



УКРАЇНА

(19) UA (11) 77400 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/519

A61K 45/00

A61P 35/00

C07D 471/14 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД(54) ПОХІДНІ ВАРІОЛІНУ В, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ,
ПРОМІЖНА СПОЛУКА

1

2

(21) 2003021828

(22) 03.08.2001

(24) 15.12.2006

(86) PCT/GB01/03517, 03.08.2001

(31) 0019117.1

(32) 03.08.2000

(33) GB

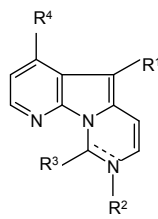
(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.

(72) Альварес Мерседес, ES, Бледа Давід Ферна-
ндес, ES, Пуентес Хосе Луїс, ES

(73) УНІВЕРСИТАД ДЕ БАРСЕЛОНА, ES

(56) PERRY, NIGEL B. ET AL: "Alkaloids from the
antarctic sponge Kirkpatrickia variolosa. Part 1:
Variolin B, a new antitumor and antiviral compound"
TETRAHEDRON (1994), 50(13), 3987-92, XP
001019187DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES
INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US;
AN: Prev199698810434, 1996 ERBA ET AL.: "Cell
cycle phase perturbation and..." XP002178506FRESNEDA P M ET AL: "Synthetic studies towards
the 2-aminopyrimidine alkaloids variolins and
meridianins from marine origin" TETRAHEDRON
LETTERS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS,
AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 24, June 2000, pp.
4777-4780, XP004205617ALVAREZ ET AL.: "Synthesis of 1,2-
dihydropyrrolo[1,2-c]pyrimidin-1-ones" J. CHEM.
SOC. PERKIN TRANS. I, 1999, pp. 249-255,
XP002178572ANDERSON, R. J. ET AL: "Studies toward the total
synthesis of the variolins: rapid entry to the core
structure" TETRAHEDRON LETT. (2001), 42(2), 311-
313, XP004227762ALVAREZ, M. ET AL: "Synthesis of deoxyvariolin B"
TETRAHEDRON LETT. (2001), 42(2), 315-317,
XP004227763

(57) 1. Сполука формули (I)



де

R¹ являє собою ароматичний замісник, вибраний з
ароматичного циклу із 4-10 циклічними атомами,
який може бути конденсованим і може містити
один або декілька гетероатомів, іR² являє собою водень або замісник, коли пунктир-
на лінія відсутня, або R² відсутній, коли пунктирна
лінія представляє зв'язок, і утворюється подвійний
зв'язок між азотом, до якого приєднаний R², і вуг-
лецем, до якого приєднаний R³;R³ являє собою оксогрупу =O, коли пунктирна лінія
відсутня, або являє собою замісник, коли пунктир-
на лінія представляє зв'язок, і утворюється по-
двійний зв'язок між азотом, до якого приєднаний
R², і вуглецем, до якого приєднаний R³;R⁴ являє собою водень; і фармацевтично прийня-
тна сіль,замісник являє собою OH, OR', SH, SR', SOR', NH₂,
NHR', N(R')₂, NHCOR', N(COR')₂, NHSO₂R',
C(=O)R', CO₂H, CO₂R', C₁-C₁₂алкіл і C₁-
C₁₂галогеналкіл, причому кожен групу R' вибира-
ють незалежно з групи, що складається з OH, C₁-
C₁₂алкілу, C₁-C₁₂галогеналкілу, арилу (який може
бути необов'язково заміщеним групою, вибраною з
C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-C₆алкілтію, NH₂, C₁-
C₆алкіламіно, ді(C₁-C₆)алкіламіно, NO₂, CN та га-
логену), аралкілу, або арилалкенілу (арильна гру-
па якого може бути необов'язково заміщена гру-
пою, вибраною з C₁-C₆алкілу, C₁-C₆алкокси, C₁-
C₆алкілтію, NH₂, C₁-C₆алкіламіно, ді(C₁-
C₆)алкіламіно, NO₂, CN та галогену), і де група R₁ є
групою формули N(R')₂ або N(COR')₂, групи R' мо-
жуть бути однаковими або різними, або дві групи
R' разом з атомом азоту, до якого вони приєднані,
утворюють 5-12-членний гетероцикл.

(13) C2

(11) 77400

(19) UA

2. Сполука за п. 1, де R^1 являє собою 4-піримідильну групу.

3. Сполука за п. 1, де 4-піримідильна група є заміщеною.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^2 , коли присутній, являє собою водень.

5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^3 являє собою оксогрупу.

6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R^4 являє собою водень, метокси або гідрокси.

7. Сполука за п. 6, де

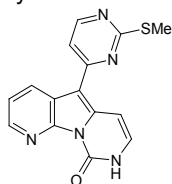
R^1 являє собою 4-піримідильну групу, заміщену в положенні 2 аміногрупою, N-ациламіногрупою, метилтіогрупою або метансульфонільною або метансульфонільною групою;

R^2 відсутній;

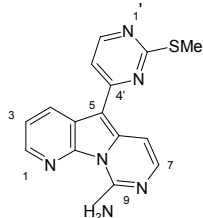
R^3 являє собою необов'язково захищену аміногрупу або N-ациламіногрупу; і

R^4 являє собою водень.

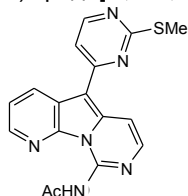
8. Сполука за п. 1, яка являє собою 8,9-дигідро-5-(2-метансульфанілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он формули



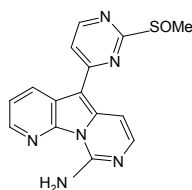
9. Сполука за п. 1, яка являє собою 9-аміно-5-(2-метансульфанілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин формули



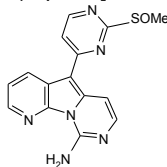
10. Сполука за п. 1, яка являє собою 9-ацетиламіно-5-(2-метансульфанілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин формули



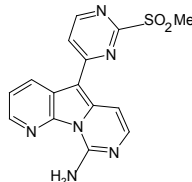
11. Сполука за п. 1, яка являє собою 9-аміно-5-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин формули



12. Сполука за п. 1, яка являє собою 9-аміно-5-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин формули



13. Сполука за п. 1, яка являє собою 9-аміно-5-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин формули



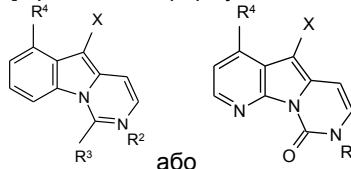
14. Сполука за будь-яким з пунктів 1-13 як активний інгредієнт медикаменту для лікування раку.

15. Фармацевтична композиція, яка володіє протираковою активністю і яка містить сполуку за будь-яким з попередніх пунктів разом з фармацевтично прийнятним носієм.

16. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пунктів 1-13, що включає взаємодію необов'язково заміщеного 5-галогенпіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідину або 8,9-дигідро-5-галогенпіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримід-9-ону з дериватизованою ароматичною сполукою, і необов'язкову дериватизацію продукту.

17. Спосіб за п. 16, де дериватизована ароматична сполука являє собою станіларильну сполуку.

18. Проміжна сполука, яка являє собою необов'язково заміщений 5-галогенпіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин або 8,9-дигідро-5-галогенпіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримід-9-он формули



де X являє собою галоген, і R^2 , R^3 і R^4 мають значення, вказані в п. 1.

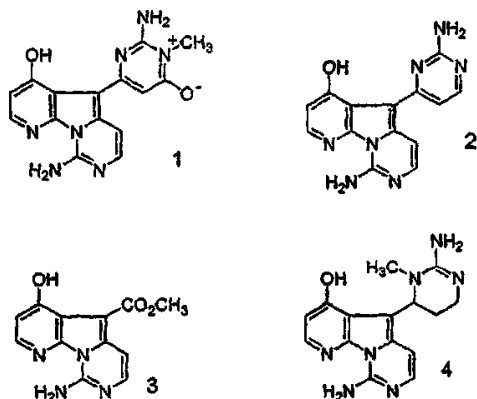
19. Проміжна сполука за п. 18, де X являє собою йод, R являє собою захисну групу, R^3 являє собою захищену аміногрупу.

Даний винахід відноситься до похідних варіоліну В.

Варіолін А (1), варіолін В (2), варіолін D (3) і

N(3')-метилтетрагідроваріолін В (4) являють собою невелику групу гетероциклічних речовин морського походження, виділених з арктичної губки

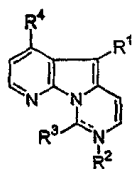
Kirkpatrickia varialosa в 1994 [див. Tetrahedron, 1994, 50, 3987-3992, і Tetrahedron, 1994, 50, 3993-4000]. Вони мають звичайну трициклічну структуру піридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідину. Така структура не має прецеденту в природних продуктах ні наземного, ні морського походження. Раніше опубліковані дві роботи, що описують синтетичні споріднені структури [див. Chem. Ber., 1974, 107, 929-936, і Tetrahedron Lett., 2000, 41, 4777-4780].



Важливою особливістю таких сполук є їх біологічна активність: варіолін В є найбільш активним, володіючим цитотоксичною активністю проти клітинної лінії Р388 і також є ефективним проти Herpes simplex; він неактивний відносно ряду інших мікроорганізмів [див. Tetrahedron, 1994, 50, 3987-3992]. Варіолін А також показує істотну цитотоксичну активність проти клітинної лінії Р388. N(3')-Метилтетрагідроваріолін В інгібує зростання *Sacharomyces cerevisiae* і показує *in vitro* активність проти клітинної лінії НСТ 116. Варіолін D неактивний при всіх аналізах. Вважають, що різна активність вказаних алкалоїдів показує біологічне значення амінопіримідинового циклу в (2), окисленої форми в (1) і відновленого піримідину в (4), в протилежність метоксикарбонільному заміснику у варіоліні D.

Даний винахід відноситься до дезоксиваріолінів, що володіють цитотоксичною активністю і, як очікується, корисних як протипухлинні засоби.

У одному аспекті винахід відноситься до сполук формули (I)



де

R¹ являє собою ароматичний замісник;

R² являє собою водень або замісник, коли пунктирна лінія відсутня, або R² відсутній, коли пунктирна лінія представляє зв'язок, і утворюється подвійний зв'язок між азотом, до якого приєднаний R², і вуглецем, до якого приєднаний R³.

R³ являє собою оксогрупу =O, коли пунктирна лінія відсутня, або являє собою замісник, коли пунктирна лінія представляє зв'язок, і утворюється

подвійний зв'язок між азотом, до якого приєднаний R², і вуглецем, до якого приєднаний R³;

R⁴ являє собою водень або замісник;

і їх фармацевтично прийнятних солей.

Група R¹, як правило, являє собою ароматичний цикл з 4-10 циклічними атомами, переважніше - 5, 6 або циклічними атомами, і найбільш переважно - 6 циклічними атомами. Даний винахід допускає конденсовані циклічні системи. Цикл може містити один або декілька гетероатомів, і відповідний варіант включає 1-3 циклічних гетероатомів, вибраних серед атомів азоту, ксено або сірки, особливо - 2 гетероатомів. Особливо переважні гетероатом азоту, і прикладом R¹ є піримідиновий цикл, особливо, замісник 4-піримідил, тобто, група формули



Ароматичний цикл може бути заміщеним, наприклад, однією або декількома групами, вибраними з алкілу, алкокси, тіоалкілу, галогену, аміно, заміщеного аміно, галогеналкілу, алкоксилалкілу, арилу, гідрокси, карбокси, алкоксикарбонілу або інших звичайних груп, включаючи мезильні групи. Далі в тексті вказані інші групи, які можна використати як замісники.

R², коли присутній, являє собою, переважно, водень, захисну групу для азоту або якийсь інший замісник. Приклади захисних груп для азоту, такі як метоксиметил або тозил, добре відомі, і немає необхідності приводити подробиці. Прикладами інших замісників є будь-які групи, які можна замінити в даному положенні шляхом взаємодії сполук, де R¹ являє собою водень. Більш широко посилення на інші групи дається в даному описі далі.

R³ являє собою оксогрупу або може являти собою замісник, який можна ввести шляхом реакції оксоз'єднання, включаючи аміно, заміщений аміно, в тому числі, захищений аміно, і тіоалкіл. Більш широко посилення на інші групи дається в даному описі далі.

R⁴ являє собою водень або замісник, такий як алкокси, особливо - метокси, гідрокси, галоген, особливо - хлор, або іншу групу, яку можна ввести нуклеофільним заміщенням або іншим методом дериватизації, включаючи тіоалкіл або мезил. Коли R⁴ являє собою водень, сполуки являють собою похідні дезоксиваріоліну В. Коли R⁴ являє собою гідрокси, сполуки являють собою похідні варіоліну В. Більш широко посилення на інші групи дається в даному описі далі.

R¹ являє собою, переважно, 4-піримідильну групу, заміщену в положенні 2. Відповідними замісниками є аміногрупа і її похідні, такі як N-ацил, особливо, N-ацетил. Передбачаються й інші замісники, такі як алкокси або алкілтіо, особливо, метилтіогрупа.

R², переважно, відсутній.

R³ являє собою, переважно, аміногрупу і її похідні, такі як N-ацил, особливо, N-ацетил.

R⁴, переважно, являє собою водень.

Пунктирна лінія, переважно, представляє зв'язок.

Особливо переважним класом сполук є такі

сполуки формули (I), в яких

R^1 являє собою, переважно, 4-піримідильну групу, заміщену в положенні 2 аміно, N-ацилом, особливо, N-ацетилом, алкілтіо, особливо, метилтіогрупою, алкіл- або арилсульфінілом, особливо, метансульфінілом, або алкіл- або арилсульфонілом, особливо, метансульфонілом;

R^2 відсутній;

R^3 являє собою необов'язково захищену аміногрупу або N-ацил, особливо, N-ацетил;

R^4 являє собою водень, гідрокси або метокси.

Винахід також відноситься до фармацевтично прийнятних солей.

Прикладами замісників, які можна використати в даному винаході, є OH, OR', SH, SR', SOR', SO₂R', NH₂, NHR', N(R')₂, NHCOR', NH(COR')₂, NHSO₂R', C(=O)R', CO₂H, CO₂R', (C₁-C₁₂)-алкіл і (C₁-C₁₂)-галогеналкіл, причому кожен групу R' вибирають, незалежно, з групи, що складається з OH, (C₁-C₁₂)-алкілу, (C₁-C₁₂)-галогеналкілу, арилу (який можливо, необов'язково, заміщений групою, вибраною з числа (C₁-C₆)-алкілу, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₆)-алкілтіо, NH₂, (C₁-C₆)-алкіламіно, ді-(C₁-C₆)-алкіламіно, NO₂, CN і галогену), аралкілу або арилалкенілу (арильна група якого може бути, необов'язково, заміщена групою, вибраною з числа (C₁-C₆)-алкілу, (C₁-C₆)-алкокси, (C₁-C₆)-алкілтіо, NH₂, (C₁-C₆)-алкіламіно, ді-(C₁-C₆)-алкіламіно, NO₂, CN і галогену), і де група R₁ являє собою групу формули N(R')₂ або NH(COR')₂, групи R' можуть бути однаковими або різними, або дві групи R', разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 5-12-членний гетероцикл.

У визначеннях, що використовуються в даному винаході, алкільні групи можуть являти собою групи з лінійними або розгалуженими ланцюгами і, переважно, містять від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше - від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю, і найбільш переважно - 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Особливо переважними алкільними групами в сполуках даного винаходу є метил, етил і пропіл, включаючи ізопропіл. Термін "алкіл", що використовується в даному описі, якщо немає інших вказівок, відноситься як до циклічних, так і до ациклічних груп, хоча циклічні групи містять щонайменше три циклічних атоми вуглецю.

Галогеналкільні групи являють собою алкільні групи (в тому числі, циклоалкільні групи), що мають вказані вище значення, заміщені одним або декількома атомами галогену (переважно, фтору, хлору, броду або йоду) і що містять, переважно, від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю, і найбільш переважно - 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Особливо переважними галогеналкільними групами в сполуках даного винаходу є метильні, етильні і пропільні, включаючи ізопропільні, групи, заміщені 1, 2 або 3 атомами галогену, які можуть бути однаковими або різними, особливо, фторметил, фторхлорметил, трифторметил і трихлорметил.

Переважні алкенільні і алкінільні групи в сполуках даного винаходу містять один або декілька ненасичених зв'язків і від 2 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше - від 2 до приблизно 8 ато-

мів вуглецю, ще переважніше - від 2 до приблизно 6 атомів вуглецю, і навіть ще переважніше - 2, 3 або 4 атоми вуглецю. Терміни "алкеніл" і "алкініл", що використовуються в даному описі, відносяться як до циклічних, так і до ациклічних груп, хоча, як правило, більш переважні лінійні і розгалужені ациклічні групи.

Переважні алкоксильні групи в сполуках даного винаходу включають групи, що містять один або декілька (але переважно, тільки один) кисневих зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше - від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю, і найбільш переважно - 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю.

Переважні алкілтіогрупи в сполуках даного винаходу містять один або декілька (але переважно, тільки один) простих тіоефірних зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше - від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, і ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Алкілтіогрупи з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю особливо переважні.

Переважні алкілсульфінільні групи в сполуках даного винаходу включають групи, що містять одну або декілька сульфоксидних (SO) груп і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше - від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, і ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Особливо переважними є алкілсульфінільні групи з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю.

Переважні алкілсульфонільні групи в сполуках даного винаходу включають групи, що містять одну або декілька сульфонільних (SO₂) груп і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше - від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, і ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Особливо переважними є алкілсульфонільні групи з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю.

Переважні алканойльні групи в сполуках даного винаходу включають групи, що містять одну або декілька карбонільних (CO) груп і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше - від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, і ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю (включаючи вуглець карбонілу). Особливо переважними є алканойльні групи з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, особливо, формільна, ацетильна, пропіонільна, бутирільна і ізобутирільна групи.

Переважні алкіламіногрупи в сполуках даного винаходу містять один або декілька (але переважно, тільки один) NH-зв'язків і від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше - від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, і ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Особливо переважними є алкіламіногрупи з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, особливо, групи метиламіно, етиламіно, пропіламіно і бутиламіно.

Переважні діалкіламіногрупи в сполуках даного винаходу містять один або декілька (але переважно, тільки один) атомів азоту, пов'язаних з двома алкільними групами, кожна з яких може містити від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше - від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, і ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Алкільні групи можуть бути однаковими або

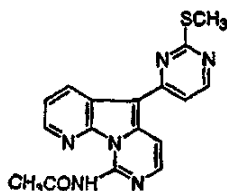
різними. Особливо переважними є діалкіламіногрупи, де кожна алкільна група містить 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю, особливо, групи диметиламіно, діетиламіно, N-метилетиламіно, N-етилпропіламіно, дипропіламіно, дибутиламіно і N-метилбутиламіно.

