



УКРАЇНА

(19) UA (11) 56992 (13) C2

(51) 7 C07D239/34,239/38,239/46,

239/48,239/56,401/12//A61K31/506

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) А-ПІРИМІДИНТІОАЛКІЛЗАМІЩЕНІ ТА А-ПІРИМІДИНОКСОАЛКІЛЗАМІЩЕНІ СПОЛУКИ

1

2

(21) 97125800

(22) 03 05 1996

(24) 16 06 2003

(86) PCT/US96/06119, 03 05 1996

(31) 08/436,708

(32) 08 05 1995

(33) US

(46) 16 06 2003, Бюл. №6, 2003р

(72) Ньюджент Річард А., US, Вішка Донн Г., US, Клік Гарі Дж., US, Грейбер Девід Р., US, Шляхтер Стівен Томас, US, Мерфі Майкл Дж., US, Морріс Джоел, US, Томас Річард С., US

(73) ФАРМАЦІЯ ЕНД АПДЖОН КОМПАНІ, US

(56) Заявка PCT/US94/12713, C07D239/46, заявл 09 11 94, опубл 18 05 95

Заявка PCT/EP95/02851, C07D213/70, заявл 19 07 95, опубл 01 02 96

Заявка PCT/US89/02104, A61K31/50, заявл 16 05 89, опубл 30 11 89

Патент 2295560 US, заявл 18 06 41, опубл 15 09 42

Патент 3940394 US, C07D51/40, заявл 24 10 73, опубл 24 02 76

Патент 0124630 EP, C07D401/12, заявл 05 05 83, опубл 14 11 84

Патент 0276825 EP, C07D239/95, заявл 27 01 88, опубл 03 08 88

Заявка 0391254 EP, C07D239/56, заявл 29 03 90, опубл 10 10 90

Патент 680647 JP, C07D239/78, заявл 31 08 92, опубл 22 03 94

Патент 62209062 JP, C07D213/68, заявл 10 03 86, опубл 14 09 87

Schickaneder H, Engler H, Szelenyi I 2-[(3-Pyridinylmethyl)thio]pyrimidine derivatives: new bronchosecretolytic agents // J Med Chem - 1987 - V 30 - №3 - P 547-551

Jiang J B, Hesson D P, Dusak B A, et al Synthesis and biological evaluation of 2-syrylquinazolin-4(3H)-ones, a new class of antimitotic anticancer agents which inhibit tubulin polymerization // J Med Chem - 1990 - V 33 - №6 - P 1721-1728

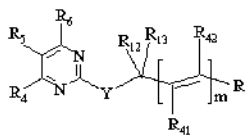
Mantlo N B, Chakravarty P K, Ondeyka D L, et al 2-Pyridinone derivatives: a new class of nonnucleoside, HIV-1-specific reverse transcriptase inhibitors // J Med Chem - 1991 - V 34 - №9 - P 2922-2925

Althaus I W, Chou K, Lemay R J, et al The benzylthio-pyrimidine U-31,355, a potent inhibitor of HIV-1

reverse transcriptase // Biochemical Pharmacology - 1996 - V 51 - №6 - P 743 - 750

(57)

1 Сполука формули (I)



$C(OH)(R_{31})(R_{32})$ ,  $-(CH_2)_n(R_{31})(CO(R_{33}))$  або  $-(CH_2)_n-N(R_{31})(SO_2(R_{33}))$  або

де  $R_{20}$  і  $R_{21}$ , або  $R_{21}$  і  $R_{22}$ , або  $R_{22}$  і  $R_{23}$ , узяті разом, утворюють п'яти- або шестичленне насичене або ненасичене кільце, що містить 0 або 1 атом кисню, азоту або сірки, де ненасичене кільце може бути необов'язково заміщено 1, 2 або 3 групами, вибраними з  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$ ,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкілу,  $CF_3$ , галогену,  $-CO_2(R_{31})$ ,  $-CON(R_{31})(R_{32})$ ,  $-CO(R_{31})$ ,  $-(CH_2)_n-N(R_{31})(CO(R_{33}))$ ,  $-(CH_2)_n-N(R_{31})(SO_2(R_{33}))$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CH(CF_3)_2$  або фенілом, і насичене кільце може бути необов'язково заміщено 1, 2 або 3 групами, вибраними з  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$  і  $-(CH_2)_n-N(R_{31})(R_{32})$ , або однією оксогрупою ( $=O$ ),

