится к N-(N'-замещенный глицил)-2-цианопирролидину формулы I, где R обозначает: а) $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$, где R₁ обозначает пиридинильный или пиримидинильный фрагмент, необязательно одно- или двузамещенный независимо друг от друга галогеном, трифторметилом, циано- или нитрогруппой; R_{1a} обозначает водород или C₁-C₈ алкил, m равно 2,3, б) C₃-C₁₂ циклоалкил, необязательно однозамещенный в положении 1 C₁-C₃ гидроксильным, в) R₂(CH₂)_n, где либо R₂ обозначает фенил, необязательно одно-, дву- или тризамещенный выбранными независимо друг от друга C₁-C₄ алкоксигруппой, галогеном или фенилтиогруппой, необязательно однозамещенной в фенильном кольце гидроксиметилом; или обозначает C₁-C₈ алкил, [3.1.1] бициклический карбоциклический фрагмент, необязательно

одно- или многозамещенный C₁-C₈ алкилом, пиридинильный или нафтильный фрагмент, или циклогексенил, или адамантил и n равно 1-3, либо R₂ обозначает феноксигруппу; и p равно 2; г) (R₃)₂CH(CH₂)₂, где каждый R₃ независимо обозначает фенил; д) R₄(CH₂)_p, где R₄ обозначает 2-оксопирролидинил или C₂-C₄ алкокси; и r равно 2-4, е) изопропил, необязательно однозамещенный в положении 1 C₁-C₃ гидроксильным, ж) R₅, который обозначает инданил пиперидинильный фрагмент, необязательно замещенный бензилом, [2.2.1] - или [3.1.1] бициклический карбоциклический фрагмент, необязательно одно- или многозамещенный C₁-C₈ алкилом, адамантил или C₁-C₈ алкил, необязательно одно- или многозамещенный независимо друг от друга гидроксигруппой, гидроксиметилом или фенилом, необязательно одно- или двузамещенным выбранным независимо друг от друга C₁-C₄ алкилом, C₁-C₄ алкоксигруппой или галогеном, в свободной форме или в

форме кислотно-аддитивной соли. Соединение формулы I используют в фармацевтической композиции, которая ингибирует ДПП-IV, в частности для лечения сахарного диабета, не зависящего от инсулина, и состояний, обусловленных пониженной толерантностью к глюкозе (ПТГ).

2 с. и 4 з.п. ф-лы, 2 табл.



RU 2180901 C2

RU 2180901 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 180 901** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07 D 207/16, 401/12,**
403/12, A 61 K 31/40, 31/44,
31/505, A 61 P 3/00

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

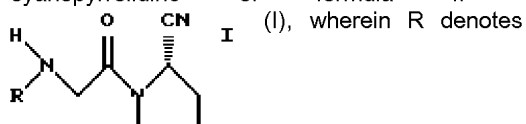
(21), (22) Application: 99111492/04, 05.11.1997
(24) Effective date for property rights: 05.11.1997
(30) Priority: 07.11.1996 US 08/746,295
(46) Date of publication: 27.03.2002
(85) Commencement of national phase: 07.06.1999
(86) PCT application:
EP 97/06125 (05.11.1997)
(87) PCT publication:
WO 98/19998 (14.05.1998)
(98) Mail address:
101000, Moskva, Malyj Zlatoustinskij per.,
10, kv.15, "EVROMARKPAT", I.A Veselitskoj

(71) Applicant:
NOVARTIS AG (CH)
(72) Inventor: VILLKHAUER Ehdvin Bernard (US)
(73) Proprietor:
NOVARTIS AG (CH)
(74) Representative:
Veselitskaja Irina Aleksandrovna

(54) **N-SUBSTITUTED 2-CYANOPYRROLIDINES**

(57) Abstract:

FIELD: biologically active compounds.
SUBSTANCE: invention provides
N-(N'-substituted glycol)-2-
cyanopyrrolidine of formula I:



(i) $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$, in which R_1 is pyridinyl or pyrimidinyl moiety optionally independently mono- or disubstituted by halogen, trifluoromethyl, cyano, or nitro; R_{1a} denotes hydrogen or C1-C8-alkyl; and $m = 2$ or 3 ; (ii) C3-C12-cycloalkyl optionally substituted by hydroxy- C1-C3-alkyl in position 1; (iii) $R_2(CH_2)_n$, in which either R_2 is phenyl optionally independently mono-, di- or trisubstituted by C1-C4-alkoxy, halogen, or phenylthio group, in turn optionally substituted by hydroxymethyl in benzene ring; or R_2 is C1-C8-alkyl, [3.1.1]bicyclo-carbocyclic moiety optionally mono- or multisubstituted by C1-C8-alkyl,

and further pyridyl, naphthyl, cyclohexenyl, or adamantyl; and $n = 1-3$; or R_2 is phenoxy group and $n = 2$; (iv) $(R_3)_2CH(CH_2)_2$, in which each R_3 independently denotes phenyl; (v) $R_4-(CH_2)_p$, in which R_4 is 2-oxopyrrolidinyl or C2- C4-alkoxy and $p = 2-4$; (vi) isopropyl optionally substituted by C1-C3-hydroxyalkyl in position 1; (vii) R_5 , which denotes indanyl-piperidinyl moiety optionally substituted by benzyl, [2.2.1]- or [3.1.1]bicyclo-carbocyclic moiety optionally mono- or multisubstituted by C1-C8-alkyl, adamantyl, or C1-C8-alkyl in turn optionally mono- or multisubstituted independently by hydroxy, hydroxymethyl, or phenyl in turn optionally mono- or disubstituted by C1-C4-alkyl, C1-C4-alkoxy, or halogen; in free form or in the form of acid addition salt. Compounds I can be used in pharmaceutical composition inhibiting DPP-1y, in particular for treatment of diabetes mellitus, insulin-independent diabetes, and conditions caused by decreased tolerance to glucose. EFFECT: increased choice of antidiabetics. 6 cl, 2 tbl, 2 ex

RU 2 180 901 C2

RU 2 180 901 C2

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к N-замещенным 2-цианопирролидинам. В частности, оно относится к новым производным N-глицил-2-цианопирролидина.

Предпосылки создания изобретения

Дипептидилпептидаза-IV (ДПП-IV)

представляет собой сериновую протеазу, которая отщепляет N-концевые дипептиды от пептидной цепи, предпочтительно содержащей остаток пролина в предпоследнем положении. Хотя биологическая роль ДПП-IV в системах млекопитающих не выяснена до конца, существует мнение, что она играет важную роль в метаболизме нейропептидов, активации T-клеток, прикреплении раковых клеток к эндотелию и в проникновении ВИЧ в лимфатические клетки. ДПП-IV ответственна за инактивацию глюкагонподобного пептида-1 (GLP-1). В частности, ДПП-IV отщепляет аминоконцевой дипептид GLP-1, представляющий собой His-Ala, приводя к образованию антагониста рецептора GLP-1, и тем самым сокращает время физиологической реакции на GLP-1. Поскольку время, за которое ДПП-IV расщепляет половину субстрата, намного меньше времени полувыведения GLP-1 из кровотока, можно ожидать, что ингибирование ДПП-IV приведет к существенному увеличению биологической активности GLP-1 (в 5-10 раз). Поскольку GLP-1 является основным стимулятором секреции инсулина поджелудочной железой и оказывает непосредственные благоприятные воздействия на превращение глюкозы, по-видимому, ингибирование ДПП-IV представляет собой перспективный способ лечения сахарного диабета, не зависящего от инсулина (НЗИСД).

К настоящему времени описано большое количество ингибиторов ДПП-IV (например, EP 115639 A1, EP 172458, EP 0537802 A2). Однако все они имеют определенные ограничения, связанные с эффективностью, стабильностью или токсичностью. Поэтому существует необходимость в новых ингибиторах ДПП-IV, пригодных для лечения состояний, опосредованных ингибированием ДПП-IV, лишенных указанных выше ограничений.