Переважні алканоїламіногрупи в сполуках даного винаходу містять один зв'язок NH-CO-, приєднаний до алкільної групи, що містить від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше - від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, і ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Особливо переважними є алканоїламіногрупи з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, особливо, групи форміламіно, ацетиламіно, пропіоніламіно і бутириламіно. Група ацетиламіно є особливо переважною.

Переважні діалканоїламіногрупи в сполуках даного винаходу містять один атом азоту, пов'язаний з двома алканоїльними групами, що мають вказане вище значення, які можуть бути однаковими або різними, і кожна з яких містить від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, і ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Особливо переважними є діалканоїламіногрупи, де кожна алканоїльна група містить 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю, особливо, групи диформіламіно, формілацетиламіно, діацетиламіно, дипропіоніламіно і дибутириламіно. Група діацетиламіно є особливо переважною.

Переважні алкілсульфоніламіногрупи в сполуках даного винаходу містять один зв'язок NH-SO₂-, приєднаний до алкільної групи, що містить від 1 до приблизно 12 атомів вуглецю, переважніше - від 1 до приблизно 8 атомів вуглецю, і ще переважніше - від 1 до приблизно 6 атомів вуглецю. Особливо переважними є алкілсульфоніламіногрупи з 1, 2, 3 або 4 атомами вуглецю, особливо, групи метансульфоніламіно, етансульфоніламіно, пропансульфоніламіно і бутансульфоніламіно.

Приклади конкретних сполук за даним винаходом включають сполуки (1), (2), (5), (16), (18) і (21) на подальших сторінках, а також сполука, позначена (20a), яка на схемі 4 є проміжною сполукою між сполуками (20) і (21), де R² відсутній, R³ являє собою ацетамідо, R⁴ являє собою водень, і R¹ являє собою 2-метилтіопіримідин-4-іл, що є сполукою формули



Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуки за даним винаходом і фармацевтично прийнятний носій, і до застосування сполук за даним винаходом при одержанні лікарського засобу. Він також відноситься до способів лікування.

Приклади фармацевтичних композицій включають будь-які тверді форми (таблетки, пілюлі, капсули, гранули і т.п.) або рідкі форми (розчини,

суспензії або емульсії) відповідного складу для перорального, місцевого або парентерального введення, і вони можуть містити чисту сполуку або її поєднання з будь-яким носієм або іншими фармакологічно активними сполуками. Може бути потрібна стерильність таких композицій, коли їх вводять парентерально.

Введення таких сполук або композицій можна здійснити будь-яким відповідним способом, таким як внутрішньовенна інфузія, у вигляді препаратів для перорального введення, інтраперітонеальним і внутрішньовенним способом. Переважно застосовувати інфузію тривалістю до 24 годин, переважніше - протягом 2-12 годин, найбільш переважно - протягом 2-6 годин. Особливо бажані короткочасні інфузії, що дозволяють здійснювати лікування без того, щоб залишати в госпіталі на ніч. Однак, інфузія може продовжуватися 12-24 години або навіть довше, якщо це необхідне. Інфузію можна здійснювати з відповідними інтервалами, наприклад, в 2-4 тижні. Фармацевтичні композиції, що містять сполуки винаходу, можна доставляти за допомогою інкапсулювання в ліпосомах або наносферах, за допомогою композицій з відстроченим вивільненням або будь-яким іншим способом доставки.

Точне дозування сполук буде змінюватися в залежності від конкретної композиції, способу застосування і конкретних ситуацій, хазяїна і пухлини, від якої лікують. Потрібно брати до уваги і інші фактори, такі як вік, маса тіла, стать, харчування, час введення, швидкість екскреції, стан пацієнта, комбінації лікарських засобів, чутливість до впливу і серйозність захворювання. Введення можна здійснювати безперервно або періодично в межах переносимої дози.

Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій для комбінованої терапії, що включають сполуку за даним винаходом і щонайменше одну іншу терапевтично активну сполуку. Інша сполука може володіти протипухлинною активністю або може володіти деякою іншою активністю для застосування в поєднанні з протипухлинною активністю сполук за даним винаходом.

Інші лікарські засоби можуть становити частину тієї ж композиції або можуть представлятися у вигляді окремої композиції для введення в той же або інший час. Особливості іншого лікарського засобу спеціально не обмежуються, і відповідними кандидатами є

a) лікарські засоби з антимітотичною дією, особливо, направлені на елементи цитоскелету, включаючи модулятори мікротрубочок, такі як таксанові лікарські засоби (такі як таксол, паклітаксел, таксотер, доцетаксел), подофілотоксини або алкалоїди барвінку (вінкрисин, вінбластин);

b) антиметаболічні лікарські засоби, такі як 5-флуороурацил, цитарабін, гемцитабін, аналоги пурину, такі як пентостатин, метотрексат;

c) алкілюючі засоби, такі як азотвмісні похідні іприту (такі як циклофосфамід або іфосфамід);

d) лікарські засоби, направлені на ДНК, такі як антрациклінові лікарські засоби адриаміцин, доксорубіцин, фарморубіцин або епірубіцин;

e) лікарські засоби, направлені на топоізомери, такі як етопозид;

f) гормони і агоністи або антагоністи гормонів, такі як естроген, антиестрогени (тамоксифен і споріднені сполуки) і андрогени флутамід, лейпрорелін, гозерлін, ципротрон або октреотид;

g) лікарські засоби, направлені на сигнальну трансдукцію в пухлинних клітинах, включаючи похідні антитіл, такі як герцептин;

h) алкілюючі лікарські засоби, такі, як такі, що містять платину, лікарські засоби (цисплатин, карбонплатин, оксаплатин, параплатин), або нітрозосечовини;

i) лікарські засоби, що потенційно впливають на метастаз пухлин, такі як інгібітори матрикс-металопротеїнази;

j) засоби генної терапії і антисмислові засоби;

k) терапевтичні препарати на основі антитіл;

l) інші біологічно активні сполуки морського походження, особливо, дидемніни, такі як аплідін, або ектенасцидини, такі як Et 743;

m) протипухлинні лікарські засоби, зокрема, дексаметазон.

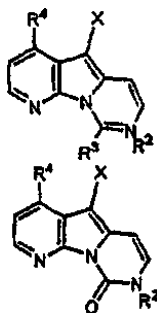
Цитотоксичність сполук за даним винаходом, одержаних за схемою 4, ілюструється наведеними далі даними за IC₅₀ в мкМ.

Сполука	P-388	A-549	HT-29
5	0,36	0,04	0,04
21	>3	0,16	0,16
20a	>3	0,29	0,29
варіолін В	0,85	0,17	0,09

Винахід також відноситься до синтезу сполук, виходячи з 7-азаіндолу, або на більш пізній стадії. Одержання трициклічних піридопіролопіримідонів (11), виходячи з 7-азаіндолу, досягають шляхом літійування за вуглецем 2, введення бічного ланцюга 3 2 і подальшої циклізації. Реакцію гетероарильного поєднання використовують для введення четвертого ароматичного циклу.

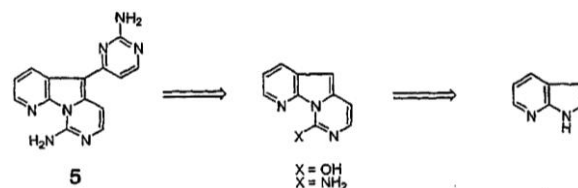
Таким чином, даний винахід відноситься до способу одержання сполук за даним винаходом, що включає взаємодію не обов'язково заміщеного 5-галогентридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідину або 8,9-дигідро-5-галогенпіридо-[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримід-9-ону з дериватизованою ароматичною сполукою, такою як станіларильна сполука, особливо, триметилстаніларильна сполука, особливо, похідне триметилстанілпіримідину. Потім одержаний продукт можна ввести у взаємодію для заміни замісників. Аміно або інші реакційноздатні замісники у вихідній сполуці можна захистити, а потім видалити захисні групи.

Таким чином, переважними проміжними сполуками за даним винаходом є сполуки формул



де X являє собою галоген, і R², R³ і R⁴ мають вказані вище значення, зокрема, коли X являє собою йод, R² являє собою захисну групу, R³ являє собою захищену аміногрупу, і R⁴ являє собою водень, гідрокси або метокси.

Підхід до синтезу варіоліну В розроблений з використанням як мішень дезоксиваріоліну В (5). Раніше синтез засновувався на одержанні звичайної трициклічної системи піридопіролопіримідину з 7-азаіндолу. Ключовою стадією є гетероарильне поєднання з метою введення піримідинового замісника, каталізоване Pd(0).

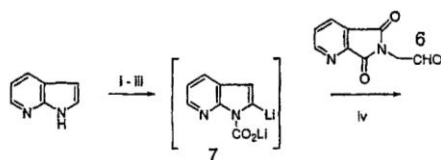


Введення ланцюга, що містить функціональні групи, з двома вуглецями у 2-е положення 7-азаіндолу [див. J. Org. Chem., 1965, 30, 2531-2533], досягають шляхом взаємодії 2-літіюпохідного з 2-фталімідоацетальдегідом (6), який сам одержують з виходом 75% з диметилацеталю 2-аміноацетальдегіду, захищаючи аміногрупу шляхом взаємодії з фталевим ангідридом в CH₂Cl₂ при 140°C протягом 15 хвилин, з подальшим гідролізом ацетальної групи за допомогою 10% HCl при кип'ятінні із зворотнім холодильником. Літійування 7-азаіндолу раніше описане тільки для його N-фенілсульфонільного похідного [див. Tetrahedron, 1997, 53, 3637-3648]. Використовують спосіб, описаний [Katritzky, див. J. Am. Chem. Soc, 1986, 108, 6808-6809], що включає 2-літійування літієвої солі 1-карбонової кислоти, одержаної in situ, оскільки чудовий вихід знайдений з використанням 1-фенілсульфоніл-7-азаіндолу, і, крім того, виключаються дві окремі стадії введення і видалення N-захисної групи. Таким чином, взаємодія біслітій-похідного (7) з альдегідом (6) дає спирт (8) з виходом 44%. Захист спирту у вигляді простого тетрагідропіранільного ефіру дає суміш діастереомерів, яка не розділяється, оскільки обидва центри симетрії пізніше при синтезі втрачаються. Гідразіноліз фталімідного залишку дає амін (9) з кількісним виходом, який перетворюють в тетрагідропіримідон (10) з виходом 76% при обробці трифосгеном в CH₂Cl₂ з діізопропілетиламіном (DIEPA) як основа. Дигідропіримідон (11) одержують після видалення захищаючої гідрокси групи за допомогою кислотного гідролізу з подальшою дегідратацією спирту через мезилат (схема 1).

Схема 1.

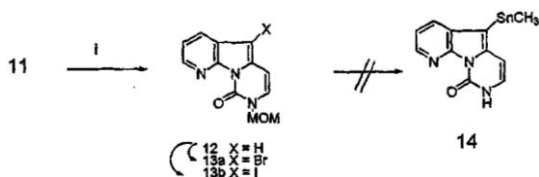
Синтез піридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-1-ону (11)⁹

13



77400

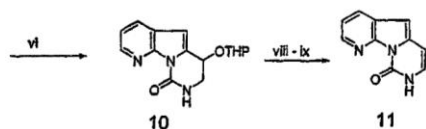
14



i: MOMCl, NaN, ДМФА, 0°C (87%);

ii: NBS, CH₂Cl₂, 0°C (80%);ii: I₂, KOH, ДМФА, 0°C (62%).

Змінюють стратегію реакції поєднання і на цей раз використовують триметилстанілпіримідин (15) і йод-7-азаіндол (13b). Одержання піримідину (15) [див. Tetrahedron, 1989, 45, 993-1006], покращується з використанням Pd(OAc)₂ і PPh₃ в ТГФ і скорочуються кількість TBAF і час реакції в порівнянні з тим, що описано в більш ранній роботі.



i: n-BuLi, ТГФ, від -78°C до кімнатної температури (кт);

ii: CO₂, -78°C;

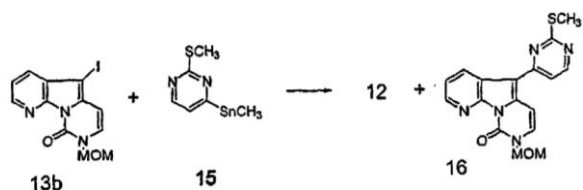
iii: трет-BuLi, ТГФ, -78°C;

iv: 5 ТГФ, від -78°C до кт, 44%;

v: DHP, HCl-бензол, CHCl₃ (87%);vi: NH₂NH₂·H₂O, EtOH (100%);vii: (Cl₃O)₂CO, DIPEA, CH₂Cl₂, кт (76%);viii: 4H HCl, CH₂Cl₂ (100%);ix: MsCl, TEA, CH₂Cl₂, 0°C (95%).

На основі раніше здійснених експериментів з гетероарильного поєднання з 7-азаіндолом [див. Synthesis, 1999, 615-620], і літійування дигідропіроло[1,2-c]піримідин-1-онів, [див. J. Soc. Chem. Perkin Trans., I, 1999, 249-255], розробляється одержання похідного (14) з галогенопохідного із захисною групою (13). Захисту трициклічного піримідину (11) досягають за допомогою метилхлорметилового ефіру в ДМФА з використанням гідриду натрію як основи з одержанням (12). Галогенування (12) з використанням N-бромсукциніміду (NBS) або йоду з гідроксидом калію дає (13a) (80%) і (13b) (62%), відповідно. Те, що галоген введений по С-5, підтверджують, порівнюючи спектри ¹H-ЯМР: синглет Н-5 при 66,41 м.д. присутній в (12), але не присутній в спектрах (13a) і (13b). На жаль, не вдається виділити похідне олова (14), наприклад, обробка (13a) бутиллітієм з подальшим гасінням хлоридом триметиллолова [див. Synthesis, 1999, 615-620], дає складну суміш, яку неможливо розділити. Спроби здійснити взаємобмін йоду і олова шляхом обробки (13b) гексаметилдіоловом в діоксані з каталізатором Pd(PPh₃)₄ приводять до суміші (14) і (12) в співвідношенні 7:3, але виділити 14 методом колонкової хроматографії не вдається.

Схема 2



Розчин йодовмісного похідного (1ммоль), (15) (3ммоль), каталізатора А або В і LiCl (3ммоль) в діоксані (20мл) кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 5 годин. Розчинник випаровують і залишок очищують колонковою флеш-хроматографією. Реакція поєднання між (13b) і (15) в усіх умовах експерименту дає суміш (12) і (16), які неможливо розділити (табл. 1).

Таблиця 1

Реакція поєднання між (13b) і (15) в діоксані

(15)/(13b) ^a	Катал./ліг. ^b	LiCl/Cul ^c	16/12 ^d	% ^e
1,1	A	3/--	2:1	56
1,2	B	3/--	2:1	52
2	B	3X0,1	3:1	53

a: молярне співвідношення;

b: A = Pd(PPh₃)₄, 0,1 еквівалента; B = Pd₂(dba)₃, 0,1 еквівалента, і PPh₃, 0,2 еквівалента;

c: відносно 1 еквівалента 13b;

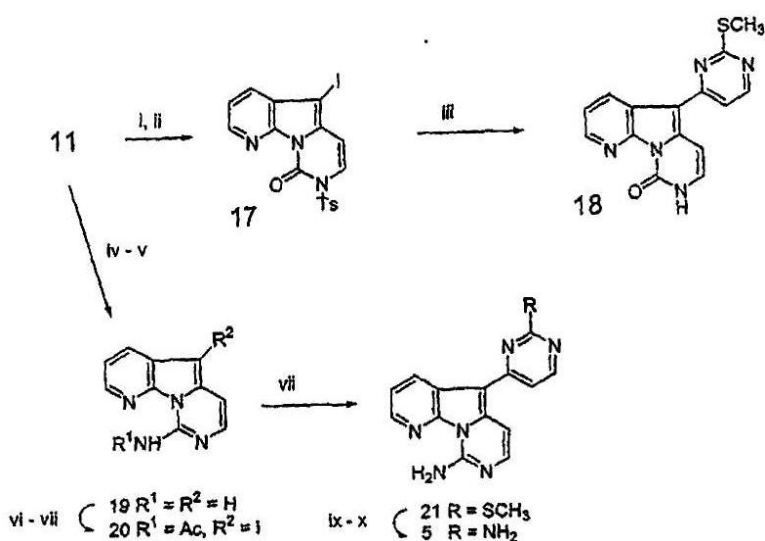
d: відношення вимірюють методом ¹H-ЯМР;e: вихід (16) обчислюють методом ¹H-ЯМР на сиру реакційну суміш.

Через труднощі очищення (16) робиться введення нової захисної групи. Йодовмісну сполуку (17), які відрізняється від (13b) захисною групою, синтезують за допомогою взаємодії (11) з тозилхлоридом і гідридом натрію в ДМФА з подальшим йодуванням за допомогою NIS.

Реакція поєднання між (17) і триметилстанілпіримідином (15) дає тетрациклічну сполуку (18), але з виходом тільки 10% навіть при використанні умов реакції, вказаних в табл. 1 для поєднання (13b) і (15).

Схема 4

Синтез дезоксиваріоліну В

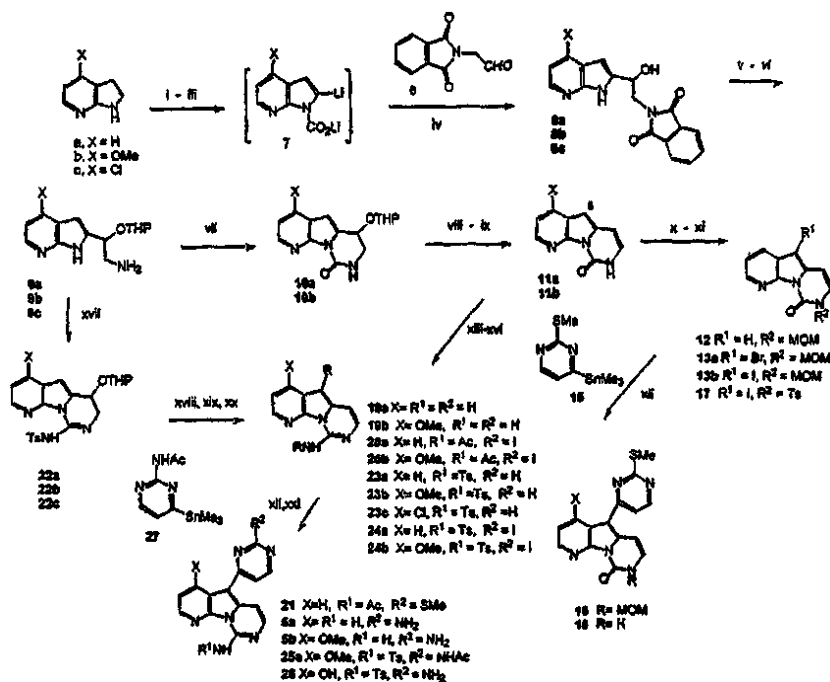


- i: TsCl, NaOH, ДМФА (40%);
 ii: NIS, $CHCl_3$, КТ (80%);
 iii: 15, $Pd_2(dba)_3$, PPh_3 , LiCl, CuI (10%);
 iv: TMSCl, HMDSA, 2,6-лутидин;
 v: NH_3 , 150°C, 60ф/д² (30% в двох стадіях);
 vi: Ac_2O , ТГФ (75%);
 vii: NIS, $CHCl_3$ (95%);
 viii: iii, потім HCl-MeOH (45%);
 ix: м-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C (90%);
 x: NH_4OH , діоксан, 80°C (90%).