де  $n$  дорівнює 0-3, і

$R_{31}$ ,  $R_{32}$ , і  $R_{33}$  є однаковими або різними й вибраними з  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкілу, і фенілу, необов'язково заміщеного групами, вибраними з 1, 2 або 3 галогену,  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $CF_3$ ,  $-OH$  або  $-CN$ , або,

де  $R_{31}$  і  $R_{32}$ , узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з піролідину, піперидину, 4-морфоліну, 4-тіоморфоліну, 4-піперазину, і 4-(1- $C_1$ - $C_6$ алкіл)піперазину, або  $R^1$  вибраний із групи, що включає

1-циклогексеніл, 2-пиримидиніл, 4-пиримидиніл, 5-пиримидиніл, 2-імідазоліл, 4-імідазоліл, 2-бензотіазоліл, 2-бензоксазоліл, 2-бензімідазоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 2-тіазоліл, 3-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 5-метил-3-ізоксазоліл, 5-феніл-3-ізоксазоліл, 4-тіазоліл, 3-метил-2-піразиніл, 5-метил-2-піразиніл, 6-метил-2-піразиніл, 5-хлор-2-тієніл, 3-фурил, бензофуран-2-іл, бензотієн-2-іл, 2H-1-бензопіран-3-іл, 2,3-дигідробензопіран-5-іл, 1-метилімідазол-2-іл, хіноксалін-2-іл, піперон-5-іл, 4,7-дихлорбензоксазол-2-іл, 4,6-диметилпиримидин-2-іл, 4-метилпиримидин-2-іл, 2,4-диметилпиримидин-6-іл, 2-метилпиримидин-4-іл, 4-метилпиримидин-6-іл, 6-хлорпіперон-5-іл, 5-хлорімідазо[1,2-а]пиридин-2-іл, 1-Н-інден-3-іл, 1-Н-2-метилінден-2-іл, 3,4-дигідронафт-1-іл, 5-4-ізопропенілциклогексен-1-іл або 4-дигідронафт-2-іл,

$R_{41}$  і  $R_{42}$ , можуть бути однаковими або різними, і вибрані з  $H$  і  $C_1$ - $C_4$  алкілу,

$R_{12}$  вибраний із групи, що включає  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкіл,  $C_3$ - $C_8$  циклоалкіл,  $-CN$ ,  $-C(O)NH_2$ ,  $-C(O)N(C_1-C_6\text{алкіл})(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-CO_2H$ ,  $-CO_2(C_1-C_6\text{алкіл})$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2NH_2$  і  $CF_3$ ,

$R_{13}$  вибраний з  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$ алкілу і  $CF_3$ ,

$Y$  вибраний з  $-S-$ ,  $-S(O)-$ ,  $-S(O)_2-$  і  $-O-$ ,

$R_4$  вибраний з  $H$ ,  $-OH$ , галогену  $-NR_{15}R_{16}$ , де  $R_{15}$  є  $H$  і  $R_{16}$  є  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкілом,  $-NH_2$ , або  $R_{15}$  та  $R_{16}$ , узяті разом з атомом азоту утворюють 1-піролідино, 4-морфоліно або 1-піперидино,

$R_5$  вибраний з  $H$ ,  $-C_2H_4OH$ ,  $-C_2H_4O-TBDMS$ , галогену,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкілу,  $C_1$ - $C_4$  алкілу і  $C_1$ - $C_3$  алкокси, або

$R_6$  вибраний з  $H$ ,  $-OH$ , галогену,  $-CN$ ,  $CF_3$ ,  $-CO_2(R_{61})$ ,  $-C(O)R_{61}$ , та  $-C(O)N(R_{61})(R_{62})$ , де  $R_{61}$  та  $R_{62}$  є однаковими або різними й вибрані з  $H$ ,  $C_1$ - $C_6$  алкілу, і фенілу, необов'язково заміщеного 1, 2,