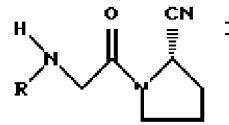
Краткое изложение сущности изобретения

Изобретение относится к новым N-(N'-замещенный глицил)-2-цианопирролидинам, эффективным в качестве ингибиторов ДПП-IV при лечении состояний, опосредуемых ДПП-IV. Оно также относится к соответствующим фармацевтическим композициям, к способу их получения, к способу ингибирования ДПП-IV, включающему введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества такой композиции, к соединениям, предназначенным для применения в качестве фармацевтического препарата, и к их применению в способе изготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения состояния, опосредованного ДПП-IV.

Подробное описание изобретения

Изобретение относится к N-(N'-замещенный глицил)-2-цианопирролидинам, кратко называемым в настоящем описании

"соединения по изобретению", и в частности к соединениям формулы I:



где R обозначает:

а) $R_1R_{1a}(CH_2)_m$, где

R_1 обозначает пиридинильный или пиримидинильный фрагмент, необязательно одно- или двузамещенный выбранными независимо друг от друга C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкоксигруппой, галогеном, трифторметилом, циано- или нитрогруппой, или обозначает фенил, необязательно одно- или двузамещенный выбранными независимо друг от друга C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкоксигруппой или галогеном,

R_{1a} обозначает водород или C_1 - C_8 алкил и m равно 2 или 3,

б) C_3 - C_{12} циклоалкил, необязательно однозамещенный в положении 1 C_1 - C_3 гидроксисалкилом,

в) $R_2(CH_2)_n$, где

R_2 обозначает фенил, необязательно одно-, дву- или тризамещенный выбранными независимо друг от друга C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкоксигруппой, галогеном или фенилтиогруппой, необязательно однозамещенной в фенильном кольце гидроксиметилом, или обозначает C_1 - C_8 алкил, [3.1.1]бициклический карбоциклический фрагмент, необязательно одно- или многозамещенный C_1 - C_8 алкилом, пиридинильный или нафтильный фрагмент, необязательно одно- или двузамещенный выбранными независимо друг от друга C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкоксигруппой или галогеном, циклогексен или адамантил и n равно 1-3 или

R_2 обозначает феноксигруппу, необязательно одно- или независимо двузамещенную C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкоксигруппой или галогеном, и n равно 2 или 3,

г) $(R_3)_2CH(CH_2)_2$, где

R_3 в каждом случае независимо обозначает фенил, необязательно одно- или двузамещенный выбранными независимо друг от друга C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкоксигруппой или галогеном,

д) $R_4(CH_2)_p$, где

R_4 обозначает 2-оксопирролидинил или C_2 - C_4 алкокси и p равно 2-4,

е) изопропил, необязательно однозамещенный в положении 1 C_1 - C_3 гидроксисалкилом,

ж) R_5 , который обозначает инданил, пирролидинильный или пиперидинильный фрагмент, необязательно замещенный бензилом; [2.2.1]- или [3.1.1]бициклический карбоциклический фрагмент, необязательно одно- или многозамещенный C_1 - C_8 алкилом, адамантил или C_1 - C_8 алкил, необязательно одно- или многозамещенный выбранными независимо друг от друга гидроксигруппой, гидроксиметилом или фенилом,

необязательно одно- или двузамещенным выбранными независимо друг от друга C₁-C₄ алкилом, C₁-C₄ алкоксигруппой или галогеном,

в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли.

Соединения формулы I могут существовать в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли. Соли могут быть получены известным способом из свободной формы, и наоборот. Кислотно-аддитивные соли могут, например, представлять собой соли фармацевтически приемлемых органических или неорганических кислот. Хотя предпочтительными кислотно-аддитивными солями являются гидрохлориды, также могут применяться соли метансульфоновой, серной, фосфорной, лимонной, молочной и уксусной кислоты.

Соединения по изобретению могут существовать в форме оптически активных изомеров или диастереоизомеров и могут быть разделены и выделены общепринятыми методами, такими, как хроматография.

Понятия "алкил" или "алкокси" обозначают радикалы, имеющие прямую или разветвленную цепь; примерами последних являются изопропил и третбутил.

R предпочтительно имеет значения, указанные выше в п.п. а), б) или д). R₁ предпочтительно обозначает пиридинильный или пиримидинильный фрагмент, необязательно замещенный, как это указано выше. R_{1a} предпочтительно обозначает водород. R₂ предпочтительно обозначает фенил, необязательно замещенный, как это указано выше. R₃ предпочтительно обозначает незамещенный фенил. R₄ предпочтительно обозначает алкокси. R₅ предпочтительно обозначает необязательно незамещенный алкил, как это указано выше. m предпочтительно равно 2. n предпочтительно равно 1 или 2, наиболее предпочтительно 2. p предпочтительно равно 2 или 3, наиболее предпочтительно 3.

Пиридинил предпочтительно обозначает пиридин-2-ил, более предпочтительно он является незамещенным или однозамещенным, предпочтительно в положении 5. Пиримидинил предпочтительно обозначает пиримидин-2-ил. Предпочтительно он является незамещенным или однозамещенным, предпочтительно в положении 4. Предпочтительными заместителями для пиридинила и пиримидинила являются галоген, циано- и нитрогруппа, наиболее предпочтительным заместителем является хлор.

При наличии заместителей фенил предпочтительно является однозамещенным, при этом он предпочтительно замещен галогеном, более предпочтительно хлором, или метоксигруппой. Предпочтительно он замещен в положении 2, 4 и/или 5, наиболее предпочтительно в положении 4.

C₃-C₁₂циклоалкил предпочтительно обозначает циклопентил или циклогексил. При наличии заместителей он предпочтительно замещен гидроксиметилом. C₁-C₄ алкокси предпочтительно имеет 1 или 2 атома углерода, наиболее предпочтительно обозначает метокси. C₂-C₄ алкокси

предпочтительно имеет 3 атома углерода, наиболее предпочтительно обозначает изопропокси. Галоген обозначает фтор, хлор, бром или йод, предпочтительно фтор, хлор или бром, наиболее предпочтительно хлор.

C₁-C₈ алкил предпочтительно имеет от 1 до 6, предпочтительно от 1 до 4 или от 3 до 5 атомов углерода, наиболее предпочтительно 2 или 3 атома углерода, или обозначает метил. C₁-C₄ алкил предпочтительно обозначает метил или этил, наиболее предпочтительно метил. C₁-C₃ гидроксикал предпочтительно обозначает гидроксиметил.

[3.1.1] бициклический карбоциклический фрагмент, необязательно замещенный, как это указано выше, предпочтительно обозначает бицикло[3.1.1]гепт-2-ил, необязательно замещенный в положении 6 метилом, или бицикло[3.1.1]гепт-3-ил, необязательно тризамещенный одной метильной группой в положении 2 и двумя метильными группами в положении 6. [2.2.1]бициклический карбоциклический фрагмент, необязательно замещенный, как это указано выше, предпочтительно обозначает бицикло[2.2.1]гепт-2-ил.

Нафтил предпочтительно обозначает 1-нафтил. Циклогексен предпочтительно обозначает циклогекс-1-ен-1-ил. Адамантил предпочтительно обозначает 1- или 2-адамантил.

Пирролидинильный или пиперидинильный фрагмент, необязательно замещенный, как это указано выше, предпочтительно обозначает пирролидин-3-ил или пиперидин-4-ил. При наличии заместителей он предпочтительно является N замещенным.

Предпочтительная группа соединений по изобретению включает соединения формулы I, где R обозначает R' (соединения Ia), причем R' обозначает:

- R₁'NH(CH₂)₂-, где R₁' обозначает пиридинил, необязательно одно- или двузамещенный выбранными независимо друг от друга галогеном, трифторметилом, циано- или нитрогруппой, или обозначает незамещенный пиримидинил,
- C₃-C₇циклоалкил, необязательно однозамещенный в положении 1
- C₁-C₃ гидроксикал,
- R₄'(CH₂)₃-, где R₄' обозначает C₂-C₄ алкокси, или
- R₅, где R₅ имеет указанные выше значения,

в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли.