Наступним наближенням є зміна функціональності С-циклу шляхом перетворення пиримідону (11) в йодамідопиримідин (20). Амінопохідне 19 одержують О-силілуванням (11) TMSCl і гексанетилдисилазаном (HMDSA) як силілюючим агентом з подальшим нуклеофільним заміщенням аміаком [див. Lebgg Ann. Chem., 1975, 988-1002]. Ацилювання аміну (19) і галогенування за вільним поло-

женням π -збагаченого циклу проходять з чудовим виходом.

Гетероарильне поєднання (20) і (15) в одних і тих же умовах реакції і з тим же каталізатором, що і раніше, дає суміш ацильованих і позбавлених захисних груп амінів, які при метанолізі з сухим HCl в метанолі дають амін (21) з виходом 45%. Дезоксivarіолін В (5) одержують шляхом заміни метиліогрупи нового піримідинового циклу на аміногрупу. Окислення (21) з використанням м-хлорпербензойної кислоти з подальшою заміною одержаного сульфону на аміногрупу з використанням гідроксиду амонію дає (5) з високим виходом [див. Tetrahedron, 1989, 45, 993-1006, i Katrizky A.R., Rees C.W., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Pergamon Press, Oxford, 1984, vol.3, page 111]. Більш загальна схема синтезу має наступний вигляд.



Реагенти

- i: n-BuLi, ТГФ, від -78°C до кт;
- ii: CO₂, -78°C;
- iii: трет-BuLi, ТГФ, -78°C;
- iv: 6, ТГФ, від -78°C до кт;
- v: DHP, HCl, бензол, CHCl₃, A;
- vi: NH₂NH₂·H₂O, EtOH, A;
- vii: (Cl₃CO)₂CO, DIPEA, CH₂Cl₂, кт;
- viii: 4H HCl, CH₂Cl₂;
- ix: MsCl, TEA, CH₂Cl₂, 0°C;
- x: MOMCl або TsCl, NaH, ДМФА, 0°C;
- xi: NBS/NIS, CH₂Cl₂, 0°C, або I₂, KOH, 0°C;
- xii: 15, Pd₂(dba)₃, PPh₃, LiCl, CuI, діоксан, A;
- xiii: TMSCl, HDMSA, лутидин, D;
- xiv: NH₃, 150°C, 60ф/д²;
- xv: Ac₂O, ТГФ, кт;
- xvi: NIS, CHCl₃, 0°C;
- xvii: TsN=CCl₂, DIPEA, CH₂Cl₂, кт;
- xviii: 4n HCl, CHCl₃, кт;
- xix: MsCl, TEA, CH₂Cl₂, кт;
- xx: NIS, CHCl₃, -30°C;
- xxi: сухий MeOH-HCl або 48% HBr, A.

Біциклічну спол. 11b (X = OMe) одержують з 4-метокси-7-азаіндолу [див. J. Heterocyclic Chem., 1989, 26, 317], з тими ж подальшими взаємодіями, що і у випадку 11a. Перетворення 11b в 19b здійснюють з виходом тільки 22% за допомогою О-силілування триметилсилілхлоридом (TMSCl) і гексаметилдисилазаном (HMDSA) з подальшим нуклеофільним заміщенням аміаком. Ацилювання 19b і йодування одержаного ацетилпохідного дають йодацетамід 20b. ¹H-ЯМР 20b показує дві незалежні АВ-ароматичні системи через пари протонів H3-H4 і H7-H8. Каталізоване паладієм поєднання 20b і 2-ацетиламіно-4-триметилстанілпіримідину (27) з подальшою обробкою кислотою дає О-метилваріолін В (5b). Станілпіримідин (27) одержують з виходом 40% з 4-хлор-2-метансульфонілпіримідину [див. Heterocycles, 1977, 8, 229], шляхом нуклеофільного заміщення метансульфонільної групи аміаком в ізо-PrOH з подальшим ацилюванням Ac₂O і взаємообміном галогену і металу в діоксані з використанням гексаметилдіолова і Pd(PPh₃)₄ як каталізатора.

Утворення піримідонового циклу не включає поліпшення одержання трициклічних систем 19. Трициклічні сполуки 22a-с одержують з 9a-с за допомогою взаємодії з N-дихлорметиле-4-метилбензолсульфонамідом [див. Chem. Ver., 1966, 99, 1252], і DIPEA в CH₂Cl₂ з подальшими видаленням О-захисної групи і дегідратацією. N-Тозилпохідні 23 одержують подібним чином із 22 за допомогою каталізованого кислотою видалення О-захисної групи з подальшою дегідратацією, як описується для перетворення 10→41. Видалення N-тозилзахисної групи із 23 здійснюють з використанням Na в аміаку або Na в нафталіні, причому одержують 19 з помірним виходом.

Реакція гетероарильного поєднання 23 і станілпохідного 27 в умовах, подібних описаним раніше, дає 25 з дуже хорошим виходом.

Видалення захисної групи для N-ацетилю можна здійснити метанолізом MeOH в HCl, що каталізується кислотою. Перехід 25a→26 можна здійснити

ти шляхом обробки HBr. Сполука 26 є новим похідним варіоліну В, захищеним тільки за одним азотом.

Одержано декілька похідних варіоліну В, три з яких тільки з однією зміною: 5a являє собою дегідроксиваріолін В, 5b являє собою метилваріолін В, і 26 являє собою тозилваріолін В.

Видалення тозилу з 26 можна здійснити в тих же умовах, що і у випадку 23, і буде виходити варіолін В.

За допомогою подібної експериментальної процедури з 23с можна одержати сполуку 25с, а з неї - похідні, утворені за піримідиновим циклом.

Попередній експеримент показує хороші результати, що передбачаються при поєднанні гетероароматичних олововмісних похідних і 13b, 17 і 24, причому в загальній формулі одержують різні R¹.

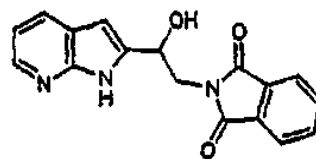
Розроблена універсальна процедура синтезу, яку можна використати не тільки для синтезу похідних вказаної групи алкалоїдів морського походження, але також для одержання похідних інших природних продуктів.

За даною заявкою запитується пріоритет за більш ранньою подачею. Те, що при подачі не включено в текст даного опису, включене в нього як посилання.

Приклади винаходу

Приклад 1

2-(1-Гідрокси-2-фталімідоетил)-7-азаіндол (8a)



До охолодженого (-78°C) розчину 7-азаіндолу (7,6г, 64ммоль) в сухому ТГФ (150мл), додають n-BuLi (44мл 1,6М розчину в гексані), і суміш перемішують протягом 10хв. Через суміш протягом 40хв. барботують сухий CO₂. Розчинник випаровують, і залишок розчиняють в свіжій порції сухого ТГФ (400мл). Розчин охолоджують до -78°C, і додають трет-BuLi (42мл 1,7М розчину в гексані). Суміш перемішують протягом 20хв. Додають поступово розчин фталімідоецетальдегіду (14г, 71ммоль) в ТГФ (400мл). Через 1,5 години реакцію гасять насиченим водн. розчином NH₄Cl (100мл), і органічний розчинник випаровують. Суміш розчиняють в CH₂Cl₂ і промивають водою. Органічний розчин сушать і упарюють. Суміш очищують колоновою флеш-хроматографією. Елювання сумішшю CH₂Cl₂ і ацетону (95/5) дає 7-азаіндол (3,8г, 50%) і сумішшю CH₂Cl₂ і MeOH (98/2) дає 8a (8,7г, 44%) у вигляді білої твердої речовини.

Т.пл. 231-232°C (CH₂Cl₂/MeOH).

ІЧ (KBr) ν 3200 (m, NH), 1760 (s, C=O), 1704 (s, NCO), 1427 (m, C-N), 1395 (m, C-O).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 200МГц) δ 3,88 (дд, J 13,6 і 6,0, 1H, H2'), 4,00 (дд, J 13,6 і 7,8, 1H, H2'), 5,06 (ддд, J 7,8, 6,0 і 5,2, 1H, H1'), 5,83 (д, J 5,2, 1H, OH), 6,34 (д, J 1,8, 1H, H3), 6,99 (дд, J 8,0 і 4,8, 1H, H5), 7,81-7,88 (м, 4H, Ph), 7,89 (дд, J 8,0 і 1,4, 1H,

H4), 8,14 (дд, J 4,8 і 1,4, 1H, H6), 11,75 (ушир.с, 1H, NH).

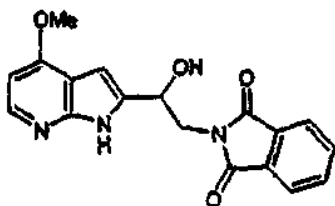
$^{13}\text{C-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 75МГц) δ 43,6 (т, C2'), 64,4 (д, C1'), 96,8 (д, C3), 115,4 (д, C5), 119,8 (с, C3a), 123,0 (д, Ph- β), 127,6 (д, C4), 131,6 (с, сам Ph), 134,3 (д, Ph- α), 140,8 (с, C2), 142,1 (д, C6), 148,6 (с, C7a), 167,7 (с, Ph-CO).

МС (EI) m/z 308 (M+1, 6), 307 (M⁺, 25), 244 (8), 160 (43), 147 (фталімід, 100), 119 (азаїндо, 52).

Елемент, аналіз: для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ обчислено: С (66,44), Н (4,26), N (13,67); знайдено: С (65,11), Н (4,26), N (13,37).

Приклад 2

2-(1-Гідрокси-2-фталімідоетил)-4-метокси-7-азаїндо (8b)



Слідуючи вище описаному способу, з 4-метокси-7-азаїндо (3,55г, 24ммоль) в ТГФ (75мл), H-BuLi (16,5мл 1,6М розчину в гексані), трет-BuLi (16мл 1,7М розчину в гексані) і розчину фталімідоацетальдегіду (5г, 26ммоль) в ТГФ (100мл) одержують сирі суміш, яку очищують колонковою флеш-хроматографією. Елювання сумішшю CH_2Cl_2 і ацетону (95/5) дає 4-метоксіязаїндо (2,06г, 58%), і сумішшю CH_2Cl_2 і MeOH (98/2) дає 8b (3,68г, 43%) у вигляді білої твердої речовини.

Т.пл. 225-226°C ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).

ІЧ (KBr) ν 3500 (s, NH/OH), 1702 (s, C=O), 1594 (m), 1395 (m).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 200МГц) δ 3,88 (с, 3H, Me), 3,86 (дд, J 13,8 і 6,0, 1H, H2'), 3,95 (дд, J 13,8 і 7,8, 1H, H2'), 5,00 (ддд, J 7,8, 6,0 і 5,1, 1H, H1'), 5,73 (д, J 5,1, 1H, OH), 6,30 (д, J 1,8, 1H, H3), 6,58 (д, J 5,4, 1H, H5), 7,83 (м, 4H, Ph), 8,02 (д, J 5,4, 1H, H6), 11,65 (ушир., 1H, NH).

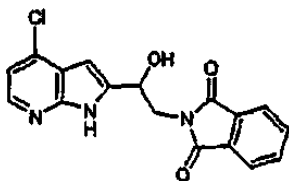
$^{13}\text{C-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 75МГц) δ 43,6 (т, C2'), 55,3 (кв., Me), 64,2 (д, C1'), 94,0 (д, C5), 97,8 (д, C3), 109,5 (с, C3a), 123,0 (д, Ph- β), 131,6 (с, сам Ph), 134,1 (д, Ph- α), 138,1 (с, C2), 144,2 (д, C6), 150,3 (с, C7a'), 158,5 (с, C4'), 167,7 (с, Ph-CO).

МС (EI) m/z 338 (M+1, 4), 337 (M⁺, 20), 319 (M-H₂O, 44), 177 (100).

Елемент, аналіз: для $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ обчислено: С (63,25), Н (4,57), N (12,29); знайдено: С (63,32), Н (4,54), N (12,07).

Приклад 3

4-Хлор-2-(1-гідрокси-2-фталімідоетил)-7-азаїндо (8с)



Слідуючи вище описаному способу, з 4-хлор-7-азаїндо (5г, 33ммоль) в ТГФ (100мл), H-BuLi (20мл 1,6М розчину в гексані), трет-BuLi (20мл 1,7М розчину в гексані) і розчину фталімідоацетальдегіду (7,5г, 39ммоль) в ТГФ (140мл) одержують сирі суміш, яку очищують колонковою флеш-хроматографією. Елювання сумішшю CH_2Cl_2 і ацетону (95/5) дає 4-хлоразаїндо (4г, 80%), і сумішшю CH_2Cl_2 і MeOH (98/2) дає 8с (1,5г, 12%) у вигляді білої твердої речовини.

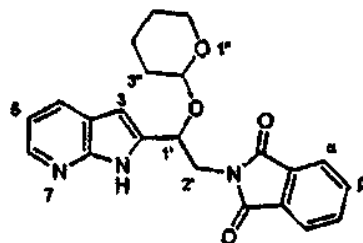
$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 200МГц) δ 3,86 (м, 1H, H2'), 3,95 (м, 1H, H2'), 5,01 (м, 1H, H1'), 5,92 (д, J 5,2, 1H, OH), 6,41 (с, 1H, H3), 7,14 (д, J 5,6, 1H, H5), 7,84 (м, 4H, Ph), 8,11 (д, J 5,6, 1H, H6), 11,75 (ушир., 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 75МГц) δ 43,6 (т, C2'), 64,3 (д, C1'), 94,9 (д, C3), 115,3 (д, C5), 118,7 (с, C3a), 123,0 (д, Ph- β), 131,6 (с, сам Ph), 133,3 (с, C2), 134,3 (д, Ph- α), 142,2 (с, C4), 142,8 (д, C6), 49,2 (с, C7a), 167,7 (с, Ph-CO).

МС (EI) m/z 342 (M+1, 4), 341 (M⁺, 20), 323 (M-H₂O, 44), 177 (100).

Приклад 4

2-[2-Фталімідо-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-7-азаїндо



До розчину 8a (10,2г, 33ммоль) в CHCl_3 (1л) додають 6н розчин HCl в сухому бензолі (180мл). До суміші додають 2,3-дигідропіран (46мл, 330ммоль). Реакційну суміш кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 7 годин. Після охолодження суміш промивають насиченим водн. розчином NaHCO_3 , сушать і упарюють. Суміш очищують колонковою флеш-хроматографією. Елювання сумішшю CH_2Cl_2 і MeOH (97/3) дає 2-[2-фталімідо-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-7-азаїндо (10,8г, 87%) як суміш діастереомерів (1:1) у вигляді білої твердої речовини.

ІЧ (плівка) ν 1717 (s, C=O), 1390 (m, CO), 1026 (m, CO).

$^1\text{H-NMR}$ (ДМСО- d_6 , 200МГц) 1,30-1,80 (м, 6H, H3", H4" і H5"), 3,25-3,45 (м, 2H, H2'), 3,80, 3,98, 4,22 і 4,38 (м, дд, J 14,0 і 4,4, дд, J 14,8 і 2,0 і дд, J 14,0 і 9,4, 2H, H6"), 4,58 і 4,72 (дд, J 3,2 і 2,8 і дд, J 3,4 і 3,0, 1H, H2"), 5,30 і 5,39 (дд, J 8,4 і 5,2 і дд, J 9,2 і 4,0, 1H, H1'), 6,47 і 6,51 (д, J 1,8 і д, J 1,8, 1H, H3), 7,08 і 7,15 (дд, J 8,2 і 4,8 і дд, J 8,2 і 5,2, 1H, H5), 7,69 (м, 2H, Ph- β), 7,86 (м, 2H, Ph- α), 7,86 (м, 1H, H4), 8,43 і 8,63 (дд, J 4,8 і 1,6 і дд, J 5,0 і 1,7, 1H, H7), 10,8 і 12,5 (ушир., 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50МГц) δ 18,8 і 19,9 (т, C3""), 25,0 і 25,2 (т, C4""), 30,2 і 30,8 (т, C5""), 41,6 і 42,8 (т, C6"), 61,8 і 63,6 (т, C2'), 69,3 і 71,7 (д, C1'), 95,5 і 97,9 (д, C2"), 100,3 і 100,8 (д, C3), 115,9 (д, C5), 120,6 і 120,7 (с, C3a), 123,2 і 123,4 (д, Ph- β), 128,7 і 128,8 (д, C4), 131,8 і 132,0 (с, сам Ph), 133,9 і 134,0

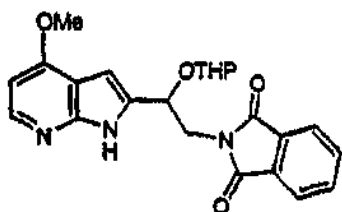
(д, Ph- α), 136,5 і 137,8 (с, C2), 143,1 (д, C6), 148,7 і 149,2 (с, C7a), 168,1 (с, Ph-CO).

МС (EI) m/z 391 (M^+ , 1), 307 (M-THP, 9), 147 (38), 85 (100).

Елемент, аналіз: для $C_{22}H_{21}N_3O_4 \cdot 1/2H_2O$ обчислено: С (65,99), Н (5,54), N (10,49); знайдено: С (66,02), Н (5,80), N (10,28).

Приклад 5

4-Метоксі-2-[2-фталімідо-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)-оксіетил]-7-азаіндол



Слідуючи тому ж способу, як для 2-[2-фталімідо-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-7-азаіндолу, з 8b (3,8г, 11ммоль) в $CHCl_3$ (350мл), 6н розчини HCl в бензолі (35мл) і 2,3-дигідропірану (10мл, 110ммоль) одержують 4-метоксі-2-[2-фталімідо-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-7-азаіндол (3,07г, 65%) у вигляді суміші діастереомерів (1:1).