або 3 групами, вибраними з галогену,  $C_1$ - $C_6$  алкілу,  $C_1$ - $C_6$  алкокси,  $CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-CN$ ,

або де  $R_{61}$  і  $R_{62}$ , узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з піролідину, піперидину, 4-морфоліну, 4-тіоморфоліну, 4-піперазину і 4-( $C_1$ - $C_6$ алкіл)піперазину,

при загальній умові, що  $R_4$  і  $R_5$  не є обидва  $H$ , і що  $R_{12}$  і  $R_{13}$  не є обидва  $H$ , за винятком випадку, коли  $R_6$  вибраний з  $-CN$ ,  $-CF_3$ ,  $-CO_2(R_{61})$ ,  $-C(O)R_{61}$ , і  $-C(O)N(R_{61})(R_{62})$ ,

або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати,  $N$ -оксиди і сольвати, інші ніж

4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-(4-морфолінілкарбініл)-2-

пиридиніл)етил)тіопіримидин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-

пиридил)пентил)тіопіримидин,

при загальному виключенні сполук, в яких  $R^1$  означає 2- або 3-пиридиніл, необов'язково заміщений  $C_1$ - $C_4$  алкілом, галогеном,  $-NH_2$  або  $-OH$ ,  $m$  дорівнює 0,

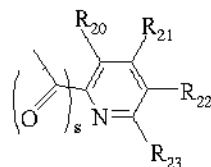
$Y$  означає  $S$ ,  $R_{13}$  означає водень,  $R_{12}$  означає водень або  $C_1$ - $C_4$  алкіл,  $R_4$  означає  $-NH_2$ ,  $R_5$  - водень, галоген або  $C_1$ - $C_4$  алкіл,  $R_6$  означає  $H$ , або галоген або  $-OH$

2 Сполука за п 1, яка відрізняється тим, що  $m$  дорівнює 0,  $s$  дорівнює 0 і  $Y$  є  $-S-$

3 Сполука за п 2, яка відрізняється тим, що  $R_{12}$  є  $CH_3$  і  $R_{13}$  є  $H$

4 Сполука за п 3, яка відрізняється тим, що  $R_4$  є  $-NH_2$ ,  $R_5$  є  $H$ , і  $R_6$  є  $-Cl$ ,  $-CF_3$ , або  $-CN$

5 Сполука за п 3, де  $R_1$  є



де значення  $R_{20}$ - $R_{23}$  і  $s$  зазначені вище

6 Сполука за кожним з пунктів 1 - 5, де  $R_1$  є п'яти- або шестичленным насиченим або ненасиченим кільцем, вибраним із групи, що включає 3-ізохінолініл, 1-ізохінолініл, 2-хінолініл, 3-хінолініл, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)ізохінолініл, 1-(5,6,7,8-тетрагідро)ізохінолініл, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)хінолініл, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)хінолініл, 3-(5,6-дигідро)-2H-2-пиридиніл, 1-(5,6-дигідро)-2H-2-пиридиніл, 2-(5,6-дигідро)-1H-1-пиридиніл, 3-(5,6-дигідро)-1H-1-пиридиніл, 5-фууро[2,3-с]пиридиніл, 6-фууро[3,2-с]пиридиніл, 4-фууро[3,2-с]пиридиніл, 7-фууро[2,3-с]пиридиніл, 6-фууро[2,3-б]пиридиніл, 5-фууро[3,2-б]пиридиніл, 5-(2,3-дигідро)фууро[2,3-с]пиридиніл, 6-(2,3-дигідро)фууро[3,2-с]пиридиніл, 4-(2,3-дигідро)фууро[3,2-с]пиридиніл, 7-(2,3-дигідро)фууро[2,3-с]пиридиніл, 6-(2,3-дигідро)фууро[2,3-б]пиридиніл, 5-(2,3-дигідро)фууро[3,2-б]пиридиніл, 6-(1,3-дигідро)-фууро[3,4-с]пиридиніл, 4-(1,3-дигідро)фууро[3,4-с]пиридиніл, 2-(5,7-дигідро)фууро[3,4-б]пиридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2H-пірано[2,3-с]пиридиніл, 6-(3,4-дигідро)-1H-пірано[3,4-с]пиридиніл, 7-(3,4-дигідро)-1H-пірано[4,3-с]пиридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2H-пірано[3,2-с]пиридиніл, 5-(3,4-дигідро)-2H-пірано[3,2-с]пиридиніл, 5-(3,4-дигідро)-1H-