Более предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения формулы I, где R обозначает R'' (соединения Ib), причем R'' обозначает:

- R₁''NH(CH₂)₂-, где R₁'' обозначает пиридинил, одно- или двузамещенный выбранными независимо друг от друга галогеном, трифторметилом, циано- или нитрогруппой,
- C₄-C₆циклоалкил, однозамещенный в положении 1 C₁-C₃ гидроксикал,
- R₄'(CH₂)₃-, где R₄' имеет указанные выше значения, или
- R₅', где R₅' обозначает [2.2.1]- или [3.1.1]бициклический карбоциклический фрагмент, необязательно одно- или

многозамещенный C_1-C_8 алкилом, или обозначает адамантил,

в свободной форме или в форме кислотнo-аддитивной соли.

Еще более предпочтительными соединениями по изобретению являются соединения формулы I, где R обозначает R''' (соединения Ic), причем R''' обозначает:

- $R_1''''NH(CH_2)_2-$, где R_1'''' имеет указанные выше значения,

- C_4-C_6 циклоалкил, однозамещенный в положении 1 гидроксиметилом,

- $R_4'(CH_2)_3-$, где R_4' имеет указанные выше значения, или

- R_5'' , где R_5'' обозначает адамантил, в свободной форме или в форме кислотнo-аддитивной соли.

Еще одна группа соединений по изобретению включает соединения Ip, где R обозначает R^P , который обозначает:

а) $R_1^P NH(CH_2)_2-$, где R_1^P обозначает пиридинильный или пиримидинильный фрагмент, необязательно одно- или двузамещенный выбранными независимо друг от друга галогеном, трифторметилом, циано- или нитрогруппой,

б) C_3-C_7 циклоалкил, необязательно однозамещенный в положении 1 C_1-C_3 гидроксилалкилом,

в) $R_2^P(CH_2)_2-$, где R_2^P обозначает фенил, необязательно одно-, дву- или тризамещенный выбранными независимо друг от друга галогеном или C_1-C_3 алкоксигруппой,

г) $(R_3^P)_2CH(CH_2)_2-$, где каждый R_3^P независимо обозначает фенил, необязательно однозамещенный галогеном или C_1-C_3 алкоксигруппой,

д) $R_4(CH_2)_3-$, где R_4 имеет указанные выше значения, или

е) изопропил, необязательно однозамещенный в положении 1 C_1-C_3 гидроксилалкилом,

в свободной форме или в форме кислотнo-аддитивной соли.

Еще одна группа соединений по изобретению включает соединения Is, где R обозначает R^S , который обозначает:

а) $R_1^S R_{1a}^S (CH_2)_{ms}-$, где R_1^S обозначает пиридинил, необязательно одно- или двузамещенный выбранными независимо друг от друга хлором, трифторметилом, циано- или нитрогруппой, пиримидинил, необязательно однозамещенный хлором или трифторметилом, или обозначает фенил,

R_{1a}^S обозначает водород или метил и ms равно 2 или 3,

б) C_3-C_{12} циклоалкил, необязательно однозамещенный в положении 1 гидроксиметилом,

в) $R_2^S(CH_2)_{ns}-$, либо

R_2^S обозначает фенил, необязательно одно-, дву- или тризамещенный выбранными независимо друг от друга галогеном, алкоксигруппой, имеющей 1 или 2 атома углерода, или обозначает фенилтиогруппу, однозамещенную в фенильном кольце гидроксиметилом, C_1-C_6 алкил, 6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил, пиридинил, нафтил, циклогексен, или адамантил, и ns равно 1-3, либо

R_2^S обозначает фенокси, а ns равно 2,

г) (3,3-дифенил) пропил,

д) $R_4^S(CH_2)_{ps}$, где R_4^S обозначает 2-оксопирролидин-1-ил или изопропокси и ps равно 2 или 3,

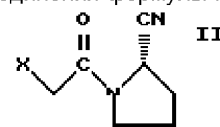
е) изопропил, необязательно однозамещенный в положении 1 гидроксиметилом,

ж) R_5^S , где R_5^S обозначает инданил, пирролидинильный или пиперидинильный фрагмент, необязательно N-замещенный бензилом, бицикло [2.2.1] гепт-2-ил, 2,6,6-триметилбицикло[3.1.1] гепт-3-ил, адамантил или C_1-C_8 алкил, необязательно

одно- или двузамещенный выбранными независимо друг от друга гидроксигруппой, гидроксиметилом или фенилом,

в свободной форме или в форме кислотнo-аддитивной соли.

Соединения по изобретению могут быть получены способом, включающим сочетание реакционноспособного (2-цианпирролидино) карбонилметиленового соединения с соответствующим замещенным амином, в частности, для получения соединений формулы I он включает взаимодействие соединения формулы II



где X обозначает реакционноспособную группу,

с соединением формулы III NH_2R III

где R имеет указанные выше значения, и выделение образовавшегося соединения формулы I в свободной форме или в форме кислотнo-аддитивной соли.

X предпочтительно обозначает галоген, такой, как бром, хлор или йод.

Способ по изобретению может быть осуществлен обычным образом.

Соединение формулы II предпочтительно подвергают взаимодействию по крайней мере с 3 эквивалентами первичного амина формулы III. Взаимодействие целесообразно проводить в присутствии инертного органического растворителя, предпочтительно циклического простого эфира, такого, как тетрагидрофуран. Температура предпочтительно находится в диапазоне приблизительно от 0°C до приблизительно 35°C, предпочтительно приблизительно от 0°C до приблизительно 25 °C.

Соединения по изобретению могут быть выделены из реакционной смеси и очищены общепринятыми методами, например, хроматографией.

Исходные продукты также могут быть получены общепринятым способом.

Соединения формулы II могут, например, быть получены согласно следующей двухстадийной реакционной схеме, представленной в конце описания.

Стадия 1 включает взаимодействие пирролидина формулы IV с небольшим молярным избытком галогенацетилгалогенида, такого, как бромацетилбромид или хлорацетилхлорид, и триэтиламина и каталитическим количеством диметиламинопиридина (ДМАП).

Взаимодействие целесообразно проводить в присутствии инертного органического растворителя, предпочтительно хлорированного алифатического углеводорода, такого, как метиленхлорид, при температуре приблизительно от 0°C до приблизительно 25°C, предпочтительно при температуре в диапазоне приблизительно от 0°C до приблизительно 15°C.

Стадия 2 включает дегидратацию соединения формулы V, полученного на стадии 1, с помощью по крайней мере 2 эквивалентов трифторуксусного ангидрида (ТФУА). Дегидратацию предпочтительно проводят в присутствии инертного органического растворителя, такого, как тетрагидрофуран, или хлорированного алифатического углеводорода, такого, как метиленхлорид, при температуре приблизительно от 0°C до приблизительно 25°C, предпочтительно приблизительно от 0°C до приблизительно 15°C.

Если получение исходного продукта не конкретно представлено в настоящем описании, соединение, используемое в качестве исходного продукта, является известным или может быть получено из известных соединений известным способом либо по аналогии с известными способами или аналогично способам, описанным в примерах.

Ниже изобретение проиллюстрировано на примерах. Все температуры указаны в градусах Цельсия.

Пример 1:

1-[2-[(5-хлорпиридин-2-ил)амино] этиламино] ацетил-2-циан-(S)- пирролидин

В колбу объемом 500 мл добавляют 16,6 г 2-[(5-хлорпиридин-2-ил)амино] этиламина и 100 мл тетрагидрофурана и смесь охлаждают в ледяной бане. К охлажденной смеси добавляют 7,0 г (2-цианпирролидино)карбонилметилен-(S)-бромида, растворенного в 30 мл тетрагидрофурана. Образовавшуюся смесь перемешивают в течение 2 ч при 0°C, растворитель удаляют на роторном испарителе и смесь разделяют между этилацетатом и водой. Затем продукт экстрагируют этилацетатным слоем, после чего водный слой дважды промывают этилацетатом. Объединенные органические слои последовательно промывают водой и соляным раствором, сушат над сульфатом натрия и концентрируют, получая требуемое соединение в форме свободного основания в виде неочищенного продукта. Затем неочищенный продукт очищают на силикагеле, используя в качестве элюента смесь 5%-ного метанола в метиленхлориде и получая указанное в заголовке соединения в форме свободного основания в виде масла светло-коричневого цвета.