ІЧ (плівка) ν 1714 (с, OO), 1392 (м, CO), 1026 (м, CO).

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц) 1,30-1,80 (м, 6H, H3", H4" і H5"), 3,25-3,45 (м, 2H, H2'), 3,99 і 4,01 (с, 3H, OMe), 3,96, 4,08, 4,28 і 4,39 (дд, J 13,5 і 3,9, дд, J 13,8 і 4,6, дд, J 13,8 і 8,5 і дд, J 13,5 і 9,6, 2H, H6"), 4,57 і 4,73 (ушир.т, J 3,2 і ушир.т, J 3,4, 1H, H2"), 5,25 і 5,33 (дд, J 6,9 і 2,4 і дд, J 9,9 і 4,1, 1H, H1'), 6,54 і 6,58 (ушир.с і ушир.с, 1H, H3), 6,56 і 6,62 (д, J 5,7 і д, J 5,7, 1H, H5), 7,68 (м, 2H, Ph- β), 7,83 (м, 2H, Ph- α), 8,38 і 8,57 (д, J 5,7 і д, J 5,7, 1H, H7), 11,7 (ушир., 1H, NH).

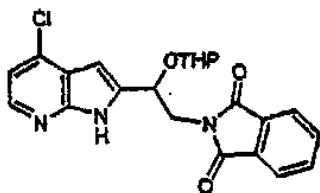
^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, 50МГц) δ 18,9 і 19,5 (т, C3"), 25,0 і 25,3 (т, C4"), 30,2 і 30,7 (т, C5"), 42,0 і 43,0 (т, C6"), 55,4 (кв., MeO), 61,7 і 62,9 (т, C2'), 69,4 і 71,5 (д, C1'), 94,4 і 95,3 (д, C2"), 97,7 (д, C5), 97,8 і 100,1 (д, C3), 110,5 (с, C3a), 123,1 і 123,2 (д, Ph- β), 132,1 і 132,1 (с, сам Ph), 133,8 і 133,9 (д, Ph- α), 134,0 і 135,2 (с, C2), 144,9 і 145,1 (д, C6), 150,6 і 151,1 (с, C7a*), 159,8 (с, C4*), 168,1 (с, Ph-CO).

МС (EI) m/z 422 ($M+1$, 2), 421 (M^+ , 4), 337 (M-THP, 15), 177 (100).

МС вис.розр., m/z , для $C_{23}H_{23}N_3O_5$ обчислене 421,1637; знайдене 421,1625.

Приклад 6

4-Хлор-2-[2-фталімідо-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)-оксіетил]-7-азаіндол



Слідуючи тому ж способу, як для 2-[2-фталімідо-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-

7-азаіндолу, з 8с (1/3г, 3,8ммоль) в $CHCl_3$ (50мл), 6н розчину HCl в бензолі (5мл) і 2,3-дигідропірану (1,7мл, 19ммоль) одержують 4-хлор-2-[2-фталімідо-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-7-азаіндол (1,0г, 63%) у вигляді суміші діастереомерів (1:1).

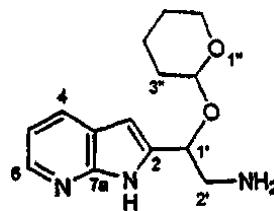
1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц) δ 1,30-1,80 (м, 6H, H3", H4" і H5"), 3,25-3,45 (м, 2H, H2'), 3,96-4,39 (м, 2H, H6"), 4,58 і 4,72 (м, 1H, H2"), 5,30 і 5,40 (дд, J 8,4 і 4,4 і дд, J 9,2 і 4,0, 1H, H1'), 6,58 і 6,63 (д, J 2,2 і д, J 2,2, 1H, H3), 7,13 і 7,20 (д, J 5,2 і д, J 5,2, 1H, H5), 7,70 (м, 2H, Ph- β), 7,86 (м, 2H, Ph- α), 8,35 і 8,55 (д, J 5,2 і д, J 5,2, 1H, H7), 11,7 (ушир., 1H, NH).

^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц) δ 18,9 і 19,5 (т, C3"), 25,0 і 25,3 (т, C4"), 30,2 і 30,8 (т, C5"), 41,8 і 42,9 (т, C6"), 61,9 і 63,5 (т, C2'), 69,2 і 71,6 (д, C1'), 95,5 і 96,4 (д, C2"), 98,8 і 100,7 (д, C3), 116,1 (д, C5), 116,3 (с, C3a), 123,1 і 123,3 (д, Ph- β), 131,7 і 132,0 (с, сам Ph), 133,8 і 133,9 (д, Ph- α), 134,0 (с, C2), 143,2 і 143,3 (д, C6).

МС (EI) m/z 426 ($M+1$, 2), 425 (M^+ , 5), 341 (M-THP, 14), 177 (100).

Приклад 7

2-[2-Аміно-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-7-азаіндол (9a)



До розчину 2-[2-фталімідо-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-7-азаіндолу (10,2г, 26ммоль) в EtOH (630мл) додають $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (1,53мл, 31ммоль). Суміш кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 3 годин. Розчинник випаровують, залишок розчиняють в CH_2Cl_2 і промивають насиченим водн. розчином $NaHCO_3$. Водний шар екстрагують три рази CH_2Cl_2 . Органічні розчини об'єднують і упарюють, і одержують суміш діастереомерів (1:1) 9a (6,12г, 100%) у 24 вигляді світло-оранжевої твердої речовини.

ІЧ (плівка) ν 3200 (м, NH), 1421 (м, C-N), 1022 (м, CO).

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц) δ 1,40-1,90 (м, 6H, H3", H4" і H5"), 3,20 (м, 2H, H2'), 3,48 і 3,90 (м, 1H, H6"), 4,60 і 4,85 (ушир.т, J 3,5 і м, 1H, H2") 4,85 і 4,97 (м і ушир.т, J 5,7, 1H, H1'), 6,32 і 6,43 (с, 1H, H3), 7,03 і 7,07 (дд, J 6,6 і 4,8 і дд, J 6,6 і 5,0, 1H, H5), 7,85 і 7,90 (дд, J 6,6 і 1,4, 1H, H4), 8,29 і 8,36 (дд, J 4,8 і 1,4 і дд, J 5,0 і 1,4, 1H, H7), 10,9 і 12,5 (ушир., NH).

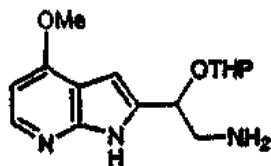
^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, 75МГц) δ 19,7 і 20,0 (т, C3"), 25,1 і 25,3 (т, C4"), 30,6 і 30,9 (т, C5"), 45,3 і 47,3 (т, C6"), 62,9 і 63,5 (т, C2'), 73,4 і 75,5 (д, C1'), 96,1 і 97,3 (д, C2"), 99,8 і 99,9 (д, C3), 115,6 (д, C5), 120,7 (с, C3a), 128,4 і 128,5 (д, C4), 138,3 і 139,0 (с, C2), 142,2 і 142,3 (д, C6), 148,5 і 149,0 (с, C7a).

МС (CI, CH_4) m/z 263 ($M+1$, 15), 262 (M^+ , 100).

МС вис.розр., m/z , для $C_{14}H_{19}N_3O_2 \cdot H$ обчислене 262,1555; знайдене 262,1557.

Приклад 8

2-[2-Аміно-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-4-метоксі-7-азаіндол (9b)



Слідуючи тому ж способу, як для 9a, з 4-метоксі-2-[2-фталімідо-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-7-азаіндолу (2,9г, 10ммоль) в EtOH (100мл) і $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (420мл, 15ммоль) після взаємодії протягом 3год. одержують суміш діастереомерів (1:1) 9b (1,9г, 95%).

ІЧ (плівка) ν 3150 (м, NH), 1590 (м, C=C), 1329 (м, C-N), 1114 (м, CO).

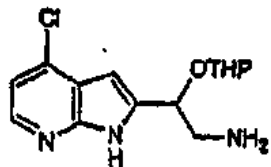
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 1,40-1,90 (м, 6H, H3"-H5"), 3,19 (м, 2H, H21), 3,48 і 3,90 (м, 1H, H6"), 3,99 і 4,00 (с, 3H, MeO), 4,60 і 4,85 (м, 1H, H2"), 4,85 і 4,97 (м і ушир.т J 5,7, 1H, H1'), 6,42 і 6,51 (с, 1H, H3), 6,51 і 6,55 (д, J 5,4, 1H, H5), 8,23 і 8,30 (д, J 5,4, 1H, H7).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75МГц) δ 20,0 (т, C3^{11*}), 25,2 і 25,4 (т, C4^{**}), 30,7 і 30,9 (т, C5^{1*}), 45,4 і 47,4 (т, C6"), 55,4 і 55,5 (кв., MeO), 62,9 і 63,4 (т, C2'), 73,5 і 75,5 (д, C1'), 94,7 і 96,1 (д, C2^{**}), 97,1 і 99,6 (д, C3), 97,6 (д, C5), 110,5 (с, C3a), 135,8 і 136,5 (с, C2), 144,3 і 144,4 (д, C6), 150,3 і 151,3 (с, C4*), 159,4 і 159,5 (с, C7a*).

МС (Cl, CH_4) m/z 291 (M^+ , 2), 262 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{NH}_3$, 12), 190 ($\text{M}-\text{THPO}$, 8), 177 (100).

Приклад 9

2-[2-Аміно-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-4-хлор-7-азаіндол (9c)



Слідуючи тому ж способу, як для 9a, з 4-хлор-2-[2-фталімідо-1-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)оксіетил]-7-азаіндолу (950мг, 2,2ммоль) в EtOH (50мл) і $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (250мл, 4,4ммоль) після взаємодії протягом 3год. одержують суміш діастереомерів (1:1) 9c (640мг, 97%).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 1,40-1,90 (м, 6H, H3"-H5"), 3,19 (м, 2H, H2'), 3,50 і 3,95 (м, 1H, H6"), 4,60 і 4,85 (м, 1H, H2") 4,85 і 4,97 (ушир.т, 1H, H"), 6,46 і 6,54 (с, 1H, H3), 7,07 і 7,10 (д, J5,4, 1H, H5), 8,19 і 8,25 (д, J5,4, 1H, H7).

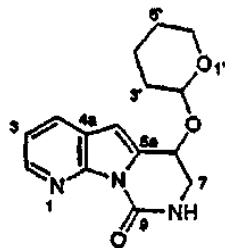
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75МГц) δ 19,8 і 20,1 (т, C3^{**}), 25,1 і 25,3 (т, C4^{**}), 30,6 і 30,9 (т, C5^{**}), 45,2 і 47,1 (т, C6"), 63,1 і 63,7 (т, C2'), 73,1 і 75,1 (д, C1'), 96,0 і 96,4 (д, C2^{**}), 98,3 і 100,2 (д, C3), 115,8 (д, C5), 120,1 і 120,4 (с, C4), 135,6 і 135,8 (с, C4), 139,1 і 139,8 (с, C3a), 142,4 і 142,5 (д, C6), 148, 9 і 149,5 (с, C7a).

МС (Cl, CH_4) m/z 295 (M^+ , 2), 266 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{NH}_3$, 12), 194 ($\text{M}-\text{HPO}$, 8), 177 (100).

Приклад 10

6,7,8,9-Тетрагідро-6-[2,3,5,6-тетрагідропіран-2-

іл)оксипіrido[3',2':4,5]-піроло[1,2-с]-піримідин-9-он (10a)



Розчин 9a (7,4г, 28ммоль) і DIPEA (5мл, 28ммоль) в CH_2Cl_2 (300мл) поступово додають до розчину трифосгену (2,82г, 10ммоль) в CH_2Cl_2 (740мл), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30хв. Органічну суміш промивають насиченим води, розчином NH_4Cl і водою. Органічний розчин сушать і упарюють, і одержують суміш діастереомерів (1:1) 10a (6,06г, 76%).

ІЧ (KBr) ν 3252 (м, NH), 1716 (с, C=O), 1407 (м, C-N), 1302 (м, CO).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 1,40-1,80 (м, 6H, H3"-H5"), 3,45-4,00 (м, 2H, H7 і H6') і 4,94 (м, 1H, H2"), 5,04 і 5,10 (дд, J 3,2 і 3,0 і J 4,4 1H, H6), 6,56 і 6,59 (с, 1H, H5), 6,79 і 7,00 (ушир., 1H, NH), 7,20 і 7,22 (дд, J 7,6 і 4,8 і дд, J 8,0 і 4,8, 1H, H3), 7,89 і 7,93 (дд, J 7,6 і 1,8 і дд, J8,0 і 1,8,1 H, H4), 8,54 і 8,57 (дд, J4,8 і 1,8 і дд, J4,8 і 1,4, 1H,H2).

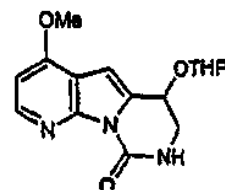
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50МГц) δ 18,9 і 19,3 (т, C4'), 25,3 і 25,4 (т, C5'), 30,1 і 30,4 (т, C3'), 43,5 і 45,3 (т, C6'), 62,2 і 62,6 (т, C7), 63,2 і 64,3 (д, C6), 95,7 і 96,7 (д, C2'), 102,3 і 103,7 (д, C5), 118,6 (д, C3), 121,3 і 121,7 (с, C4a), 129,1 і 129,2 (д, C4), 133,5 і 136,1 (с, C5a), 145,2 і 145,6 (д, C2), 148,0 і 148,1 (с, C10a), 149,8 і 150,2 (с, C9).

МС (Cl, CH_4) m/z 289 ($\text{M}+1$, 6), 288 (M^+ , 25), 204 ($\text{M}-\text{THP}$, 23), 85 (THP , 100).

МС вис.розр., m/z , для $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3 \cdot \text{H}$ обчислене 288,1348; знайдено 288,1352.

Приклад 11

6,1,8,9-Тетрагідро-6-(2,3,5,6-тетрагідропіран-2-іл)окси-4-метоксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он (10b)



Слідуючи тому ж способу, як для 10a, з трифосгену (20мг, 0,7ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл), 9b (58мг, 0,20ммоль) і DIPEA (34мл, 0,20ммоль) в CH_2Cl_2 (3мл) протягом 30хв. при кімнатній температурі одержують сиру суміш, яку очищають колонковою флеш-хроматографією. Елюювання сумішшю CH_2Cl_2 і MeOH дає суміш діастереомерів (1:1) 10b (40мг, 63%).

ІЧ (KBr) ν 3258 (м, NH), 1714 (с, C10), 1566 (м, C=N), 1290 (м, CO).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 1,40-1,80 (м, 6H, H3', H4' і H5'), 3,45 і 3,95 (м, 2H, H6'), 3,65 і 3,75 (м,

2H, H7), 4,00 (с, 3H, MeO), 4,67 і 4,94 (м, 1H, H2'), 4,99 і 5,07 (м, 1H, H6), 6,20 і 6,30 (ушир, 1H, NH), 6,65 і 6,66 (с, 1H, H5), 6,69 (д, J 5,9, 1H, H3), 8,44 і 8,46 (д, J 5,9, 1H, H2).

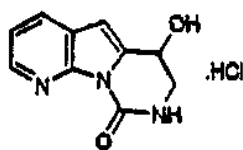
¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50МГц) δ 18,7 і 19,4 (т, C4'), 25,3 і 25,4 (т, C5'), 30,1 і 30,3 (т, C3'), 43,5 і 45,3 (т, C6'), 61,9 і 62,6 (т, C7), 62,9 і 63,9 (д, C6), 95,5 і 96,2 (д, C2'), 99,6, 100,6 і 101,1 (д, C3 і C5), 130,9 (с, C5a), 147,3 і 147,7 (д, C2), 149,9 і 150,3 (с, C10a або C4), 159,7 (с, C9).

МС (EI) m/z 318 (M+1, 2), 317 (M⁺, 28), 233 (22), 217 (66), 216 (65), 177 (100), 85 (ТНР, 100).

МС вис.розр., m/z, для C₁₆H₁₉N₃O₄ обчислене 317,1376; знайдене 317,1383.

Приклад 12

6,7,8,9-Тетрагідро-6-гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он



До розчину 10a (6г, 21ммоль) в CH₂Cl₂ (400мл) додають 4н соляну кислоту (450мл). Після перемішування протягом 45хв. при кімнатній температурі два шари розділяють. Органічний розчин екстрагують 4н соляною кислотою. Водний розчин фільтрують і упарюють, і одержують 6,7,8,9-тетрагідро-6-гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он (5г, 100%) у формі гідрохлориду у вигляді світло-оранжевої твердої речовини.

Гідрохлорид 6,7,8,9-тетрагідро-6-гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-ону ІЧ (KBr) ν 3500 (с, ВІН), 1721 (с, C=O), 1638 (м, C-C), 1503 (м, C=N).

¹H-ЯМР (CD₃OD, 300МГц) δ 3,61 (дд, J 13,0 і 5,0, 1H, H7), 3,77 (дд, J 13,0 і 4,0, 1H, H7), 5,23 (дд, J 5,0 і 4,0, 1H, H6), 7,05 (с, 1H, H5), 7,86 (дд, J 8,0 і 6,0, 1H, H3), 8,56 (дд, J 6,0 і 1,2, 1H, H2), 8,86 (дд, J 8,0 і 1,2, 1H, H4).

¹³C-ЯМР (CD₃OD, 75МГц) δ 45,8 (т, C7), 59,6 (д, C6), 101,9 (д, C5), 119,0 (д, C3), 127,1 (с, C4a), 124,3 (д, C4), 137,4 (с, C5a), 139,4 (д, C2), 141,9 (с, C10a), 149,0 (с, C9).

МС (CI, NH₃) m/z 205 (M+1, 3), 204 (M⁺, 4), 180 (100), 163 (50), 130 (90).

МС вис.розр., m/z, для C₁₀H₁₀N₃O₃ обчислене 204,0773; знайдене 204,0772.

Розчин гідрохлориду 6,7,8,9-тетрагідро-6-гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-ону в насиченому водн. розчині Na₂CO₃ тривало екстрагують CH₂Cl₂ і одержують зв'язану основу.

6,7,8,9-Тетрагідро-6-гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он

ІЧ (KBr) ν 3400 (м, NH/OH), 1707 (с, C=O), 1468 (м, C-N), 1408 (м, C-N), 1297 (м, CO).