пірано[4,3-с]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-1Н-  
 пірано[3,4-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-2Н-  
 пірано[2,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-  
 пірано[2,3-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-1Н-  
 пірано[3,4-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-2Н-  
 пірано[4,3-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-  
 пірано[3,2-б]піридиніл, 5-1Н-піроло[2,3-с]піридиніл,  
 6-1Н-піроло[3,2-с]піридиніл, 4-1Н-піроло[3,2-  
 с]піридиніл, 7-1Н-піроло[2,3-с]піридиніл, 6-1Н-  
 піроло[2,3-б]піридиніл, 5-1Н-піроло[3,2-б]піридиніл,  
 5-(2,3-дигідро)-1Н-піроло[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-  
 дигідро)-1Н-піроло[3,2-с]піридиніл, 4-(2,3-дигідро)-  
 1Н-піроло[3,2-с]піридиніл, 7-(2,3-дигідро)-1Н-  
 піроло[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-1Н-  
 піроло[2,3-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-1Н-  
 піроло[3,2-б]піридиніл, 6-(1,3-дигідро)-1Н-  
 піроло[3,4-с]піридиніл, 4-(1,3-дигідро)-1Н-  
 піроло[3,4-с]піридиніл, 2-(5,7-дигідро)-1Н-  
 піроло[3,4-б]піридиніл, 6-1,7-нафтиридиніл, 6-2,7-  
 нафтиридиніл, 7-2,6-нафтиридиніл, 7-1,6-  
 нафтиридиніл, 5-1,6-нафтиридиніл, 5-2,6-  
 нафтиридиніл, 8-2,7-нафтиридиніл, 8-1,7-  
 нафтиридиніл, 7-1,8-нафтиридиніл, 2-1,7-  
 нафтиридиніл, 2-1,6-нафтиридиніл, 6-1,5-  
 нафтиридиніл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,7-  
 нафтиридиніл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,7-  
 нафтиридиніл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,6-  
 нафтиридиніл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,6-  
 нафтиридиніл, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,6-  
 нафтиридиніл, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,6-  
 нафтиридиніл, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,7-  
 нафтиридиніл, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,7-  
 нафтиридиніл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,8-  
 нафтиридиніл, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)-1,7-  
 нафтиридиніл, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)-1,6-  
 нафтиридиніл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,5-  
 нафтиридиніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 5-(1,2,3,4-  
 тетрагідро)нафтил, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)нафтил,  
 4-(2,3-дигідро)-1Н-інденіл, 5-(2,3-дигідро)-1Н-  
 інденіл, 5-бензофураніл, 4-бензофураніл, 6-  
 бензофураніл, 7-бензофураніл, 5-(2,3-  
 дигідро)бензофураніл, 4-(2,3-  
 дигідро)бензофураніл, 6-(2,3-  
 дигідро)бензофураніл, 7-(2,3-  
 дигідро)бензофураніл, 4-(1,3-  
 дигідро)ізобензофуран, 5-(1,3-  
 дигідро)ізобензофуран, 4-1Н-індоліл, 5-1Н-індоліл,  
 6-1Н-індоліл, 1Н-індоліл, 4-(2,3-дигідро)-1Н-  
 індоліл, 5-(2,3-дигідро)-1Н-індоліл, 6-(2,3-дигідро)-  
 1Н-індоліл, 7-(2,3-дигідро)-1Н-індоліл, 4-(1,3-  
 дигідро)-1Н-ізоіндоліл, 5-(1,3-дигідро)-1Н-  
 ізоіндоліл, 5-(3,4-дигідро)-1Н-2-бензопіраніл, 6-  
 (3,4-дигідро)-1Н-2-бензопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-1Н-  
 2-бензопіраніл, 8-(3,4-дигідро)-1Н-2-бензопіраніл,  
 5-(3,4-дигідро)-2Н-1-бензопіраніл, 6-(3,4-дигідро)-  
 2Н-1-бензопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-1-  
 бензопіраніл, 8-(3,4-дигідро)-2Н-1-бензопіраніл, 5-  
 (1,2,3,4-тетрагідро)ізохінолініл, 6-(1,2,3,4-  
 тетрагідро)ізохінолініл, 7-(1,2,3,4-  
 тетрагідро)ізохінолініл, 8-(1,2,3,4-  
 тетрагідро)ізохінолініл, 5-(1,2,3,4-  
 тетрагідро)хінолініл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)хінолініл,  
 7-(1,2,3,4-тетрагідро)хінолініл, 8-(1,2,3,4-  
 тетрагідро)хінолініл, 5-тієно[2,3-с]піридиніл, 6-  
 тієно[3,2-с]піридиніл, 4-тієно[3,2-с]піридиніл, 7-  
 тієно[2,3-с]піридиніл, 6-тієно[2,3-б]піридиніл, 5-