После растворения свободного основания в 30 мл безводного тетрагидрофурана раствор барботируют газообразным хлористым водородом в течение 5 с. Образовавшийся беловатый осадок фильтруют, промывают безводным тетрагидрофураном и растворитель удаляют с помощью откачки в глубоком вакууме, получая указанное в заголовке соединения в форме кислотно-аддитивной соли, дигидрохлорида (беловатое твердое вещество, $t_{пл}$ 265-267°C, ЯМР: см. * внизу приведенной ниже таблицы).

Исходный продукт получают следующим способом.

а) В 200 мл метиленхлорида растворяют 22,37 г (S)-2-карбамоилпирролидина, 30,1 мл триэтиламина и 30,0 мг диметиламинопиридина (ДМАП) и затем полученный раствор в течение 60 мин по каплям добавляют в присутствии сушильной трубки с сульфатом кальция к охлажденному на льду раствору, содержащему 18,8 мл бромацетилбромида в 192 мл метиленхлорида. Образовавшийся раствор перемешивают в течение 2 ч при температуре смеси лед-вода в присутствии сушильной трубки с сульфатом кальция, а затем сливают на 3,5 л этилацетата. Образовавшийся осадок фильтруют, промывают этилацетатом и фильтрат концентрируют, получая (2-карбамоилпирролидино)карбонилметилен-(S)-бромид (твердое липкое вещество желтого цвета).

б) 50,0 г бромсодержащего соединения, полученного выше на стадии а), растворяют в 300 мл метиленхлорида и раствор охлаждают в бане с ледяной водой в присутствии сушильной трубки с сульфатом кальция. Затем охлажденный раствор в течение 2 мин сливают на 60,2 мл трифторуксусного ангидрида, образовавшийся раствор перемешивают в течение 4 ч при температуре смеси лед-вода в присутствии сушильной трубки с сульфатом кальция и распределяют между метиленхлоридом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Продукт экстрагируют метиленхлоридным слоем и водный слой дважды промывают метиленхлоридом. Объединенные органические слои последовательно промывают водой и соляным раствором и затем сушат над сульфатом натрия. Раствор фильтруют и растворитель удаляют с помощью роторного испарителя и откачки в глубоком вакууме, получая (2-цианопирролидино)карбонилметилен-(S)-бромид (твердое вещество темно-желтого цвета).

Представленные ниже в таблице соединения формулы I по изобретению получают аналогичным способом путем взаимодействия соответствующего соединения формулы II с соответствующим соединением формулы III (в приведенной ниже таблице, если указана только форма кислотно-аддитивной соли соединения по изобретению, соединение получают из свободного основания без ее выделения).

Соединения по изобретению в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, кратко называемые ниже в настоящем описании "агентами по изобретению", в частности соединения формулы I в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, обладают фармакологической активностью. Поэтому они могут применяться в качестве фармацевтических препаратов.

В частности, они ингибируют ДПП-IV. Эта активность может быть продемонстрирована с помощью анализа ДПП-IV с использованием клеток линии Saso-2, в котором измеряют способность тестируемых соединений ингибировать активность ДПП-IV из экстрактов клеток карциномы ободочной кишки. Линия клеток Saso-2 карциномы ободочной кишки

человека может быть получена из Американской коллекции типовых культур (ATCC HBT 37). Дифференцировку клеток для индукции экспрессии ДПП-IV осуществляют согласно Reisher и др., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 (1993) 5757-5761. Экстракт клеток получают из клеток, солюбилизованных в буфере, включающем 10 мМ Трис-HCl, 0,15 М NaCl, 0,04 т.и. у. (трипсинингибирующие единицы) аprotинина, 0,5%-ный неионогенный детергент P40, pH 8,0, который центрифугируют при 35000xg в течение 30 мин при 4°C для удаления клеточного дебриса. Анализ проводят путем добавления в лунки титрационного микропланшета 20 мкг солюбилизованного протеина Caco-2, разбавленного до конечного объема 125 мкл в буфере для анализа (25 мМ Трис-HCl pH 7,4, 140 мМ NaCl, 10 мМ KCl, 1% бычьего сывороточного альбумина). Реакцию инициируют путем добавления 25 мкл 1 мМ субстрата (Н-аланин-пролин-пНА, где пНА обозначает пара-нитроанилин). Реакцию проводят при комнатной температуре в течение 10 мин, после чего добавляют 19 мкл 25%-ной ледяной уксусной кислоты для прекращения реакции. Тестируемые соединения, как правило, добавляют порциями объемом 30 мкл и объем буфера для анализа доводят до 95 мкл. Стандартную кривую для свободного пара-нитроанилина получают с использованием 0-500 мкМ растворов свободного пНА в буфере для анализа. Полученная зависимость является линейной, и ее используют для интерполяции поглощения субстрата (каталитическая активность в нмолях разложенного субстрата/мин). Конечную точку определяют путем измерения абсорбции при 405 нм с помощью ридера для титрационного микропланшета типа Molecular Devices UV Max. Активность тестируемых соединений в качестве ингибиторов ДПП-IV, выраженную в виде IC₅₀, вычисляют на основе зависимостей доза-ответ, полученных по 8 точкам, с использованием четырехпараметрической логарифмической функции.

В вышеописанном анализе для агентов по изобретению получают значения IC₅₀ приблизительно от 10 нМ до приблизительно 900 нМ, например, 22 нМ для агента из примера 3.

Ингибирование ДПП-IV также может быть продемонстрировано путем измерения воздействий тестируемых соединений на активность ДПП-IV в плазме человека и крысы с использованием модифицированной версии анализа, описанного Kubota и др. в Clin. Exp. Immunol. 89 (1992) 192-197. В целом этот анализ состоит в том, что 5 мкл плазмы добавляют в 96-луночные плоскодонные титрационные микропланшеты (фирмы Falcon), а затем добавляют 5 мкл 80 мМ MgCl₂ в буфере для инкубации (25 мМ HEPES, 140 мМ NaCl, 1% БСА с чистотой для РИА (радиоиммунный анализ), pH 7,8). После 5 мин инкубации при комнатной температуре реакцию инициируют путем добавления 10 мкл буфера для инкубации, содержащего 0,1 мМ субстрат (Н-глицин-пролин-АМК, где АМК обозначает 7-амино-4-метилкумарин). Планшеты покрывают алюминиевой фольгой (или содержат в темноте) и инкубируют при комнатной температуре в течение 20 мин.

После проведения реакции в течение 20 мин измеряют флуоресценцию с использованием флуориметра типа CytoFluor 2350 (возбуждение при 380 нм, эмиссия при 460 нм, устанавливают уровень чувствительности 4). Тестируемые соединения, как правило, добавляют порциями объемом 2 мкл и объем буфера для анализа доводят до 13 мкл. Зависимость флуоресценция-концентрация свободного АМК получают с использованием 0-50 мкМ растворов АМК в буфере для анализа. Полученная зависимость является линейной, и ее используют для интерполяции поглощения субстрата (каталитическая активность в нмолях разложенного субстрата/мин). Как и в предыдущем анализе, активность тестируемых соединений в качестве ингибиторов ДПП-IV, выраженную в виде IC₅₀, вычисляют на основе зависимостей доза-ответ, построенных по 8 точкам, с использованием четырехпараметрической логарифмической функции.

В вышеописанном анализе получают значения IC₅₀ в плазме человека приблизительно от 7 нМ до приблизительно 2000 нМ, а в плазме крысы - приблизительно от 3 нМ до приблизительно 400 нМ, например, для агента из примера 3 получают значения 7 нМ в плазме человека и 6 нМ в плазме крысы соответственно.

Агенты по изобретению благодаря способности ингибировать ДПП-IV могут применяться при лечении состояний, опосредованных ДПП-IV. Следует ожидать, что соединения, приведенные в настоящем описании, пригодны для лечения сахарного диабета, не зависящего от инсулина, артрита, ожирения и остеопороза, такого, как остеопороз, зависящий от кальцитонина. Агенты по изобретению улучшают начальный инсулиновый ответ на введение глюкозы оральным путем и, следовательно, наиболее пригодны для лечения сахарного диабета, не зависящего от инсулина, и других состояний, обусловленных пониженной толерантностью к глюкозе (ПТГ).