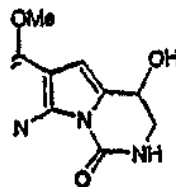
¹H-ЯМР (DMCO-d⁶, 300МГц) δ 3,27 (м, 1H, H7), 3,42 (м, 1H, H7), 4,90 (дд, J 9,3 і 5,1, 1H, H6), 5,88 (д, J 5,1, 1H, OH), 6,54 (с, 1H, H5), 7,21 (дд, J 7,4 і 4,2, 1H, H3), 7,88 (ушир., 1H, NH), 7,99 (ушир.д, J 7,4, 1H, H2), 8,30 (ушир.д, J 4,2, 1H, H4).

¹³C-ЯМР (DMCO-d⁶, 75МГц) δ 41,0 (т, C7), 55,7 (д, C6), 95,4 (д, C5), 113,8 (д, C3), 116,7 (с, C4a),

124,2 (д, C4), 135,4 (с, C5a), 139,3 (д, C2), 142,9 (с, C10a'), 143,8 (с, C9*).

Приклад 13

6,7,8,9-Тетрагідро-6-гідрокси-4-метоксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он



До розчину 10b (25мг, 0,08ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл) додають 4н соляну кислоту (5мл), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 45хв. Органічний розчин відділяють і екстрагують 4н соляною кислотою. Водний розчин фільтрують і упарюють, і одержують 6,7,8,9-тетрагідро-6-гідрокси-4-метоксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он (20мг, 95%) у формі гідрохлориду у вигляді світло-оранжевої твердої речовини.

ІЧ (плівка) ν 3244 (м, NH), 1718 (с, O=O), 1627 (с, NCO), 1505 (м, ON), 1298 (м, CO).

¹H-ЯМР (CD₃OD, 200МГц) δ 3,56 (дд, J 13,6 і 4,8, 1H, H7), 3,71 (дд, J 13,6 і 3,6, 1H, H7), 4,29 (с, 3H, MeO), 5,11 (дд, J 4,8 і 3,6, 1H, H6), 6,91 (с, 1H, H5), 7,40 (д, J 6,9, 1H, H3), 8,42 (д, J 6,9, 1H, H2).

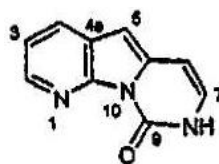
¹³C-ЯМР (DMCO-d⁶, 75МГц) δ 48,9 (т, C7), 60,5 (кв., Me), 62,3 (д, C6), 101,7 (д, C5), 105,5 (д, C3), 117,4 (с, C4a), 137,0 (с, C5a), 140,6 (д, C2), 141,4 (с, C10a), 151,9 (с, C9), 169,0 (с, C4).

МС (EI) m/z 234 (M+1, 12), 233 (M⁺, 77), 215 (M-H₂O, 17), 55 (100).

МС вис.розр., m/z, для C₁₁H₁₁N₃O₃ обчислене 233,0800; знайдене 233,0813.

Приклад 14

8,9-Дигідропіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он (11a)



До охолодженого (0°C) розчину 6,7,8,9-тетрагідро-6-гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-ону (1г, 4,2ммоль) і TEA (1,74мл, 13ммоль) в CH₂Cl₂ (20мл) додають краплями MsCl (320мкл, 4,2ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 30хв. при тій же температурі і органічний розчин промивають насиченим водн. розчином NH₄Cl і водою. Органічний розчин сушать і упарюють, і одержують без додаткового очищення 11a (730мг, 95%) у вигляді білої твердої речовини.

Т.пл. 265-266°C (MeOH).

ІЧ (KBr) ν 3424 (м, NH), 1721 (с, C=O), 1691 (м, NCO), 1633 (м, C=C), 1408 (м, C=N), 1380 (м), 1303 (м).

¹H-ЯМР (DMCO-d⁶, 300МГц) δ 6,50 (д, J 7,4, 1H, H6), 6,60 (с, 1H, H5), 6,97 (дд, J 7,4 і 5,3, 1H, H7), 7,37 (дд, J 8,0 і 4,7, 1H, H3), 8,08 (дд, J 8,0 і 1,7, 1H, H4), 8,39 (дд, J 4,7 і 1,7, 1H, H2), 10,81

(ушир.д, J 5,3, 1H, NH).

^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75МГц) δ 94,9 (д, C5), 98,0 (д, C6), 119,8 (д, C3), 123,1 (с, C4a), 127,5 (д, C4), 128,0 (д, C7), 137,0 (с, C5a), 142,5 (д, C2), 145,6 (с, C10a*), 146,7 (с, C9*).

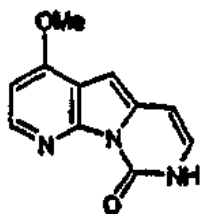
МС (EI) m/z 186 (M+1, 18), 185 (M⁺, 15), 157 (M-CO, 10)

(Cl, NHs) m/z 204 (M+18, 12), 187 (M+2,14), 186 (M+1, 100), 109 (48).

МС вис.розр., m/z , для $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_3\text{O}$ обчислене 185,0589; знайдене 185,0593.

Приклад 15

8,9-Дигідро-4-метоксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он (11b)



Слідуючи тому ж способу, як і для 11a, з 6,7,8,9-тетрагідро-6-гідрокси-4-метоксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-ону (113мг, 0,42ммоль), ТЕА (195мкл, 1,25ммоль) і MsCl (32мкл, 0,42ммоль) в CH_2Cl_2 (20мл) протягом 30хв. одержують без додаткового очищення 11b (74мг, 85%) у вигляді білої твердої речовини.

ІЧ (KBr) ν 3380 (m, NH), 1721 (s, C=O), 1693 (m, NCO), 1633 (m, C=C), 1500 (m, C=N), 1294 (m, CO).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 200МГц) δ 3,98 (с, 3H, Me), 6,44 (д, J 7,5, 1H, H6), 6,54 (с, 1H, H5), 6,89 (дд, J 7,5 і 2,0, 1H, H7), 6,96 (д, J 5,5, 1H, H3), 8,26 (д, J 5,5, 1H, H2).

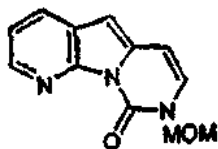
^{13}C -ЯМР (ДМСО- d_6 , 75МГц) δ 55,5 (кв., Me), 92,6 (д, C5), 98,9 (д, C6), 101,0 (д, C3), 124,7 (д, C7), 114,0 (с, C4a), 134,1 (с, C5a), 144,9 (д, C2), 146,5 (с, C9), 147,7 (с, C10a), 159,1 (с, C4).

МС (EI) m/z 216 (M+1, 17), 215 (M⁺, 100), 214 (M-1, 11), 200 (M-Me, 59), 172 (48).

МС вис.розр., m/z , для $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_2$ обчислене 215,0694; знайдене 215,0690.

Приклад 16

8,9-Дигідро-8-метоксиметилпіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он (12)



До охолодженого (0°C) розчину 11a (250мг, 1,4ммоль) в ДМФА (10мл) додають NaH (65мг, 1,6ммоль). Суміш перемішують протягом 10хв. і додають краплями MOMCl (103мкл, 1,4ммоль). Суміш перемішують при 0°C протягом 1год. і гасять водою (1мл). Розчинник випаровують і залишок розчиняють в CH_2Cl_2 . Органічний розчин промивають води, розчином Na_2CO_3 , упарюють, і

залишок очищають колонковою флеш-хроматографією. Елюювання сумішшю CH_2Cl_2 і MeOH (95/5) дає 12 (267мг, 87%) у вигляді білої твердої речовини.

ІЧ (плівка) ν 1711 (s, C=O), 1642 (m, NCO), 1393 (m, CO), 1175 (m, CO).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 3,41 (с, 3H, Me), 5,29 (с, 2H, CH_2), 6,37 (д, J 7,5, 1H, H6), 6,41 (с, 1H, H5), 7,81 (д, J 7,5, 1H, H7), 7,26 (дд, J 7,8 і 4,8, 1H, H3), 7,90 (дд, J 7,8 і 1,2, 1H, H4), 8,52 (дд, J 4,8 і 1,2, 1H, H2).

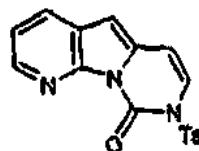
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50МГц) δ 56,9 (кв., Me), 78,0 (т, CH_2), 95,9 (д, C5), 99,6 (д, C6), 119,5 (д, C3), 123,3 (с, C4a), 127,9 (д, C4), 128,1 (д, C7), 135,1 (с, C5a), 143,7 (д, C2), 146,2 (с, C9), 147,1 (с, C10a).

МС (EI) m/z 230 (M+1, 30), 229 (M⁺, 100).

МС вис.розр., m/z , для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ обчислене 229,0851; знайдене 229,0850.

Приклад 17

8,9-Дигідро-8-(4-метилфетлсульфоніл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он



До охолодженого (0°C) розчину 11a (500мг, 2,7ммоль) в ДМФА (30мл) додають NaH (130мг, 3,2ммоль). Суміш перемішують протягом 10хв. і додають розчин п-толуолсульфонілхлориду (570мг, 3,0ммоль) в ДМФА (10мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години і гасять водою (1мл). Розчинник випаровують, і залишок розчиняють в AcOEt. Органічний розчин промивають водн. розчином Na_2CO_3 , упарюють, і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією. Елюювання сумішшю гексану і CH_2Cl_2 (1/1) дає 8,9-дигідро-8-(4-метилфетлсульфоніл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он (360мг, 40%) у вигляді білої твердої речовини.

ІЧ (KBr) ν 1737 (s, CO), 1642 (m, NCO), 1393 (s, 502), 1175 (m).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 2,42 (с, 3H, Me), 6,45 (д, J 8,0, 1H, H6), 6,48 (с, 1H, H5), 7,27 (дд, J 8,2 і 4,7, 1H, H3), 7,34 (д, J 8,4, 2H, H3' і H5'), 7,65 (д, J 8,0, 1H, H7), 7,90 (дд, J 8,2 і 1,4, 1H, H4), 8,09 (д, J 8,4, 2H, H2' і H6'), 8,53 (дд, J 4,7 і 1,4, 1H, H2).

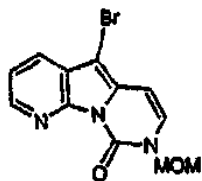
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50МГц) δ 21,8 (кв., Me), 98,3 (д, C5), 100,2 (д, C6), 118,5 (с, C4'), 120,1 (д, C3), 123,6 (с, C4a), 123,7 (д, C4), 128,6 (д, C7), 129,6 (д, C3' і C5'), 129,8 (д, C2' і C6'), 133,8 (с, C5a), 141,8 (с, C1'), 144,6 (д, C2), 146,0 (с, C9).

МС (EI) m/z 340 (M+1, 7), 339 (M⁺, 32), 184 (M-Ts, 100).

МС вис.розр., m/z , для $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ обчислене 339,0677; знайдене 339,0682.

Приклад 18

8,9-Дигідро-5-бром-8-метоксиметилпіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он (13a)



До розчину 12a (100мг, 0,44ммоль) в CH_2Cl_2 (30мл) при 0°C додають NBS (78мг, 0,44ммоль), і суміш перемішують протягом 10хв. Суміш розбавляють CH_2Cl_2 (50мл) і три рази промивають насиченим водн. розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушать і упарюють, і одержують без додаткового очищення 13a (107мг, 80%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

ІЧ (KBr) ν 1715 (s, C=O), 1640 (m, OC), 1092 (m, CO).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 3,39 (с, 3H, Me), 5,29 (с, 2H, CH_2), 6,43 (д, J 7,8, 1H, H6), 6,90 (д, J 7,8, 1H, H7), 7,33 (дд, J 8,1 і 4,8, 1H, H3), 7,86 (дд, J 8,1 і 1,5, 1H, H4), 8,54 (дд, J 4,8 і 1,5, 1H, H2).

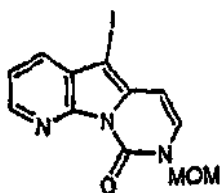
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50МГц) δ 57,0 (кв., Me), 77,1 (с, C5), 78,3 (т, CH_2), 97,7 (д, C6), 120,1 (д, C3), 122,7 (с, C4a), 126,7 (д, C4), 129,2 (д, C7), 132,8 (с, C5a), 144,8 (д, C2), 146,2 (с, C9), 146,5 (с, C10a).

МС (EI) m/z 310 ($^{81}\text{BrM}^+$, 5), 309 ($^{81}\text{BrM}^+$, 50), 308 ($^{79}\text{BrM}^+$, 5), 307 ($^{79}\text{BrM}^+$, 50), 45 (MOM, 100).

МС вис.розр., m/z для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2$ обчислене 306,9957; знайдене 306,9956.

Приклад 19

8,9-Дигідро-5-йод-8-метоксиметилпіридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он (13b)



До охолодженого (0°C) розчину 11a (100мг, 0,44ммоль) в ДМФА (4мл) одночасно додають йод (220мг, 0,8ммоль) і KOH (94мг, 1,66ммоль). Суміш перемішують протягом 30хв. при 0°C . Суміш гасять водним розчином (25мл) 0,5% NH_3 і 0,1% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. Розчин екстрагують AcOEt і органічний розчин двічі промивають насиченим водн. розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушать і упарюють, і одержують 13b (96мг, 62%) без якого-небудь додаткового очищення у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

ІЧ (плівка) ν 3200 1714 (s, C=O), 1637 (m, C=C), 1089 (m, C-O).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 3,45 (с, 3H, Me), 5,36 (с, 2H, CH_2), 6,46 (д, J 8,1, 1H, H6), 6,99 (д, J 8,1, 1H, H7), 7,40 (дд, J 8,1 і 4,8, 1H, H3), 7,81 (дд, J 8,1 і 1,8, 1H, H4), 8,59 (дд, J 4,8 і 1,8, 1H, H2).

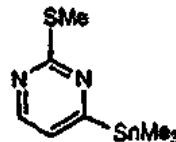
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50МГц) δ 54,5 (с, C5), 57,1 (кв., Me), 78,3 (т, CH_2), 99,6 (д, C6), 120,3 (д, C3), 125,5 (с, C4a), 128,6 (д, C4), 129,8 (д, C7), 136,5 (с, C5a), 144,9 (д, C2), 146,0 (с, C9), 146,3 (с, C10a).

МС (CI, NH_3) m/z 357 (M+2, 5), 356 (M+1, 30), 230 (100),

МС вис.розр., m/z для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{IN}_3\text{O}_2$ обчислене 354,9820; знайдене 354,9823.

Приклад 20

2-Метансульфаніл-4-триметилстанілпіримідин (15)



До розчину 4-йод-2-метансульфенілпіримідину (800мг, 3,2ммоль), гескаметилдіолова (1мл, 4,8ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45мг, 0,31ммоль) і PPh_3 (90мг, 0,62ммоль) в ТГФ (10мл) додають краплями TBAF (5мл 1М розчину в ТГФ). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок очищують колонковою хроматографією на нейтральному оксиді алюмінію. Елюювання сумішшю гексану і AcOEt (99/1) дає 15 (585мг, 65%) у вигляді безбарвного масла.

ІЧ (плівка) ν 1539 (m, ON), 1402 (m), 1306 (m), 1196 (m).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 0,34 (с, 9H, 3Me), 2,54 (с, 3H, Me), 7,08 (д, J 4,5, 1H, H5), 8,26 (д, 14,5, 1H, H6).

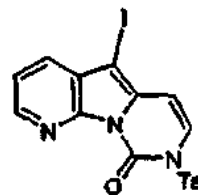
^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75МГц) δ -9,5 (кв., Me), 14,0 (кв., Me), 124,5 (д, C5), 153,6 (д, C6), 171,4 (с, C2).

МС (EI) m/z 291 ($^{120}\text{SnM}^+$, 50), 276 ($^{120}\text{SnM-Me}$, 100).

МС вис.розр., m/z для $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}^{120}\text{Sn}$ обчислене 290,9977; знайдене 290,9973.

Приклад 21

8,9-Дигідро-5-йод-8-(4-метилфенілсульфоніл)піридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он (17)



До охолодженого (0°C) розчину 11a (200мг, 0,59ммоль) в CH_2Cl_2 (20мл) додають порціями NIS (133мг, 0,59ммоль), і суміш перемішують протягом 30хв. при вказаній температурі. Суміш розбавляють CH_2Cl_2 (50мл) і двічі промивають водою. Органічний шар сушать і упарюють, і одержують 17 (218мг, 80%) без якого-небудь додаткового очищення у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

ІЧ (плівка) ν 1735 (s, C=O), 1636 (s, NCO), 1395 (m, C-N), 1368 (s, SO_2), 1175 (m), 1075 (m).

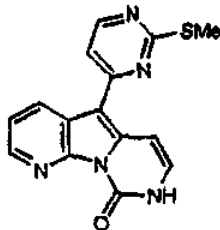
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 2,38 (с, 3H, Me), 6,43 (д, J 8,3, 1H, H6), 7,30 (м, 3H, H3, H31 і H5'), 7,68 (дд, J 8,1 і 1,5, 1H, H4), 7,72 (д, J 8,3, 1H, H7), 8,04 (д, J 8,4, 2H, H2' і H6'), 8,49 (дд, J 4,8 і 1,5, 1H, H2).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75МГц) δ 21,7 (кв., Me), 56,9 (с, C5), 100,0 (д, C6), 120,7 (д, C3), 123,8 (с, C4'), 125,3 (д, C4), 125,7 (с, C4a), 129,0 (д, C7), 129,5 (с,

C1'), 129,6 (д, C3' і C5', 129,7 (д, C2' і C6'), 133,3 (с, C5a), 135,0 (с, C10a), 145,5 (д, C2), 146,1 (с, C9).)

МС (EI) m/z 466 (M+1, 8), 465 (M⁺, 36), 310 (M-Ts, 100),

МС вис.розр., m/z, для C₁₇H₁₂IN₃O₃S обчисле-



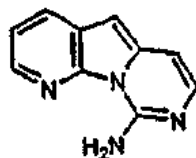
Розчин 17 (50мг, 0,11ммоль), 2-метансульфаніл-4-триметилстанілпіримідину (93мг, 0,32ммоль), Pd₂(dba)₃ (11мг, 0,011ммоль), PPh₃ (6мг, 0,022ммоль), LiCl (14мг, 0,32ммоль) і CuI (4мг, 0,011ммоль) в діоксані (2мл) кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 5 годин. Розчинник випаровують і сирий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією. Елюювання сумішшю CH₂Cl₂, MeOH і водн. розчину NH₃ (4/4/2) дає 18 (4мг, 12%).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 2,60 (3H, s, MeS), 7,20 (1H, d, J 6,3, H7), 7,42 (1H, dd, J 7,5 і 4,2, H3), 7,45 (1H, d, J 5,7, H5'), 7,70 (1H, d, J 6,3, H6), 8,22 (1H, d, J 4,2, H2), 8,39 (1H, d, J 5,7, H6'), 8,73 (1H, d, J 7,5, H4).