тієно[3,2-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)тієно[2,3-  
 с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)тієно[3,2-с]піридиніл, 4-  
 (2,3-дигідро)тієно[3,2-с]піридиніл, 7-(2,3-  
 дигідро)тієно[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-  
 дигідро)тієно[2,3-б]піридиніл, 5-(2,3-  
 дигідро)тієно[3,2-б]піридиніл, 6-(1,3-  
 дигідро)тієно[3,4-с]піридиніл, 4-(1,3-  
 дигідро)тієно[3,4-с]піридиніл, 2-(5,7-  
 дигідро)тієно[3,4-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-  
 тіопірано[2,3-с]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-1Н-  
 тіопірано[3,4-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-1Н-  
 тіопірано[4,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-  
 тіопірано[3,2-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-2Н-  
 тіопірано[3,2-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-1Н-  
 тіопірано[4,3-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-1Н-  
 тіопірано[3,4-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-2Н-  
 тіопірано[2,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-  
 тіопірано[2,3-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-1Н-  
 тіопірано[3,4-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-2Н-  
 тіопірано[4,3-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-  
 тіопірано[3,2-б]піридиніл, 5-бензо[б]тіофеніл, 4-  
 бензо[б]тіофеніл-, 6-бензо[б]тіофеніл, 7-  
 бензо[б]тіофеніл, 5-(2,3-дигідро)бензо[б]тіофеніл,  
 4-(2,3-дигідро)бензо[б]тіофеніл, 6-(2,3-  
 дигідро)бензо[б]тіофеніл, 7-(2,3-  
 дигідро)бензо[б]тіофеніл, 4-(1,3-  
 дигідро)бензо[с]тіофеніл, 5-(1,3-  
 дигідро)бензо[с]тіофеніл, 5-(3,4-дигідро)-1Н-2-  
 бензотіопіраніл, 6-(3,4-дигідро)-1Н-2-  
 бензотіопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-1Н-бензотіопіраніл,  
 8-(3,4-дигідро)-1Н-2-бензотіопіраніл, 5-(3,4-  
 дигідро)-2Н-1-бензотіопіраніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-1-  
 бензотіопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-1-  
 бензотіопіраніл або 8-(3,4-дигідро)-2Н-1-  
 бензотіопіраніл, або таке п'яти- або шестичленне  
 кільце, заміщене 1, 2 або 3  $C_1-C_6$  алкілом,  $C_1-C_6$   
 алкокси,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-(CH_2)_nN(R_{31})(R_{32})$ ,  $C_3-C_8$   
 циклоалкілом,  $-CF_3$ , галогеном,  $-CO_2(R_{31})$ ,  $-$   
 $CON(R_{31})(R_{31})$ ,  $-CO(R_{31})$ ,  $-(CH_2)_nN(R_{31})(CO(R_{33}))$ ,  $-$   
 $(CH_2)_nN(R_{31})(SO_2(R_{33}))$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2CF_3$  або  $-CH(CF_3)_2$   
 або фенілом, і насичене кільце може бути необо-  
 в'язково заміщено 1, 2 або 3  $C_1-C_6$  алкілом,  $C_1-C_6$   
 алкокси,  $-OH$ ,  $-CH_2OH$  або  $-(CH_2)_nN(R_{31})(R_{32})$  або  
 однією оксогрупою ( $=O$ )  
 7 Сполука за кожним з пунктів 1-5, де  $R_1$  є п'яти-  
 або шестичленим насиченим або ненасиченим  
 кільцем, вибраним із групи, що включає 3-  
 ізохінолініл, 1-ізохінолініл, 2-хінолініл, 3-хінолініл,  
 3-(5,6,7,8-тетрагідро)ізохінолініл, 1-(5,6,7,8-  
 тетрагідро)ізохінолініл, 2-(5,6,7,8-  
 тетрагідро)хінолініл, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)хінолініл,  
 3-(5,6-дигідро)-2Н-2-піридиніл, 1-(5,6-дигідро)-2Н-  
 2-піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-1Н-1-піридиніл, 3-(5,6-  
 дигідро)-1Н-1-піридиніл, 5-фуро[2,3-с]піридиніл, 6-  
 фуро[3,2-с]піридиніл, 4-фуро[3,2-с]піридиніл, 7-  
 фуро[2,3-с]піридиніл, 6-фуро[2,3-б]піридиніл, 5-  
 фуро[3,2-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-фуро[2,3-  
 с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)фуро[3,2-с]піридиніл, 4-  
 (2,3-дигідро)фуро[3,2-с]піридиніл, 7-(2,3-  
 дигідро)фуро[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-  
 дигідро)фуро[2,3-б]піридиніл, 5-(2,3-  
 дигідро)фуро[3,2-б]піридиніл, 6-(1,3-  
 дигідро)фуро[3,4-с]піридиніл, 4-(1,3-  
 дигідро)фуро[3,4-с]піридиніл, 2-(5,7-  
 дигідро)фуро[3,4-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-  
 пірано[2,3-с]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-1Н-