Способность агентов по изобретению улучшать начальный инсулиновый ответ на введение глюкозы оральным путем может быть оценена, например, на устойчивых к инсулину крысах в соответствии со следующим методом.

Самцов крыс линии Sprague-Dawley, находившихся на диете с высоким содержанием жира (насыщенный жир = 57% калорий) в течение 2-3 недель, в день опыта обездвигивают приблизительно на 2 ч, разделяют на группы по 8-10 особей и вводят оральным путем 10 мкмоль/кг тестируемых соединений в карбоксиметилцеллюлозе (КМЦ). Болюс глюкозы 1 г/кг, предназначенный для орального введения, вводят через 30 мин после тестируемого соединения непосредственно в желудок опытных животных. Образцы крови, взятые в различные моменты времени с помощью катетеров, постоянно введенных в яремную вену, анализируют на наличие глюкозы в плазме, оценивают иммунореактивные концентрации инсулина (ИРИ) и активность ДПП-IV в плазме. Уровни инсулина в плазме оценивают с помощью радиоиммуноанализа (РИА) для двух антител с использованием специфического крысиного антитела к инсулину, поставляемого фирмой Linc

Research (St. Louis, MO, США). РИА имеет нижний предел чувствительности 0,5 мкг/мл при вариациях в пределах одного опыта и между опытами менее 5%. Результаты выражают в виде % увеличения среднего значения по сравнению с таковым для контрольных животных.

Было установлено, что после орального введения каждое из тестируемых соединений усиливает начальный инсулиновый ответ, что приводит к улучшению толерантности к глюкозе устойчивых к инсулину опытных животных. Были получены следующие результаты, приведенные в табл.2.

Точная доза агентов по изобретению, которую следует применять для лечения состояний, опосредуемых ингибированием ДПП-IV, зависит от нескольких факторов, в том числе от хозяина, природы и серьезности состояния, подлежащего лечению, метода введения и конкретно применяемого соединения. Однако в целом состояния, опосредуемые ингибированием ДПП-IV, можно эффективно лечить, если агент по изобретению вводят энтерально, например, орально, или парентерально, например, внутривенно, предпочтительно орально, в суточной дозе приблизительно от 0,002 мг/кг до приблизительно 5 мг/кг, предпочтительно приблизительно от 0,02 мг/кг до приблизительно 2,5 мг/кг веса тела или, для большинства более крупных приматов, в суточной дозе приблизительно от 0,1 мг до приблизительно 250 мг, предпочтительно приблизительно от 1 мг до приблизительно 100 мг. Обычная стандартная доза для орального введения составляет приблизительно от 0,01 мг/кг до приблизительно 0,75 мг/кг и применяется от одного до трех раз в день. Как правило, сначала вводят небольшую дозу, а затем дозу постепенно повышают до тех пор, пока не определяют оптимальную дозу для хозяина, подлежащего лечению. Верхний предел определяется дозой, вызывающей побочные действия, и он может быть оценен с помощью опытов на хозяине, подлежащем лечению.

Агенты по изобретению могут быть объединены с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями и необязательно с одним или несколькими другими общепринятыми фармацевтическими адьювантами и их можно вводить энтерально, например, орально, в форме таблеток, капсул, каплеток и т.д., или парентерально, например, внутривенно, в форме стерильных растворов или суспензий для инъекции. Композиции для энтерального или парентерального введения могут быть получены общепринятыми методами.

Агенты по изобретению могут быть включены в фармацевтические композиции для энтерального или парентерального введения, содержащие активное вещество в количестве, эффективном для лечения состояний, опосредованных ДПП-IV, и такие композиции могут представлять собой стандартную дозируемую форму и могут включать фармацевтически приемлемый носитель.

Те агенты по изобретению, которые представляют собой, например, соединения формулы I, могут вводиться в форме чистого (S)-энантиомера (например, с

чистотой $\geq 98\%$, предпочтительно с чистотой $\geq 99\%$) или вместе с другим энантиомером, например, в форме рацемической смеси. Вышеуказанные диапазоны доз указаны для соединений формулы I (без учета количества R-энантиомера).

Таким образом, объектом изобретения также является агент по изобретению, в частности соединение формулы I, как оно определено выше, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли, предназначенный для применения в качестве фармацевтического препарата. Кроме того, объектом изобретения является фармацевтическая композиция, включающая агент по изобретению, в частности соединение формулы I, как оно определено выше, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли вместе по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Кроме того, объектом изобретения является применение агента по изобретению, в частности соединения формулы I, как оно определено выше, в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли для получения лекарственного средства для ингибирования ДПП-IV или лечения состояний, опосредованных ДПП-IV, способом, включающим смешение агента по изобретению с фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем. Кроме того, в изобретении предлагается способ ингибирования ДПП-IV или лечения состояний, опосредованных ДПП-IV, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по изобретению, в частности соединения формулы I в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли.

Агенты из примеров 1, 3, 5, 8 и 12 являются предпочтительными агентами по изобретению, прежде всего агенты из примеров 1, 3, 5 и 12, предпочтительно в форме такой кислотно-аддитивной соли, как гидрохлорид, наиболее предпочтительным является агент из примера 3, а именно 1-[2-[(5-цианпиримидин-2-ил)амино]этиламино]ацетил-2-циан-(S)-пирролидин, предпочтительно в форме кислотно-аддитивной соли, такой, как дигидрохлорид. Было установлено, что в форме гидрохлорида они имеют значения IC_{50} по результатам анализа ДПП-IV с использованием линии клеток Saco-2, равные соответственно 36, 22, 26, 8 и 279 нМ, а по результатам анализа с использованием вышеописанного модифицированного метода Kubota значения IC_{50} для ДПП-IV в плазме человека и крысы соответственно составляют 27 и 22 нМ (пример 1), 7 и 6 нМ (пример 3), 37 и 18 нМ (пример 5), 12 и 11 нМ (пример 8), 95 и 38 нМ (пример 12). Следовательно, для вышеуказанных целей соединения из примеров 1, 3, 5, 8 и 12 могут вводиться крупным млекопитающим, например, человеку, с использованием таких же методов введения и примерно таких же доз, которые обычно применяются в случае использования

метформина.

Пример фармацевтической композиции

Таблетки, каждая из которых содержит 50 мг активного ингредиента, например, 1-[2-[(5-хлорпиридин-2-ил)амино]этиламино]-2-циано-(S)-пирролидин, могут быть приготовлены следующим образом.

Состав (для 10000 таблеток), г:

Активный ингредиент - 500,0

Лактоза - 500,0

Картофельный крахмал - 352,0

Желатин - 8,0

Тальк - 60,0

Стеарат магния - 10,0

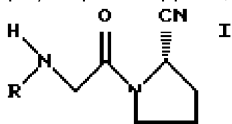
Диоксид кремния (высокодисперсный) - 20,0

Этанол - q.s. (достаточное количество)

Активный ингредиент смешивают с лактозой и 292 г картофельного крахмала, полученную смесь увлажняют спиртовым раствором желатина и гранулируют с помощью сита. После сушки добавляют оставшийся картофельный крахмал, тальк, стеарат магния и высокодисперсный диоксид кремния, смесь прессуют с получением таблеток весом 145,0 мг каждая при содержании активного ингредиента 50,0 мг. При необходимости на полученные таблетки могут быть нанесены разделительные надсечки для более точного регулирования дозы.