МС (APCI) AP- m/z 309 (M⁺, 20), 308 (M-1, 90), 307 (M-2, 100); AP+ m/z 331 (M+Na, 10), 310 (M+1, 20), 309 (M⁺, 25).

Приклад 23

9-Амінопіридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (19a)



3 11a

До розчину 11a (500мг, 2,70ммоль) в 2,6-лутидині (40мл) і HMDSA (60мл) додають TMSCl (400мкл, 2,70ммоль), і суміш кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 15год. Додають TMSTf (100мкл, 0,27ммоль) і через суміш барботують NH₃ протягом 15хв. при 0°C. Суміш закривають в стальному автоклаві і гріють при 150°C протягом 8 годин (60ф/д²). Розчинник випаровують і сирий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією. Елюювання сумішшю CH₂Cl₂ і MeOH (98/2) дає 19a (150мг, 30%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

3 23a

До розчину 23a (20мг, 0,06ммоль) в рідкому NH₃ (8мл) при -78°C невеликими порціями додають Na доти, поки синій колір не буде зберігатися протягом 10хв. Додають порціями NH₄C1 доти, поки синій колір не зникне, і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі доти, поки не випариться розчинник. Твердий залишок розчиняють у воді і екстрагують CH₂Cl₂. Органічний розчин

но 464,9646; знайдене 464,9649.

Приклад 22

8,9-Дигідро-5-(2-метансульфанілтримідин-4-іл)піридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин-9-он (18)

сушать і упарюють, і одержують 19a (4мг, 38%) у вигляді жовтої твердої речовини

Т.пл. 214-215°C (різн.), (CH₂Cl₂/гексан).

ІЧ (KBr) ν 3452 (m, NH), 3304 (m, NH), 1654 (m, C=C), 1618 (m, C=C), 1570 (m, C=M), 1403 (m, C-N).

¹H-ЯМР (DMSO-d₆, 300МГц) δ 6,49 (с, 1H, H5), 6,72 (д, J 6,6, 1P, H6), 6,80 (ушир., 1H, NH), 7,30 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,42 (дд, J 7,8 і 4,6, 1H, H3), 8,14 (дд, J 7,8 і 1,5, 1H, H4), 8,33 (дд, J 4,6 і 1,5, 1H, H2), 8,60 (ушир., 1H, NH).

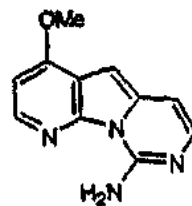
¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 75МГц) δ 88,8 (д, C5), 101,0 (д, C6), 119,6 (д, C3), 122,9 (с, C4a), 127,5 (д, C4), 136,8 (с, C5a), 138,9 (д, C2), 139,4 (д, C7), 141,8 (с, C10a), 148,8 (с, C9).

МС (EI) m/z 185 (M+1, 15), 184 (M⁺, 100), 183 (M-1, 7).

МС вис.розр., m/z, для C₁₀H₈N₄ обчислене 184,0749; знайдене 184,0747.

Приклад 24

9-Аміно-4-метокситридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (19b)



3 11b

Слідуючи тому ж способу, що і для 19a, змішують 11b (60мг, 0,27ммоль), HMDS A (30мл), 2,6-лутидин (15мл) і TMSCl (36мкл, 0,27ммоль). Час реакції 15 годин. Додають TMSTf (12мкл, 0,06ммоль) і через суміш барботують NH₃ протягом 15хв. при 0°C.

Час реакції в стальному автоклаві 8 годин, нагрівання при 150°C (60ф/д²). Розчинник випаровують і сирий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією. Елюювання сумішшю CH₂Cl₂ і MeOH (99/1) дає 19b (13мг, 22%), і елюювання сумішшю CH₂Cl₂ і MeOH (95/5) дає 11b (9мг, 15%).

3 23b

До розчину 23b (200мг, 0,54ммоль) в ТГФ (25мл) при 0°C краплями додають заздалегідь одержаний зелений розчин Na в нафталіні в ТГФ (1,43мл, 0,54ммоль). Розчин перемішують протягом 20хв. при кімнатній температурі, додають краплями Na в нафталіні в ТГФ (7,2мл, 2,70ммоль) і суміш перемішують протягом 15хв. Розчинник видаляють і сирий залишок розчиняють в AcOEt. Органічний розчин три рази екстрагують 4н HCl. Водні шари об'єднують, підлугуюють NaHCO₃ і екстрагують CH₂Cl₂. Органічний розчин сушать і упарюють, і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією. Елюювання сумішшю CH₂Cl₂ і MeOH (95/5) дає 19b (27мг, 23%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃+CD₃OD, 300МГц) δ 4,01 (с, 3H, Me), 6,45 (с, 1H, H5), 6,61 (д, J 6,6, 1H, H6), 6,75 (д,

J 5,6, 1H, H3), 7,14 (д, J 6,6, 1H, H7), 8,18 (д, J 5,6, 1H, H2).

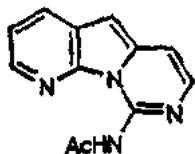
¹³C-ЯМР (CDCl₃+CD₃OD, 75МГц) δ 55,6 (кв., Me), 87,5 (д, C5), 100,6 (д, C6), 102,2 (д, C3), 114,3 (с, C4a), 134,4 (с, C5a), 136,0 (д, C2), 141,7 (д, C7), 142,8 (с, C 10a), 149,0 (с, C9), 158,8 (с, C4).

МС (EI) m/z 215 (M+1, 7), 214 (M⁺, 36), 213 (M-1, 6), 199 (M-Me, 36), 57 (100).

(ES⁺) m/z 216 (M+2, 20), 215 (M+1, 100).

Приклад 25

9-Ацетиламінопіридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин



До розчину 19a (250мг, 1,36ммоль) в ТГФ (20мл) додають оцтовий ангідрид (200мкл, 2,04ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Розчинник видаляють і залишок розчиняють в CH₂Cl₂. Розчин промивають насиченим водн. розчином NaHCO₃. Органічний шар сушать і упарюють. Сирий залишок очищають колонковою флеш-хроматографією. Елюювання сумішшю CH₂Cl₂ і MeOH (99/1) дає 9-ацетиламіношогаридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (225мг, 75%) у вигляді коричнювато-жовтої твердої речовини.

Т.пл. 160-161°C (CH₂Cl₂/гексан).

ІЧ (KBr) ν 3150 (м, NH), 1708 (с, C=O), 1626 (м, NCO), 1574 (м, C=N), 1372 (м, ON), 1269 (м).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 2,63 (с, 3H, Me), 6,53 (с, 1H, H5), 6,97 (д, J 6,6, 1H, H6), 7,41 (дд, J 8,0 і 4,8, 1H, H3), 7,51 (д, J 6,6, 1H, H7), 8,10 (дд, J 8,0 і 1,5, 1H, H4), 8,41 (дд, J 4,8 і 1,5, 1H, H2).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75МГц) δ 26,2 (кв., Me), 90,5 (д, C5), 107,2 (д, C6), 119,6 (д, C3), 122,8 (с, C4a), 128,4 (д, C4), 136,0 (с, C5a), 136,5 (д, C2), 139,6 (д, C7), 141,3 (с, C10a), 142,3 (с, C9), 170,0 (с, CO).

МС (EI) m/z 227 (M+1, 3), 226 (M⁺, 18), 184 (M-Ac, 100).

МС вис.розр., m/z, для C₁₂H₁₀N₄O обчислено 226,0855; знайдено 226,0852.

Елементи, аналіз: для C₁₂H₁₀N₄O обчислено: C (63,71), H (4,46), N (24,77); знайдено: C (63,65), H (4,59), N (24,80).

Приклад 26

9-Ацетиламіно-4-метоксипіридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин



До розчину 19b (16мг, 0,08ммоль) в ТГФ (2мл) додають оцтовий ангідрид (10мкл, 0,05ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин. Розчинник видаляють і залишок

розчиняють в CH₂Cl₂. Розчин промивають насиченим водн. розчином NaHCO₃. Органічний шар сушать і упарюють. 9-Ацетиламіно-4-метоксипіридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (17мг, 95%) одержують без якого-небудь додаткового очищення.

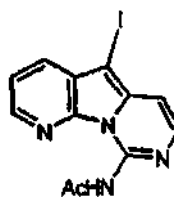
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 2,60 (с, 3H, Me), 4,07 (с, 3H, Me), 6,60 (с, 1H, H5), 6,82 (д, J 5,7, 1H, H3), 6,96 (д, J 6,6, 1H, H6), 7,47 (д, J 6,6, 1H, H7), 8,29 (д, J 5,7, 1H, H2).

¹³C-ЯМР (DMCO-d₆, 75МГц) 26,3 (кв., Me), 55,8 (кв., Me), 88,1 (д, C5), 100,7 (д, C6), 107,7 (д, C3), 114,1 (с, C4a), 134,5 (с, C5a), 135,9 (д, C2), 142,1 (д, C7), 159,5 (с, C4), 170,1 (с, CO).

МС (ES) m/z 258 (M+2, 30), 257 (M+1, 100).

Приклад 27

9-Ацетиламіно-5-йодпіридо[3,2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (20a)



До охолодженого (0°C) розчину 9-ацетиламінопіридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідину (100мг, 0,44ммоль) в CH₂Cl₂ (20мл) додають порціями NIS (100мг, 0,44ммоль). Суміш перемішують протягом 15хв. Розчин розбавляють CH₂Cl₂ (50мл) і двічі промивають водою. Органічний шар сушать і упарюють, і одержують 20a (142мг, 93%) у вигляді коричнювато-жовтої речовини.

Т.пл. 163-164°C (різн.), (CH₂Cl₂/гексан).

ІЧ (KBr) ν 3050 (м, NH), 1694 (м, C=O), 1573 (м, C=N), 1372 (м, C-N), 1307 (м).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δ 2,63 (с, 3H, Me), 6,94 (д, J 6,4, 1H, H6), 7,47 (дд, J 8,2 і 4,8, 1H, H3), 7,61 (д, J 6,4, 1H, H7), 7,93 (дд, J 8,2 і 1,6, 1H, H4), 8,40 (дд, J 4,8 і 1,6, 1H, H2).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 75МГц) δ 26,4 (кв., Me), 46,7 (с, C5), 107,0 (д, C6), 120,6 (д, C3), 125,2 (с, C4a), 128,8 (д, C4), 136,9 (с, C5a), 138,6 (д, C7), 140,9 (д, C2), 141,5 (с, C 10a), 142,7 (с, C9), 170,2 (с, CO).

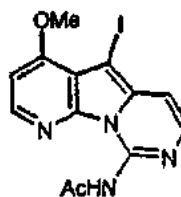
МС (EI) m/z 353 (M+1, 3), 352 (M⁺, 22), 310 (M-Ac, 100).

МС вис.розр., m/z, для C₁₂H₉IN₄O обчислено 351,9821; знайдено 351,9821.

Елементи, аналіз: для C₁₂H₉IN₄O обчислено: C (40,93), H (2,58), N (15,91); знайдено: C (40,91), H (2,64), N (15,79).

Приклад 28

9-Ацетиламіно-5-йод-4-метоксипіридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (20b)



До охолодженого (0°C) розчину 9-

ацетиламіно-4-метоксипіrido[3',2':4,5]-піроло[1,2-с]піримідину (20мг, 0,078ммоль) в CH_2Cl_2 (15мл) додають порціями NIS (18мг, 0,078ммоль). Суміш перемішують протягом 15хв. Розчин розбавляють CH_2Cl_2 (50мл) і двічі промивають водою. Органічний шар сушать і упарюють, і одержують 20b (27мг, 93%).

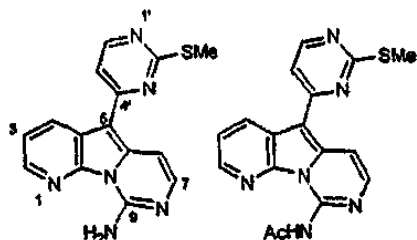
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 2,61 (с, 3H, Me), 4,08 (с, 3H, Me), 6,84 (д, J 5,7, 1H, H3), 6,97 (д, J 6,6, 1H, H6), 7,57 (д, J 6,6, 1H, H7), 8,31 (д, J 5,7, 1H, H2).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75МГц) δ 26,3 (кв., Me), 55,8 (кв., Me), 101,2 (д, C6), 107,7 (д, C3), 114,1 (с, C4a), 133,5 (с, C5a), 137,7 (д, C2), 142,5 (д, C7), 142,6 (с, C10a), 151,8 (с, C9), 170,4 (с, C4), 176,8 (с, CO).

МС (ES+) m/z 384 (M+2, 15), 383 (M+1, 100), 192 (M+2⁺, 50), 191 (M+1⁺, 22).

Приклад 29

9-Аміно-5-(2-метансульфенілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (21) і 9-ацетиламіно-5-(2-метансульфенілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин



Розчин 20a (130мг, 0,37ммоль), 2-метансульфеніл-4-триметилстанілпіримідину (93мг, 1,10ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (76мг, 0,07ммоль), PPh_3 (39мг, 0,15ммоль), LiCl (47мг, 1,10ммоль) і CuI (14мг, 0,07ммоль) в діоксані (10мл) кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 1,5 годин. Органічний розчинник видаляють і одержане масло розчиняють в CH_2Cl_2 . Органічний розчин екстрагують чотири рази 4н HCl і водний розчин підлугуюють твердим Na_2CO_3 . Водний розчин екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний шар упарюють і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією. Елювання сумішшю CH_2Cl_2 і MeOH (99/1) дає 9-ацетиламіно-5-(2-метансульфенілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (21мг, 16%) у вигляді жовтої твердої речовини і сумішшю CH_2Cl_2 і MeOH (95/5) дає 21 (30мг, 26%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Розчин 9-ацетиламіно-5-(2-метансульфенілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідину (15мг, 0,043ммоль) в 5н HCl/MeOH (5мл) кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 1 години. Розчинник видаляють і залишок розчиняють в насиченому водн. розчині Na_2CO_3 . Розчин екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний розчинник випаровують і одержують 21 (12мг, 90%).

Коли взаємодію повторюють і проводять обробку HCl/MeOH безпосередньо перед очищенням колонковою флеш-хроматографією, одержують 21 (45%) як єдиний продукт реакції.

9-Аміно-5-(2-метансульфенілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (21)

Т.пл. 223-224°C (CH_2Cl_2 /гексан).

ІЧ (KBr) ν 3390 (m, NH), 1632 (m, OC), 1557 (m, ON), 1517 (m), 1464 (m, C-N), 1265 (m).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 2,68 (с, 3H, Me), 7,33 (д, J 5,4, 1H, H5'), 7,49 (дд, J 8,4 і 4,8, 1H, H3), 7,58 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,68 (д, J 6,6, 1H, H6), 8,40 (дд, J 4,8 і 1,6, 1H, H2), 8,48 (д, J 5,4, 1H, H6'), 8,73 (дд, J 8,4 і 1,6, 1H, H4).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50МГц) δ 14,4 (кв., MeS), 100,3 (с, C5), 102,1 (д, C6), 112,6 (д, C5'), 120,7 (д, C3), 122,0 (с, C4a), 128,6 (д, C4), 138,7 (с, C5a), 140,3 (д, C2), 142,1 (с, C10a), 143,4 (д, C7), 149,8 (с, C9), 156,5 (д, C6'), 161,2 (с, C4'), 172,3 (с, C2').

МС (EI) m/z 309 (M+1, 7), 308 (M⁺, 33).

МС вис.розр., m/z для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{S}$ обчислене 308,0844; знайдене 308,0839.

УФ (MeOH) λ 217 (16,324), 252 (21,415), 400 (11,692).

9-Ацетиламіно-5-(2-метансульфенілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин.

Т.пл. 160-162°C (CH_2Cl_2 /гексан).

ІЧ (KBr) ν 1704 (s, C=O), 1620 (m, C=C), 1556 (m), 1536 (m, C=N), 1517 (m), 1502 (m), 1476 (m, C-N), 1265 (m).

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 2,67 (с, 3H, Me), 2,69 (с, 3H, MeS), 7,36 (д, J 5,2, 1H, H5'), 7,58 (дд, J 8,2 і 4,8, 1H, H3), 7,83 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,93 (д, J 6,6, 1H, H6), 8,52 (дд, J 4,8 і 1,4, 1H, H2), 8,54 (д, J 5,2, 1H, H6'), 8,77 (дд, J 8,2 і 1,4, 1H, H4).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75МГц) δ 14,4 (кв., MeS), 26,4 (кв., Me), 104,5 (с, C5), 107,4 (д, C6), 113,0 (д, C5'), 121,1 (д, C3), 121,6 (с, C4a), 129,5 (д, C4), 137,7 (с, C5a), 141,0 (д, C2), 141,1 (д, C7), 142,5 (с, C10a), 143,3 (с, C9), 156,8 (д, C6'), 160,7 (с, C4'), 170,2 (с, C2), 172,7 (с, CO).

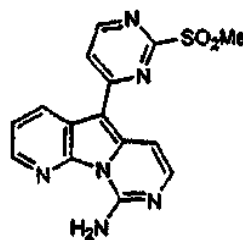
МС (EI) m/z 351 (M+1, 3), 350 (M⁺, 33), 308 (M-As, 100).

МС вис.розр., m/z для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{OS}$ обчислене 350,0949; знайдене 350,0940.

УФ (MeOH) λ 255 (25,480), 400 (17,710).

Приклад 30

9-Аміно-5-(2-метансульфенілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин



До охолодженого (0°C) розчину 21 (20мг, 0,07ммоль) в CH_2Cl_2 (5мл) додають м-CPBA (32мг, 0,13ммоль). Суміш перемішують протягом 30хв. Додають насичений водн. розчин $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1мл) і суміш підлугуюють насиченим водн. розчином Na_2CO_3 . Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують CH_2Cl_2 . Органічні розчини об'єднують, сушать і упарюють, і одержують 9-аміно-5-(2-метансульфенілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (20мг, 90%).

ІЧ (KBr) ν 3388 (m, NH), 1635 (m, C=C), 1569

(m), 1519 (m, C=N), 1467 (m), 1267 (s, S=O).

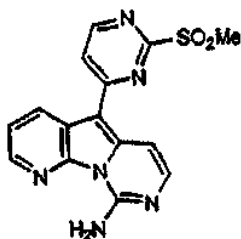
¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 3,03 (с, 3H, Me), 7,53 (дд, J 8,2 і 4,8, 1H, H3), 7,63-7,78 (м, 3H, H7, H6 і H5'), 8,42 (дд, J 4,8 і 1,4, 1H, H2), 8,73 (д, J 5,4, 1H, H6'), 8,84 (дд, J 8,2 і 1,4, 1H, H4).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 40,3 (кв., Me), 99,5 (с, C5), 102,2 (д, C6), 116,5 (д, C5'), 121,3 (д, C3), 121,9 (с, C4a), 129,1 (д, C4), 140,0 (с, C5a), 140,8 (д, C2), 143,8 (с, C10a), 144,6 (д, C7), 150,0 (с, C9), 157,3 (д, C6'), 162,6 (с, C4'), 163,5 (с, C2').

МС (EI) m/z 324 (M⁺, 47), 261 (M-SOMe, 100); (ES⁺) m/z 326 (M+2,20), 325 (M+1, 100).

Приклад 31

9-Аміно-5-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин



Спосіб А

До розчину 9-аміно-5-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідину (50мг, 0,16ммоль) в CH₂Cl₂ (15мл) при кімнатній температурі додають м-CPBA (88мг, 0,36ммоль). Суміш перемішують протягом 2 години. Додають насичений водн. розчин Na₂S₂O₃ (1мл) і суміш підлюговують насиченим водн. розчином Na₂CO₃. Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують CH₂Cl₂. Органічні розчини об'єднують і упарюють, і одержують 9-аміно-5-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (50мг, 91%) у вигляді світло-оранжевої твердої речовини.

Спосіб В

До розчину 21 (200мг, 0,65ммоль) в CH₂Cl₂ (50мл) додають м-CPBA (320мг, 1,30ммоль). Суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Додають насичений водн. розчин Na₂S₂O₃ (5мл) і суміш підлюговують насиченим водн. розчином Na₂CO₃. Органічний шар відділяють і водний шар екстрагують CH₂Cl₂. Органічні розчини об'єднують, сушать і упарюють, і одержують 9-аміно-5-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]тримідин (201мг, 91%).

Т.пл. 118-189°C(CH₂Cl₂/гексан).

ІЧ (плівка) ν 3340 (m, NH), 1569 (m, C=C), 1517 (m), 1462 (m), 1262 (s, S=O₂).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 300МГц) δ 3,41 (с, 3H, Me), 7,56 (дд, J 8,1 і 4,8, 1H, H3), 7,69 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,78 (д, J 5,7, 1H, H5'), 7,80 (д, J 6,6, 1H, H6), 8,44 (дд, J 4,8 і 1,5, 1H, H2), 8,75 (д, J 5,7, 1H, H6'), 8,84 (дд, J 8,1 і 1,5, 1H, H4).

¹³C-ЯМР (DMCO-d⁶, 50МГц) δ 39,8 (кв., Me), 97,4 (с, C5), 101,0 (д, C6), 118,4 (д, C51), 121,0 (с, C4a), 121,2 (д, C3), 128,6 (д, C4), 130,3 (с, C5a), 140,5 (д, C2), 143,3 (с, C10a), 146,8 (д, C7), 149,9 (с, C9), 157,5 (д, C61), 161,5 (с, C4'), 165,2 (с, C2').

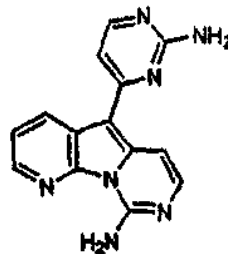
МС (CI, NH₃) m/z 342 (M+2, 6), 341 (M+1, 20),

340 (M⁺, 100), 309 (M-O₂, 5), 263 (M-SO₂Me, 25).

МС вис.розр., m/z, для C₁₅H₁₂N₃O₂S обчислене 340,0742; знайдене 340,0740.

Приклад 32

9-Аміно-5-(2-амінопіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (5а)



Спосіб А

Розчин 9-аміно-5-(2-метансульфонілпіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідину (25мг, 0,04ммоль) в діоксані (3мл) і 23% водн. розчин NH₃ (5мл) нагрівають в запаяній пробірці при 80°C протягом 6 годин. Суміш охолоджують і розчинник видаляють. Залишок розчиняють в насиченому водн. розчині Na₂CO₃ і розчин декілька разів екстрагують CH₂Cl₂. Органічні шари сушать і упарюють. Сиру речовину очищують колонковою флеш-хроматографією. Елювання сумішшю CH₂Cl₂ і MeOH (97/3) дає 5а (18мг, 90%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Спосіб В

Розчин 20а (120мг, 0,36ммоль), 27 (200мг, 0,72ммоль), Pd₂(dba)₃ (75мг, 0,06ммоль), PPh₃ (35мг, 0,14ммоль), LiCl (42мг, 1,10ммоль) і CuI (12мг, 0,06ммоль) в діоксані (4мл) кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 1,5 годин. Органічний розчинник видаляють і одержане масло розчиняють і кип'ятять із зворотнім холодильником в HCl/MeOH протягом 1 години. Розчинник випаровують і залишок розчиняють в CH₂Cl₂. Органічний розчин екстрагують чотири рази 4н HCl і водний розчин підлюговують твердим Na₂CO₃. Водний розчин екстрагують CH₂Cl₂. Після випаровування розчинника суміш очищують колонковою флеш-хроматографією. Елювання сумішшю CH₂Cl₂ і MeOH (95/5) дає 5а (50мг, 54%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Т.пл. 160-162°C (CH₂Cl₂/гексан).

ІЧ (плівка) ν 3332 (m, NH), 1632 (m, C=C), 1574 (m, C=N), 1454 (m, C-N), 1262 (m).

¹H-NMR (DMCO-d⁶, 500МГц) δ 6,63 (ушир., 2H, 2'NH₂), 7,12 (д, J 5,5, 1H, H5'), 7,64 (д, J 8,0 і 4,4, 1H, H3), 7,70 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,76 (д, J 6,6, 1H, H6), 8,29 (д, J 5,5, 1H, H6'), 8,51 (дд, J 4A і 1,4, 1H, H2), 8,52 (ушир., 1H, 9NH), 8,99 (дд, J 8,0 і 1,4, 1H, H4), 9,35 (ушир., 1H, 9NH).

¹³C-NMR (DMCO-d⁶, 50МГц) δ 99,5 (с, C5), 101,7 (д, C6), 106,8 (д, C5'), 120,7 (д, C3), 121,6 (с, C4a), 129,1 (д, C4), 138,2 (с, C5a), 140,1 (д, C2), 142,8 (с, C10a), 143,8 (д, C7), 149,7 (с, C9), 158,0 (д, C6'), 161,4 (с, C4'), 163,5 (с, C2').

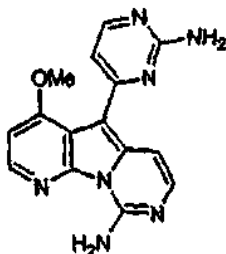
МС (ES⁺) m/z 279 (M+2, 20), 278 (M+1, 100), 277 (M⁺, 10).

МС вис.розр., m/z, для C₁₅H₁₁N₇ обчислене 277,1075; знайдене 277,1071.

УФ (MeOH) 225 (36,010), 250 (34,126), 350 (20,942), 400 (26,481).

Приклад 33

9-Аміно-5-(2-амінопіримідин-4-іл)піrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (5b)



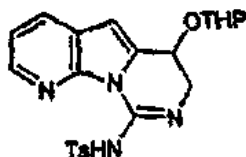
Слідують тому ж способу, що для 5a (спосіб В). Суміш 20b (26мг, 0,07ммоль), 27 (32мг, 0,11ммоль), Pd₂(dba)₃ (15мг, 0,014ммоль), PPh₃ (7мг, 0,028ммоль), LiCl (9мг, 0,21ммоль) і CuI (3мг, 0,014ммоль) в діоксані (3мл) кип'ять із зворотнім холодильником протягом 1 години. Після очищення колонковою флеш-хроматографією одержують 5b (8мг, 38%).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δ 4,03 (с, 3H, Me), 6,90 (д, J 5,4, 1H, H3), 7,08 (д, J 5,4, 1H, H6), 7,50 (д, J 5,4, 1H, H7), 7,54 (д, J 5,0, 1H, H5), 8,28 (д, J 5,4, 1H, H2), 8,47 (д, J 5,0, 1H, H6').

МС (ES+) m/z 308 (M+1, 100), 307 (M⁺, 20).

Приклад 34

9-Тозиламино-6-тетрагідропіраноксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (22a)



Розчин 9a (235мг, 0,88ммоль) і DIPEA (505мкл, 1,98ммоль) в CH₂Cl₂ (20мл) поступово додають до розчину TsNCCl₂ (250мг, 0,99ммоль) в CH₂Cl₂ (20мл). Розчин перемішують протягом 30хв. і промивають водою. Органічний розчин сушать, фільтрують і упарюють, і одержують сирий продукт реакції, який очищають колонковою флеш-хроматографією. Елюювання сумішшю DCM і MeOH (99/1) дає 22a (235мг, 60%) у вигляді світло-оранжевої твердої речовини.

ІЧ (плівка) ν 3312 (м, NH), 1639 (с, N=C), 1472 (м, C-N), 1277 (м, CO).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δ 1,40-1,80 (м, 6H, H3', H4' і H5'), 2,38 (с, 3H, Me), 3,45-4,00 (м, 4H, H7 і H6'), 4,65 і 4,95 (ушир.т, 1H, H2'), 5,02 і 5,05 (ушир.т, 1H, H6), 6,59 і 6,61 (с, 1H, H5), 7,20 і 7,21 (дд, J 7,8 і 4,8, 1H, H3), 7,27 (д, J 8,4, 2H, Ts), 7,84 і 7,85 (дд, J 7,8 і 1,5, 1H, H4), 8,12 (д, J 8/4, 2H, Ts), 8,40 (ушир., 1H, NH), 8,50 і 8,52 (дд, J 4,8 і 1,5, 1H, H2).

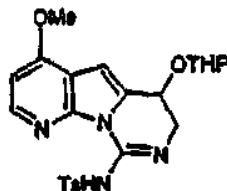
¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50МГц) δ 18,7 і 19,1 (т, C4'), 21,5 (кв, Ts), 25,2 і 25,3 (т, C5'), 29,9 і 30,3 (т, C3'), 43,1 і 44,7 (т, C6'), 62,2 і 62,5' (т, C7), 62,6 і 63,8 (д, C6), 95,7 і 96,8 (д, C2'), 104,1 і 105,5 (д, C5), 119,2

(д, C3), 121,5 (с, C4a), 126,4 (д, Ts), 129,2 (д, Ts), 129,2 (д, C4), 131,9 і 134,7 (с, C5a), 140,0 і 142,5 (с, C10a), 145,6 і 145,9 (д, C2), 148,1 (с, C9).

МС (EI) m/z 440 (M⁺, 1), 376 (M-SO₂, 19).

Приклад 35

4-Метокси-9-тозиламино-6-тетрагідропіраноксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (22b)



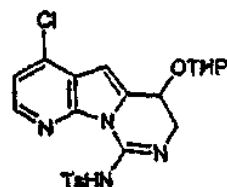
Слідуючи методології для 22a, з 9b (1г, 3,44ммоль), DIPEA (1,9мл, 7,58ммоль) і TsNCCl₂ (952мг, 3,78ммоль) одержують сполуку 22b (1,05г, 65%) у вигляді світло-оранжевої твердої речовини.

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δ 1,40-1,80 (м, 6H, H3', H4' і H5'), 2,38 (с, 3H, Me), 3,45-3,95 (м, 4H, H7 і H6'), 3,97 (с, 3H, Me), 4,62 і 4,95 (ушир.т, 1H, H2'), 5,01 (м, 1H, H6), 6,69 (м, 1H, H3 і H5), 7,26 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,10 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,41 і 8,42 (д, J 5,8, 1H, H2).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50МГц) δ 18,5 і 19,3 (т, C4'), 21,6 (кв., Ts), 25,2 і 25,3 (т, C5'), 30,0 і 30,2 (т, C3'), 43,3 і 44,9 (т, C6'), 55,6 (кв., Me), 61,9 і 62,3 (т, C7), 62,7 і 63,5 (д, C6), 95,5 і 96,4 (д, C2'), 101,3 (д, C3), 101,5 і 102,9 (д, C5), 126,2 (с, C4a), 126,5 (д, Ts), 129,2 (д, Ts), 129,3 і 129,5 (с, C5a), 132,2 (с, Ts), 142,5 (с, C10a), 147,6 і 147,9 (д, C2), 159,7 (с, C9).

Приклад 36

4-Хлор-9-тозиламино-6-тетрагідропіраноксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (22b)



Слідуючи методології для 22a, з 9c (175мг, 0,59ммоль), DIPEA (225мкл, 1,30ммоль) і TsNCCl₂ (164мг, 0,65ммоль) одержують сполуку 22c (165мг, 60%).

ІЧ (плівка) ν 3309 (м, NH), 1634 (с, N=C), 1471 (м, C-N), 1358 (м, SO₂), 1280 (м, CO).

¹H-ЯМР (CDCl₃, 200МГц) δ 1,40-1,80 (м, 6H, H3', H4' і H5'), 2,38 (с, 3H, Me), 3,45-3,95 (м, 4H, H7 і H6'), 4,65 і 4,95 (м, 1H, H2'), 5,01 (м, 1H, H6), 6,71 і 6,72 (с, 1H, H5), 7,24 і 7,25 (д, J 5,4, 1H, H3), 7,27 (д, J 8,0, 2H, Ts), 8,10 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,39 і 8,41 (д, J 4,8, 1H, H2) 8,48 (ушир., 1H, NH).

¹³C-ЯМР (CDCl₃, 50МГц) δ 18,8 і 19,1 (т, C4'), 21,6 (кв, Ts), 25,2 і 25,3 (т, C5'), 30,0 і 30,3 (т, C3'), 43,1 і 44,7 (т, C6'), 62,5 і 62,6 (т, C7), 63,3 і 63,6 (д, C6), 95,8 і 96,8 (д, C2'), 101,9 і 103,2 (д, C5), 119,3 (д, C3), 127,3 (с, C4a), 126,4 (д, Ts), 129,2 (д, Ts), 132,2 (с, Ts), 135,5 і 136,4 (с, C5a), 139,8 (с, Ts), 142,6 (с, C10a), 145,8 і 146,2 (д, C2), 147,9 і 148,1

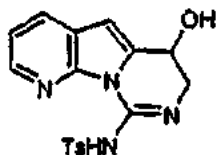
(с, C9).

МС (EI) m/z 475 (M^+ , 1), 410 ($M-SO_2$, 20).

Приклад 37

9-Тозиламіно-6-

гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин



Розчиняють 22а (210мг, 0,48ммоль) в CH_2Cl_2 (25мл), додають 4н соляну кислоту (25мл), і суміш енергійно перемішують протягом 20хв. Розчин підлугуюють і відділяють органічний розчин. Водний шар двічі екстрагують CH_2Cl_2 . Органічні розчини об'єднують і упарюють, і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією. Елювання сумішшю і MeOH (95/5) дає 9-тозиламіно-6-гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (160мг, 95%) у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

1H -ЯМР (плівка) ν 3315 (m, NH), 1624 (s, C=N), 1473 (s, N-C), 1276 (m, SO_2), 1135 (m, CO).

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 300МГц) δ 2,35 (с, 3H, Me), 3,50 (м, 1H, H7), 3,75 (м, 1H, H7), 5,04 (ушир., 1H, H6), 6,55 (с, 1H, H5), 7,00 (дд, J 7,8 і 4,8, 1H, H3), 7,24 (д, J 8,4, 2H, Ts), 7,71 (дд, J 7,8 і 1,5, 1H, H4), 8,03 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,27 (дд, J 4,8 і 1,5, 1H, H2), 8,42 (ушир., 1H, NH).

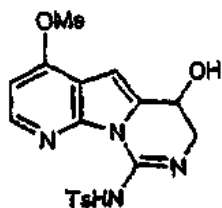
^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, 75МГц) δ 21,5 (кв., Me), 45,8 (т, C7), 60,4 (д, C6), 101,7 (д, C5), 103,7 (д, C3), 119,1 (д, C4), 122,2 (с, C4a), 126,5 (д, Ts), 129,2 (д, Ts), 129,4 (д, C4), 136,7 (с, C5a), 139,6 (с, Ts), 142,7 (с, C 10a), 144,9 (д, C2), 147,5 (с, Ts), 148,5 (с, C9).

МС (EI) m/z 357 ($M+1$, 1), 356 (M^+ , 3), 338 ($M-H_2O$, 2), 292 ($M-SO_2$, 18).

Приклад 38

4-Метокси-9-тозиламіно-6-

гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин



Слідуючи методології одержання попередньої сполуки, з 22b (1,05г, 2,23ммоль) одержують сполуку 4-метокси-9-тозиламіно-6-гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (819мг, 95%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

1H -ЯМР (плівка) ν 3317 (m, NH), 1627 (s, C=N), 1475 (s, N-C), 1293 (m, SO_2), 1139 (m, CO).

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц) δ 2,35 (с, 3H, Me), 3,50 (м, 1H, H7), 3,75 (м, 1H, H7), 3,85 (с, 3H, Me), 5,02 (ушир., 1H, H6), 6,43 (д, J 5,4, 1H, H3), 6,52 (с, 1H, H5), 7,24 (д, J 8,0, 2H, Ts), 8,04 (д, J 8,0, 2H, Ts), 8,09 (д, J 5,4, 1H, H2), 8,41 (ушир., 1H, NH).

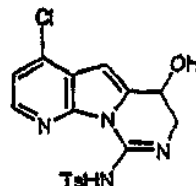
^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, 50МГц) δ 21,5 (кв., Me), 45,9

(т, C7), 55,6 (кв., Me), 60,1 (д, C6), 100,8 (д, C3), 101,4 (д, C5), 112,1 (с, C4a), 126,5 (д, Ts), 129,3 (д, Ts), 134,3 (с, C5a), 139,6 (с, Ts), 142,7 (с, C10a), 146,7 (д, C2), 148,6 (с, C9), 159,6 (с, C4).

Приклад 39

4-Хлор-9-тозиламіно-6-

гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин



Слідуючи способу одержання попередньої сполуки, з 22с (50мг, 0,11ммоль) одержують сполуку 4-хлор-9-тозиламіно-6-гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (37мг, 90%).

1H -ЯМР (плівка) ν 3316 (m, NH), 1632 (s, C=N), 1472 (s, N-C), 1277 (m, SO_2), 1082 (m, CO).