Формула изобретения:

1. N-(N'-замещенный глицил)-2-цианопирролидин формулы I



где R обозначает: а) $R_1R_{1a}N(CH_2)_m$, где R_1 обозначает пиридинильный или пиримидинильный фрагмент, необязательно одно- или двузамещенный выбранными независимо друг от друга галогеном, трифторметилом, циано- или нитрогруппой; R_{1a} обозначает водород или C_{1-C_8} алкил и $m = 2$ или 3 , б) $C_{3-C_{12}}$ циклоалкил, необязательно однозамещенный в положении 1 C_{1-C_3} гидроксиалкилом, в) $R_2(CH_2)_n$, где либо R_2 обозначает фенил, необязательно одно-, дву- или тризамещенный выбранными независимо друг от друга C_{1-C_4} алкоксигруппой, галогеном или фенилтиогруппой, необязательно однозамещенной в фенильном кольце гидроксиметилом; или обозначает C_{1-C_8} алкил, [3.1.1] бициклический карбоциклический фрагмент, необязательно одно- или многозамещенный C_{1-C_8} алкилом, пиридинильный или нафтильный фрагмент, или циклогексенил, или адамантил и $n = 1-3$, либо R_2 обозначает феноксигруппу; и $n = 2$; г) $(R_3)_2CH(CH_2)_2$, где каждый R_3 независимо обозначает фенил; д) $R_4(CH_2)_p$, где R_4 обозначает 2-оксопирролидинил или C_{2-C_4} алкокси; и $p = 2-4$, е) изопропил, необязательно однозамещенный в положении 1 C_{1-C_3} гидроксиалкилом, ж) R_5 , который обозначает инданил, пиперидинильный

фрагмент, необязательно замещенный бензилом, [2.2.1] - или [3.1.1] бициклический карбоциклический фрагмент, необязательно одно- или многозамещенный C_{1-C_8} алкилом, адамантил или C_{1-C_8} алкил, необязательно одно- или многозамещенный выбранными независимо друг от друга гидроксигруппой, гидроксиметилом или фенилом, необязательно одно- или двузамещенным выбранными независимо друг от друга C_{1-C_4} алкилом, C_{1-C_4} алкоксигруппой или галогеном;

в свободной форме или в форме кислотнo-аддитивной соли.

2. Соединение по п. 1 (соединение Ip),

где R обозначает R^P , который обозначает

а) $R_1^P NH(CH_2)_2$, где R_1^P обозначает

пиридинильный или пиримидинильный

фрагмент, необязательно одно- или

двузамещенный выбранными независимо друг

от друга галогеном, трифторметилом, циано-

или нитрогруппой, б) C_{3-C_7} циклоалкил,

необязательно однозамещенный в положении

1 C_{1-C_3} гидроксиалкилом, в) $R_2^P(CH_2)_2$, где

R_2^P обозначает фенил, необязательно одно-,

дву- или тризамещенный выбранными

независимо друг от друга галогеном или

C_{1-C_3} алкоксигруппой, г) $(R_3^P)_2CH(CH_2)_2$,

где каждый R_3^P независимо обозначает

фенил, д) $R_4(CH_2)_3$, где R_4 имеет указанные

выше значения, или е) изопропил,

необязательно однозамещенный в положении

1 C_{1-C_3} гидроксиалкилом, в свободной форме

или в форме кислотнo-аддитивной соли.

3. Соединение по п. 1 (соединение Is),

где R обозначает R^S , который обозначает

а) $R_1^S R_{1a}^S (CH_2)_{ms}$, где R_1^S обозначает

пиридинил, необязательно одно- или

двузамещенный выбранными независимо друг

от друга хлором, трифторметилом, циано- или

нитрогруппой, пиримидинил, необязательно

однозамещенный хлором или

трифторметилом, или фенил; R_{1a}^S обозначает

водород или метил; и $ms = 2$ или 3 , б)

$C_{3-C_{12}}$ циклоалкил, необязательно

однозамещенный в положении 1

гидроксиметилом, в) $R_2^S(CH_2)_{ns}$, где либо

R_2^S обозначает фенил, необязательно одно-,

дву- или тризамещенный выбранными

независимо друг от друга галогеном,

алкоксигруппой, имеющей 1 или 2 атома

углерода, или фенилтиогруппой,

однозамещенной в фенильном кольце

гидроксиметилом; C_{1-C_8} алкил;

6,6-диметилбицикло[3.1.1] гепт-2-ил;

пиридинил; нафтил; циклогексенил; или

адамантил, а $ns = 1-3$, либо R_2^S обозначает

фенокси, а $ns = 2$, г) (3,3-дифенил)пропил,

д) $R_4^S(CH_2)_{ps}$, где R_4^S обозначает

2-оксопирролидин-1-ил или изопрокси и $ps =$

2 или 3, е) изопропил, необязательно

однозамещенный в положении 1

гидроксиметилом, ж) R_5^S , который обозначает

инданил, пиперидинильный фрагмент,

необязательно N-замещенный бензилом;

бицикло[2.2.1] гепт-2-ил,

2,6,6-триметилбицикло[3.1.1] гепт-3-ил,

адамантил или C_{1-C_8} алкил, необязательно

одно- или двузамещенный выбранными независимо друг от друга гидроксигруппой, гидроксиметилом или фенилом, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли.

4. Соединение по п. 1, где R обозначает 2-[(5-цианпиридин-2-ил)амино] этил, а именно, 1-[2[(5-цианпиридин-2-ил)амино] этиламино] ацетил-2-циан-(S)-пирролидин, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли, особенно предпочтительно в форме дигидрохлорида.

5. Соединение по п. 1, являющееся соединением формулы I, где R обозначает либо 2-[(5-хлорпиридин-2-ил)амино] этил, либо (1-гидроксиметил)циклопент-1-ил, либо 2-[(5-нитропиридин-2-ил)амино] этил, либо

3-(изопропокси)пропил, либо 1- или 2-адамантил, в свободной форме или в форме кислотно-аддитивной соли.

6. Фармацевтическая композиция для ингибирования ДПП-IV и для лечения состояний, опосредуемых ДПП-IV, в частности, для лечения сахарного диабета, не зависящего от инсулина, и состояний, обусловленных пониженной толерантностью к глюкозе (ПТГ), включающая фармацевтически эффективное количество соединения по пп. 1-5 в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой кислотно-аддитивной соли вместе по крайней мере с одним фармацевтически приемлемым носителем или разбавителем.

5
10
15

20

25

30

35

40

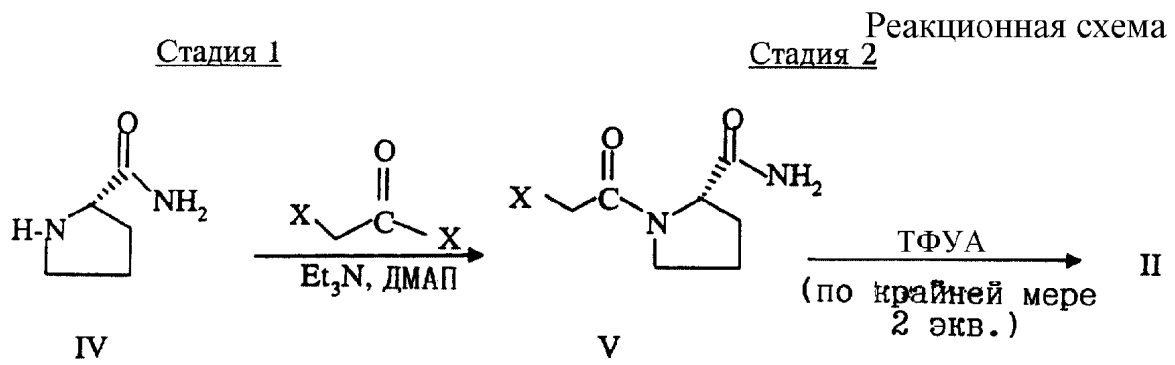
45

50

55

60

RU 2180901 C2



RU 2180901 C2

Таблица 1

При- мер №	R	Форма	Аналогично примеру №	Физические данные
2	2-[5-CF ₃ -пиридин-2-ил)амино]этил	б	1 ¹⁾	масло золотистого цвета, ЯМР*
3	2-[5-цианпиридин-2-ил)амино]этил	б дх	1 1	масло золотистого цвета осадок беловатого цвета, t _{пл} 155-157°С, ЯМР*, [α] _D ²⁰ = -77,2° (c = 0,012, MeOH)
4	2-[(пиримидин-2-ил)амино]этил	б	2 ^{1a)}	масло золотистого цвета, ЯМР*
5	(1-гидроксиметил)циклопент-1-ил	б	1 ²⁾	твердое вещество желтого цвета, t _{пл} 65-67°С, ЯМР*
6	2-[(пиридин-2-ил)амино]этил	б	2 ³⁾	масло золотистого цвета, ЯМР*
7A	2-[(4-хлорпиримидин-2-ил)амино]этил	б	2	масло желтовато-коричневого цвета, ЯМР*
7B	2-[(3-хлорпиридин-2-ил)амино]этил	б	2	масло золотистого цвета, ЯМР*
7C	2-[(4-CF ₃ -пиридин-2-ил)амино]этил	б	2	масло золотистого цвета, ЯМР*
7D	2-(2-хлорфенил)этил	б	2	ЯМР*
7E	(3,3-дифенил)пропил	б	2	ЯМР*
8	2-[5-нитропиридин-2-ил)амино]этил	б	5 ^{3a)}	густое масло ярко-желтого цвета, ЯМР*
9A	2-[(3-хлор-5-CF ₃ -пиридин-2-ил)амино]этил	б	2 ^{3б)}	масло золотистого цвета, ЯМР*
9B	2-[(3-CF ₃ -пиридин-2-ил)амино]этил	б	2 ^{3б)}	масло золотистого цвета, ЯМР*
9C	2-[(3,5-дихлорпиридин-2-ил)амино]этил	б	2 ^{3б)}	масло золотистого цвета, ЯМР*
10	циклопент-1-ил	б х	2 1	твердое вещество желтовато-коричневого цвета твердое вещество белого цвета, ЯМР*
11	2-(2-бром-4,5-диметоксифенил)этил	б	5 ^{3a)}	прозрачное густое масло светло-желтого цвета, ЯМР*

Продолжение таблицы 1

При- мер №	R	Форма	Аналогично примеру №	Физические данные
12	3-(изопропокси)пропил	б х	1 1	масло коричневого цвета твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 174-176°С, ЯМР*
13	2-гидрокси-1,1-диметилэтил	б х	2 ⁴⁾ 1	масло золотистого цвета твердое вещество коричневого цвета, ЯМР*
14	3-(2-оксопирролидин-1-ил)пропил	б х	2 ⁵⁾ 1	масло золотистого цвета твердое вещество желтовато-коричневого цвета, ЯМР*
15	1-гидроксиметилциклогексил	б	1 ⁶⁾	твердое воскообразное вещество желтого цвета, $t_{пл}$ 93°С, ¹³ С-ЯМР: 118,1 (част./млн)
16	2-(4-этоксифенил)этил	х	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 182-184°С, ¹³ С-ЯМР: 121,4 (част./млн)
17	1-фенилметил-3-(R)-пирролидинил	дх	1 ⁷⁾	твердое вещество беловатого цвета, $t_{пл}$ 175- 177°С, ¹³ С-ЯМР: 121,5 (част./млн)
18	2-(4-метоксифенил)этил	х	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 185-187°С, ¹³ С-ЯМР: 121,4 (част./млн)
19	2-(3-метоксифенил)этил	х	1	твердое вещество светло-желтого цвета, $t_{пл}$ 172- 174°С, ¹³ С-ЯМР: 119,25 (част./млн)
20	(1-нафталинил)метил	х	1	твердое вещество светло-желтого цвета, $t_{пл}$ 130- 135°С, ¹³ С-ЯМР: 119,29 (част./млн)
21	3-фенилпропил	х	1	твердое пушистое вещество беловатого цвета, ¹³ С- ЯМР: 119,26 (част./млн)
22	3-[(фенил)(метил)амино]пропил	дх	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 96-98°С (вспенивается), ¹³ С-ЯМР: 121,6 (част./млн)

Продолжение таблицы 1

При- мер №	R	Форма	Аналогично примеру №	Физические данные
23	2-(3,4-диметоксифенил)этил	х	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 170-172°C, ^{13}C -ЯМР: 121,5 (част./млн)
24	циклогептил	х	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 68-70°C, ^{13}C -ЯМР: 121,4 (част./млн)
25	[1S[1 α ,2 α (S*),5 α]]-(6,6-диметилбицикло-[3.1.1]гепт-2-ил)метил	х	1 ⁸⁾	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 275-279°C (разл.), ^{13}C -ЯМР: 119,17 (част./млн)
26	2-(2,5-диметоксифенил)этил	х	1	твердое пушистое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 65-67°C, ^{13}C -ЯМР: 119,25 (част./млн)
27	2-(1-циклогексен-1-ил)этил	х	1	твердое пушистое вещество беловатого цвета, $t_{пл}$ 162-164°C, ^{13}C -ЯМР: 119,27 (част./млн)
28	циклогексил	х	1	твердое пушистое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 182-184°C, ^{13}C -ЯМР: 119,28 (част./млн)
29	[1S[1 α ,2 α (S*),5 α]]бицикло[2.2.1]гепт-2-ил	х	1 ⁹⁾	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 98-100°C, ^{13}C -ЯМР: 118,36 (част./млн)
30	2-(2-пиридинил)этил	дх	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 95-97°C, ^{13}C -ЯМР: 121,5 (част./млн)
31	(2-фениламино)этил	дх	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 124-126°C, ^{13}C -ЯМР: 121,4 (част./млн)
32	3,3-диметилбутил	х	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 164-166°C, ^{13}C -ЯМР: 121,5 (част./млн)
33	[1S[1 α ,2 β ,3 α (S*),5 α]]-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил	х	1 ¹⁰⁾	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 82-84°C, ^{13}C -ЯМР: 121,5 (част./млн)
34	[S,S]-(1-гидроксиметил)пропил	х	1 ¹¹⁾	твердое вещество беловатого цвета, $t_{пл}$ 80-82°C, ^{13}C -ЯМР: 118,2 (част./млн)

Продолжение таблицы 1

При- мер №	R	Форма	Аналогично примеру №	Физические данные
35	12-[(2-гидроксиметил)фенил]тио]фенилметил	x	1 ¹²⁾	твердое вещество желтого цвета, $t_{пл}$ 65-67°С, ¹³ С-ЯМР: 121,4 (част./млн)
36	2-(2-метоксифенил)этил	x	1	твердое вещество беловатого цвета, $t_{пл}$ 174-176°С, ¹³ С-ЯМР: 121,7 (част./млн)
37	5-гидроксипентил	x	1	липкое твердое вещество светло-зеленого цвета, ¹³ С-ЯМР: 121,67 (част./млн)
38	циклобутил	x	1	твердое вещество беловатого цвета, $t_{пл}$ 274-278°С (разл.), ¹³ С-ЯМР: 121,64 (част./млн)
39	2-(2,4-дихлорфенил)этил	x	1	твердое пушистое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 154-156°С, ¹³ С-ЯМР: 121,48 (част./млн)
40	1-(S)-(+) - гидроксиметил-3-метилбутил	x	1 ¹³⁾	твердое вещество светло-желтого цвета, $t_{пл}$ 65-66°С, ¹³ С-ЯМР: 117,99 (част./млн)
41	[1R*,2S*]-2-гидрокси-2-фенилэтил	x	1 ¹⁴⁾	твердое вещество светло-желтого цвета, $t_{пл}$ 82-83°С, ¹³ С-ЯМР: 118,35 (част./млн)
42	2-(2-фторфенил)этил	x	1	твердое пушистое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 160-162°С, ¹³ С-ЯМР: 121,70 (част./млн)
43	циклопропил	x	1	твердое вещество беловатого цвета, $t_{пл}$ 170-172°С, ¹³ С-ЯМР: 121,62 (част./млн)
44	[1S[1S,2S,3S,5R]]-2,6,6-триметилбицикло[3.1.1]гепт-3-ил	x	1 ¹⁵⁾	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 84-86°С, ¹³ С-ЯМР: 121,8 (част./млн)
45	(2-фенокси)этил	x	1	липкое твердое вещество золотистого цвета, ¹³ С-ЯМР: 121,7 (част./млн)
46	2-(3,5-диметоксифенил)этил	x	1	твердое пушистое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 74-76°С, ¹³ С-ЯМР: 121,66 (част./млн)