1H -ЯМР ($CDCl_3$, 200МГц) δ 2,35 (с, 3H, Me), 3,56 (ушир.д, J 13,6, 1H, H7), 3,80 (дт, J 13,6 і 2,6, 1H, H7), 4,80 (ушир., 1H, OH), 5,10 (ушир., 1H, H6), 6,61 (с, 1H, H5), 7,04 (д, J 5,0, 1H, H3), 7,24 (д, J 8,2, 2H, Ts), 8,03 (д, J 8,2, 2H, Ts), 8,16 (д, J 5,0, 1H, H2), 8,46 (ушир., 1H, NH).

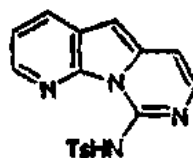
^{13}C -ЯМР ($CDCl_3$, 50МГц) δ 21,6 (кв., Me), 45,7 (т, C7), 60,4 (д, C6), 101,5 (д, C5), 119,2 (д, C3), 121,4 (с, C4a), 126,5 (д, Ts), 129,3 (д, Ts), 131,0 (с, Ts), 136,5 (с, C5a), 137,4 (с, Ts), 142,8 (с, C 10a), 145,2 (д, C2), 148,3 (с, C9).

МС (EI) m/z 392 ($^{37}C1M^+$, 2), 390 ($^{35}C1M^+$, 6), 328 ($^{35}C1M-SO_2$, 10), 326 ($^{35}C1M-SO_2$, 31).

МС вис.розр., m/z для $C_{17}H_{15}ClN_4O_5S$ обчислене 390,0553; знайдене 390,0548.

Приклад 40

9-Тозиламінопіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (23а)



9-Тозиламіно-6-гідроксипіrido[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (170мг, 0,48ммоль) і TEA (133мл, 0,96ммоль) розчиняють в CH_2Cl_2 (25мл), додають краплями метансульфонілхлорид (37мл, 0,48ммоль) і суміш перемішують протягом 20хв. Розчин промивають водою і органічні розчини сушать і упарюють. Сиру суміш очищають колонковою флеш-хроматографією. Елювання сумішшю CH_2Cl_2 і MeOH (98/2) дає 23а (124мг, 78%) у вигляді жовтої твердої речовини.

1H -ЯМР (KBr) ν 3266 (m, NH), 1604 (s, C=N), 1399, 1281 (m, SO_2).

1H -ЯМР (CD_3OD , 300МГц) δ 2,35 (с, 3H, Me), 6,69 (с, 1H, H5), 6,73 (д, J 7,8, 1H, H6), 7,04 (д, J 7,8, 1H, H7), 7,31 (д, J 8,4, 2H, Ts), 7,44 (дд, J 8,1 і 5,1, 1H, H3), 7,99 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,15 (д, J 8,1,

¹H, H4), 8,46 (д, J 5,1, 1H, H2).

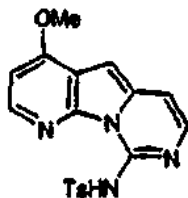
МС (EI) m/z 339 (M+1, 4), 338 (M⁺, 19), 273 (M-SO₂, 100).

МС вис.розр., m/z, для C₁₇H₁₄N₄O₂S обчислене 338,0837; знайдене 338,0841.

Приклад 41

4-Метокси-9-

тозиламінопіридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (23b)



Слідуючи способу для 23а, з 4-метокси-9-тозиламіно-6-гідроксипіридо-[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідину (170мг, 0,48ммоль) одержують сполуку 23b (124мг, 78%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

ІЧ (KBr) ν 3266 (m, NH), 1604 (s, C=N), 1399,1293 (m, SO₂), 1141.

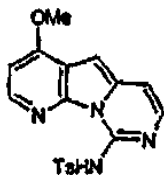
¹H-ЯМР (CD₃OD, 300МГц) δ 2,35 (с, 3H, Me), 4,01 (с, 3H, Me), 6,57 (с, 1H, H5), 6,64 (д, J 7,5, 1H, H6), 6,93 (д, J 6,0, 1H, H3), 6,98 (д, J 7,5, 1H, H7), 7,30 (д, J 8,1, 2H, Ts), 8,00 (д, J 8,1, 2H, Ts), 8,30 (д, J 6,0, 1H, H2).

¹³C-ЯМР (DMSO-d₆, 50МГц) δ 21,0 (кв., Me), 55,9 (кв., Me), 93,0 (д, C5), 101,5 (д, C6), 102,1 (д, C3), 113,9 (с, C4a), 125,9 (д, Ts), 129,3 (д, C2 і Ts), 132,6 (с, C5a), 142,3 (с, C10a), 143,9 (с, C9), 145,1 (д, C7), 158,4 (с, C4).

МС вис.розр., m/z, для C₁₈H₁₆N₄O₅S обчислене 368,0943; знайдене 368,0941.

Приклад 42

4-Хлор-9-тозиламінопіридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (23с)



Слідуючи способу для 23а, з 4-хлор-9-тозиламіно-6-гідроксипіридо-[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідину (165мг, 0,42ммоль) одержують сполуку 23с (104мг, 66%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

ІЧ (KBr) ν 3265 (m, NH), 1602 (s, C=N), 1396, 1281 (m, SO₂), 1141.

¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 50МГц) δ 2,34 (с, 3H, Me), 6,80 (с, 1H, H5), 6,84 (д, J 7,8, 1H, H6), 7,17 (д, J 7,8, 1H, H7), 7,37 (д, J 7,8, 2H, Ts), 7,58 (д, J 4,8, 1H, H3), 8,03 (д, J 7,8, 2H, Ts), 7,845 (д, J 4,8, 1H, H2), 11,20 (ушир., 1H, NH).

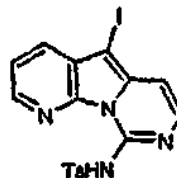
¹³C-ЯМР (DMCO-d₆, 50МГц) δ 21,0 (кв., Me), 93,7 (д, C5), 101,3 (д, C6), 119,9 (д, C3), 122,5 (с, C4a), 125,9 (д, Ts), 126,3 (д, C2), 129,4 (д, Ts), 133,5 (с, C5a), 135,6 (с, Ts), 142,5 (с, C10a), 143,5 (д, C7), 143,8 (с, C9), 145,3 (с, C4).

МС (EI) m/z 374 (³⁷C1M⁺, 5), 372 (³⁵C1M⁺, 12), 309 (³⁷C1M-SO₂, 24), 307 (³⁵C1M-SO₂, 63).

МС вис.розр., m/z, для C₁₇H₁₃ClN₄O₂S обчислене 372,0448; знайдене 372,0444.

Приклад 43

5-Йод-9-тозиламінопіридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (24а)



До розчину 23а (10мг, 0,03ммоль) в CH₂Cl₂ (5мл) при -30°C додають порціями N-йодсукцинімід (7мг, 0,03ммоль) і суміш перемішують протягом 15хв. Розчин промивають водою, і органічні розчини сушать, фільтрують і упарюють, і одержують 24а (14мг, 95%) у вигляді жовтої твердої речовини.

ІЧ (KBr) ν 3264 (m, NH), 1599 (m, N=C), 1393 (m, C-N), 1140.

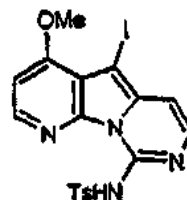
¹H-ЯМР (CD₃OD, 300МГц) δ 2,37 (с, 3H, Me), 6,61 (д, J 7,5, 1H, H6), 7,15 (д, J 7,5, 1H, H7), 7,34 (д, J 8,4, 2H, Ts), 7,46 (дд, J 7,5 і 4,8, 1H, H3), 7,81 (дд, J 7,5 і 1,5, 1H, H4), 8,07 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,46 (дд, J 4,8 і 1,5, 1H, H2).

МС (EI) m/z 464 (M⁺, 13), 399 (M-SO₂, 32), 338 (M-1,1), 309 (M-Ts, 5), 273 (M-SO₂-I, 33), 182 (M-Ts-I, 58).

МС вис.розр., m/z, для C₁₇H₁₃IN₄O₂S обчислене 463,9804; знайдене 463,9799.

Приклад 44

5-Йод-4-метокси-9-тозиламінопіридо [3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (24b)



Слідуючи способу для 24а, з 23b (250мг, 0,68ммоль) одержують сполуку 24b (295мг, 95%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини.

ІЧ (KBr) ν 3259 (m, NH), 1592 (s, C=N), 1293 (m, 802), 1142.

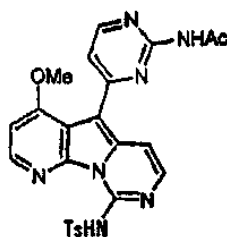
¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 200МГц) δ 2,33 (с, 3H, Me), 3,97 (с, 3H, Me), 6,62 (д, J 7,7, 1H, H6), 7,06 (д, J 5,6, 1H, H3), 7,18 (д, J 7,7, 1H, H7), 7,35 (д, J 8,2, 2H, Ts), 8,02 (д, J 8,2, 2H, Ts), 8,40 (д, J 5,6, 1H, H2), 11,15 (ушир., 1H, NH).

¹³C-ЯМР (DMCO-d₆, 50МГц) δ 21,0 (кв., Me), 56,2 (кв., Me), 102,1 (д, C3), 113,9 (с, C4a), 126,1 (д, Ts), 129,4 (д, C2 і Ts), 133,9 (с, C5a), 142,6 (с, C10a), 143,4 (с, C9), 145,1 (д, C7), 159,0 (с, C4).

МС (EI) m/z 494 (M⁺, 31), 429 (M-SO₂, 65), 368 (M-I, 12), 339 (M-Ts, 15), 303 (M-SO₂-I, 58), 212 (M-Ts-I, 100).

МС вис.розр., m/z, для C₁₈H₁₅IN₄O₅S обчислене 493,9909; знайдене 493,9891.

Приклад 45
4-Метокси-9-тозиламіно-5-(2-ацетиламінопіримидин-4-іл)-піридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (25)



Розчин 24b (295мг, 0,60ммоль), 27 (258мг, 0,9ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (120мг, 0,12ммоль), PPh_3 (60мг, 0,24ммоль), LiCl (74мг, 1,8ммоль) і CuI (23мг, 0,12ммоль) в діоксані (25мл) кип'ятять із зворотнім холодильником протягом однієї години. Розчинник випаровують і залишок розчиняють в CH_2Cl_2 . Органічний розчин екстрагують чотири рази 4н соляною кислотою. Водні розчини об'єднують, підлугуюють твердим NaHCO_3 і екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний розчин упарюють і залишок очищають колонковою флеш-хроматографією. Елювання сумішшю CH_2Cl_2 і MeOH (99/1) дає 23b (66мг, 28%) і сумішшю CH_2Cl_2 і MeOH (9/1) дає 25 (209мг, 71%) у вигляді жовтої твердої речовини.

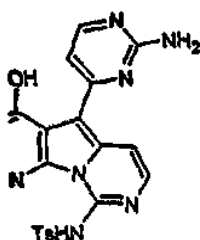
IR (KBr) ν 3379 (m, NH), 1592 (s, C=N), 1474, 1449, 1422, 1293 (SO_2), 1143.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 2,41 (с, 3H, Me), 2,47 (с, 3H, Me), 4,05 (с, 3H, Me), 6,92 (ушир., 1H, H3), 7,31 (д, J 8,4, 2H, Ts), 7,46 (ушир.д, 1H, H6), 7,60 (д, J 6,6, 1H, H7), 7,98 (ушир., 1H, H5'), 8,12 (д, J 8,4, 2H, Ts), 8,38 (ушир., 1H, H2), 8,50 (ушир., 1H, H6).

МС (ES+) m/z 505 (M^+2 , 30), 504 (M^+1 , 100).

Приклад 46

4-Гідрокси-9-тозиламіно-5-(2-амінопіримидин-4-іл)піридо[3',2':4,5]піроло[1,2-с]піримідин (26)



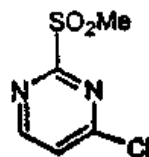
Розчин 25 (10мг, 0,02ммоль) в HBr (48%) кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 10хв. Розчин підлугуюють NaHCO_3 і екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний розчин сушать, фільтрують і упарюють, і одержують 26 (7мг, 78%) у вигляді жовтої твердої речовини.

^1H -ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 300МГц) δ 2,34 (с, 3H, Me), 6,76 (д, J 6,6, 1H, H6), 7,03 (д, J 6,6, 1H, H5'), 7,06 (д, J 6,6, 1H, H5'), 7,23 (д, J 8,1, 2H, Ts), 7,65 (д, J 6,6, 1H, H7), 8,00 (д, J 8,1, 2H, Ts), 8,01 (д, J 6,6, 1H, H6'), 8,23 (ушир.д, 1H, H2).

МС (ES+) m/z 449 (M^+1 , 10), 448 (M^+ , 100).

Приклад 47

4-Хлор-2-метансульфонілпіримідин



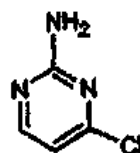
[Див. Heterocycles, 1977, 8, 299]. До розчину 4-хлор-2-метансульфонілпіримідину (5г, 31ммоль) в CH_2Cl_2 (100мл) додають м-СРВА (16,12г, 94ммоль) і суміш перемішують протягом 2год. при кімнатній температурі. Суміш промивають насиченим водн. розчином $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ і водний розчин підлугуюють Na_2CO_3 . Органічний шар відділяють і водний розчин екстрагують CH_2Cl_2 . Органічні шари об'єднують і упарюють, і одержують 4-хлор-2-метансульфонілпіримідин (5,5г, 92%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 3,39 (с, 3H, Me), 7,61 (д, J 5,4, 1H, H5), 8,83 (д, J 5,4, 1H, H6).

МС (CI, CH_4) m/z 192 (M^{35}Cl^+ , 1), 157 ($\text{M}-\text{C}1$, 1), 97 (100).

Приклад 48

2-Аміно-4-хлорпіримідин



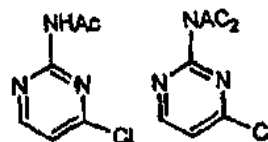
До розчину 4-хлор-2-метансульфонілпіримідину (5г, 26ммоль) в ізо- PrOH (20мл) додають 20% водн. розчин NH_3 (20мл) і суміш перемішують протягом 20хв. при кімнатній температурі. Суміш чотири рази екстрагують CH_2Cl_2 і видаляють органічний розчинник у вакуумі. Одержують 2-аміно-4-хлорпіримідин (3,3г, 100%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 5,26 (ушир., 2H, NH_2), 6,67 (д, J 5,2, 1H, H5), 8,17 (д, J 5,2, 1H, H6).

МС (CI, CH_4) m/z 132 ($^{37}\text{C}1\text{M}^+1,33$), 131 ($^{37}\text{C}1\text{M}^+$, 2), 130 ($^{35}\text{C}1\text{M}^+1$, 87), 129 ($^{35}\text{C}1\text{M}$, 8), 97 (100), 94 ($\text{M}-\text{C}1$, 53).

Приклад 49

2-Ацетиламіно-4-хлорпіримідин і 4-хлор-2-діацетиламінопіримідин



Розчин 2-аміно-4-хлорпіримідину (500мг, 3,9ммоль) в оцтовому ангідриді (20мл) кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 30хв. Розчинник видаляють у вакуумі і масло, що залишилося, розчиняють в насиченому водн. розчині Na_2CO_3 . Водний розчин екстрагують CH_2Cl_2 . Органічний розчин сушать і упарюють, і одержують масло, яке очищають колонковою флеш-хроматографією. Елювання сумішшю CH_2Cl_2 і гексану (2/1) дає 4-хлор-2-діацетиламінопіримідин (122мг, 16%) у вигляді білої твердої речовини і CH_2Cl_2 дає 2-ацетиламіно-4-хлорпіримідин (270мг, 45%) у ви-

гляді білої твердої речовини.

2-Ацетиламіно-4-хлорпіримідин

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 2,51 (с, 3H, Me), 7,04 (д, J 5,3, 1H, H5), 8,17 (д, J 5,3, 1H, H6).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50МГц) δ 25,3 (кв., Me), 116,0 (д, C5), 157,5 (с, C4), 159,2 (д, C6), 161,8 (с, C2).

МС (EI) m/z 173 ($^{37}\text{C1M}$, 5), 171 ($^{35}\text{C1M}$, 16), 131 ($^{37}\text{C1M-Ac}$, 32), 129 ($^{35}\text{C1M-Ac}$, 100).

4-Хлор-2-діацетиламінопіримідин

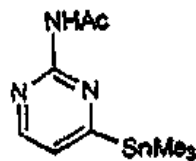
^1H -ЯМР (CDCl_3 , 200МГц) δ 3,32 (с, 6H, 2Me), 7,45 (д, J 5,2, 1H, H5), 8,76 (д, J 5,2, 1H, H6).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 50МГц) δ 26,3 (кв., Me), 121,2 (д, C5), 160,0 (д, C6), 163,1 (с, C4), 171,6(0, C2).

МС (CI, CH_4) m/z 215 ($^{37}\text{C1M}$, 1), 214 ($^{37}\text{C1M}^{-1}$, 3), 213 ($^{35}\text{C1M}$, 1), 212 ($^{35}\text{C1M}^{-1}$, 5), 174 ($^{37}\text{C1M-Ac}$, 32), 172 ($^{35}\text{C1M-Ac}$, 100).

Приклад 50

2-Ацетиламіно-4-триметилстанілпіримідин (27)



Розчин 2-ацетиламіно-4-хлорпіримідину (170мг, 1,0ммоль), гексаметилдіолова (400мкл, 1,8ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40мг, 0,03ммоль) в діоксані (6мл) кип'ятять із зворотнім холодильником протягом 1 години. Розчинник видаляють у вакуумі і залишок очищають колонковою хроматографією на нейтральному оксиді алюмінію. Елюювання сумішшю гексану і AcOEt (7/3) дає 27 (240мг, 80%) у вигляді білої твердої речовини.

^1H -ЯМР (CDCl_3 , 300МГц) δ 0,36 (с, 9H, 3Me), 2,53 (с, 3H, Me), 7,13 (д, J 4,8, 1H, H5), 7,98 (ушир., 1H, NH), 8,35 (д, J 4, 8, 1H, H6).

^{13}C -ЯМР (CDCl_3 , 75МГц) δ -9,5 (кв., 3Me), 25,3 (кв., Me), 124,4 (д, C5), 154,7 (д, C6).

МС (EI) m/z 300 ($^{120}\text{SnM}^+$, 1), 285 ($^{120}\text{SnM-Me}$, 34) 270 ($^{120}\text{SnM-2Me}$, 1), 255 ($^{120}\text{SnM-3Me}$, 6), 244 ($^{120}\text{SnM-3Me-Ac}$, 30), 136 (M-SnMe₃, 100).