Продолжение таблицы 1

При- мер №	R	Форма	Аналогично примеру №	Физические данные
47	1-адамантил	x x	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 240-242°С, ^{13}C -ЯМР: 121,80 (част./млн)
48	1,1,3,3-тетраметилбутил		1	твердое пушистое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 68-70°С, ^{13}C -ЯМР: 121,55 (част./млн)
49	2-адамантил	x	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 122-124°С, ^{13}C -ЯМР: 121,69 (част./млн)
50	1,1-диметилпропил	x	1	твердое пушистое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 62-64°С, ^{13}C -ЯМР: 121,53 (част./млн)
51	бензил	x	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 58-60°С, ^{13}C -ЯМР: 121,38 (част./млн)
52	1,1-диметилэтил	x	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 226-228°С, ^{13}C -ЯМР: 121,56 (част./млн)
53	(2-адамантил)метил	x	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 158-160°С, ^{13}C -ЯМР: 121,53 (част./млн)
54	2-фенилэтил	x	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 275-280°С (разл.), ^{13}C -ЯМР: 121,52 (част./млн)
55	пентил	x	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 176-178°С, ^{13}C -ЯМР: 121,67 (част./млн)
56	бутил	x	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 180-182°С, ^{13}C -ЯМР: 121,53 (част./млн)
57	циклодецил	x	1	твердое пушистое вещество белого цвета, ^{13}C -ЯМР: 121,52 (част./млн)
58	циклооктил	x	1	твердое пушистое вещество белого цвета, ^{13}C -ЯМР: 121,64 (част./млн)

Продолжение таблицы 1

При- мер №	R	Форма	Аналогично примеру №	Физические данные
59	пропил	х	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 192-194°С, ^{13}C -ЯМР: 121,57 (част./млн)
60	этил	х	1	липкое твердое вещество беловатого цвета, ^{13}C -ЯМР: 121,67 (част./млн)
61	гептил	х	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 170-172°С, ^{13}C -ЯМР: 121,7 (част./млн)
62	гексил	х	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 174-176°С, ^{13}C -ЯМР: 121,75 (част./млн)
63	3-[5-циан-2-пиридинил)амино]пропил	дх	1 ¹⁶⁾	липкое твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 210- 212°С, ^{13}C -ЯМР: 119,33 (част./млн)
64	1-этилпропил	х	1	липкое твердое пушистое вещество белого цвета, ^{13}C -ЯМР: 119,35 (част./млн)
65	2,3-дигидро-1Н-инден-2-ил	х	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 182-184°С, ^{13}C -ЯМР: 121,38 (част./млн)
66	1-бензилпиперидин-4-ил	х	1	твердое вещество белого цвета, $t_{пл}$ 280-283°С (разл.), ^{13}C -ЯМР: 121,39 (част./млн)

Примечания к таблице:

б обозначает "в форме свободного основания",

х обозначает "в форме моногидрохлорида",

дх обозначает "в форме дигидрохлорида",

разл. обозначает разложение,

$t_{пл}$ обозначает температуру плавления,

1) в качестве исходного продукта используют 2-[(5-трифторметилпиридин-2-ил)амино]этиламин в тетрагидрофуране, в качестве элюента используют 5%-ный метанол в метиленхлориде,

1а) в качестве элюента используют 10%-ный метанол в метиленхлориде,

2) подвергают взаимодействию (1-гидроксиметил)циклопентиламин в безводном тетрагидрофуране в течение 18 ч при комнатной температуре в присутствии сушильной трубки с сульфатом кальция,

3) в качестве элюента используют метиленхлорид, метанол и гидроксид аммония в соотношении 90:10:0,5,

3а) используют экспресс-хроматографию, применяя в качестве элюента смесь 5%-ного метанола в метиленхлориде,

3б) в качестве элюента используют 3%-ный метанол в метиленхлориде,

4) в качестве элюента используют метиленхлорид, метанол и гидроксид аммония в соотношении 80:20:1,

5) в качестве элюента используют метиленхлорид, метанол и гидроксид аммония в соотношении 90:10:1,

6) (1-аминоциклогексан)метанол в тетрагидрофуране подвергают взаимодействию с 1-хлорацетил-2-(S)-цианпирролидином (полученным из хлорацетилхлорида и L-пролинамида, и путем взаимодействия полученного продукта с трифторуксусным ангидридом) при температуре льда в присутствии сушильной трубки с сульфатом кальция реакционную смесь очищают на силикагеле, используя в качестве элюента 5%-ный метанол в метиленхлориде,

7) в качестве исходного продукта используют (3R)-(-)-1-бензил-3-аминопирролидин,

8) в качестве исходного продукта используют (-)-цис-миртаниламин,

9) в качестве исходного продукта используют (+/-)-экзо-2-аминоноборборан,

10) в качестве исходного продукта используют (1R,2R,3R,5S)-(-)-изопинокамфеиламин,

11) в качестве исходного продукта используют (S)-(+)-2-амино-1-бутанол,

12) в качестве исходного продукта используют 2-(2-аминометил)фенилтиобензиловый спирт,

13) в качестве исходного продукта используют (S)-(+)-лейцинол,

14) в качестве исходного продукта используют (1R,2S)-(-)-норэфедрин,

15) в качестве исходного продукта используют (1S,2S,3S,5R)-(+)-изопинокамфеиламин,

16) в качестве исходного продукта используют 2-(3-аминопропиламино)-5-цианпиридин.

* Данные ЯМР:

Соединение №	¹³ C-ЯМР (МГц, растворитель) d част./млн (CN)
пример 5	¹³ C-ЯМР (75 МГц, CD ₃ OD) d 119,64 част./млн (CN)
пример 12	¹³ C-ЯМР (75 МГц, D ₂ O) d 121,63 част./млн (CN)
пример 1	¹³ C-ЯМР (75 МГц, D ₂ O) d 121,60 част./млн (CN)
пример 3	¹³ C-ЯМР (75 МГц, D ₂ O) d 120,42 част./млн (CN)
пример 8	¹³ C-ЯМР (75 МГц, ДМСО) d 119,13 част./млн (CN)
пример 7B	¹³ C-ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) d 118,23 част./млн (CN)
пример 9A	¹³ C-ЯМР (75 МГц, CD ₃ OD) d 119,68 част./млн (CN)
пример 9B	¹³ C-ЯМР (75 МГц, CD ₃ OD) d 119,66 част./млн (CN)
пример 9C	¹³ C-ЯМР (75 МГц, CD ₃ OD) d 119,68 част./млн (CN)
пример 6	¹³ C-ЯМР (75 МГц, CD ₃ OD) d 119,84 част./млн (CN)
пример 7C	¹³ C-ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) d 118,23 част./млн (CN)
пример 2	¹³ C-ЯМР (75 МГц, CD ₃ OD) d 119,68 част./млн (CN)
пример 7A	¹³ C-ЯМР (75 МГц, CD ₃ OD) d 119,66 част./млн (CN)
пример 4	¹³ C-ЯМР (75 МГц, CD ₃ OD) d 119,66 част./млн (CN)
пример 10	¹³ C-ЯМР (75 МГц, D ₂ O) d 121,69 част./млн (CN)
пример 11	¹³ C-ЯМР (75 МГц, CDCl ₃) d 118,31 част./млн (CN)

Соединение №	^{13}C -ЯМР (МГц, растворитель) δ в част./млн (CN)
пример 7D	^{13}C -ЯМР (75 МГц, CD_3OD) δ 119,63 част./млн (CN)
пример 7E	^{13}C -ЯМР (75 МГц, CD_3OD) δ 119,64 част./млн (CN)
пример 13	^{13}C -ЯМР (75 МГц, D_2O) δ 121,52 част./млн (CN)
пример 14	^{13}C -ЯМР (75 МГц, D_2O) δ 121,52 част./млн (CN)

Таблица 2

Соединение	Усиление инсулинового ответа при дозе 10 мкмолей/кг
пример 1	61%
пример 3	66%
пример 5	108%
пример 8	144%
пример 12	59%

RU 2 1 8 0 9 0 1 C 2

RU 2 1 8 0 9 0 1 C 2