пірано[3,4-с]піридиніл,  
 пірано[4,3-с]піридиніл,  
 пірано[3,2-с]піридиніл,  
 пірано[3,2-с]піридиніл,  
 пірано[4,3-с]піридиніл,  
 пірано[3,4-с]піридиніл,  
 пірано[2,3-с]піридиніл,  
 пірано[2,3-б]піридиніл,  
 пірано[3,4-б]піридиніл,  
 пірано[4,3-б]піридиніл і  
 пірано[3,2-б]піридиніл або таке п'яти-або шести-  
 членне кільце, заміщене 1, 2 або 3 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілом,  
 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>OH), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-  
 N(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>), C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкілом, -CF<sub>3</sub>, галогеном, -  
 CO<sub>2</sub>(R<sub>31</sub>), -CON(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>), -CO(R<sub>31</sub>), -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>(R<sub>31</sub>)(CO(R<sub>33</sub>)), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>N(R<sub>31</sub>)(SO<sub>2</sub>(R<sub>33</sub>)), -CN, -  
 CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> або -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub> або фенолом, і насичене  
 кільце може бути необов'язково заміщене 1, 2 або  
 3 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -OH, -CH<sub>2</sub>OH або -  
 (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>) або однією оксогрупою (=O)  
 8 Сполука за п 1, вибрана з групи, що включає,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-  
 ізохінолініл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-5-бром-6-хлор-2-(1-(3-  
 ізохінолін)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(5,6,7,8-  
 тетрагідроізохінолін)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(5,6,7,8-  
 тетрагідроізохінолін)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлорофуоро[2,3-с]піримідин-  
 5-іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(фуоро[2,3-с]піридин-5-  
 іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(фуоро[2,3-с]піридин-  
 5-іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-2-метилфуоро[2,3-  
 с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(7-хлор-2-  
 метилфуоро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(2-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-  
 іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфуоро[2,3-с]піридин-5-  
 іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-  
 5-іл)етил)тіопіримідин,

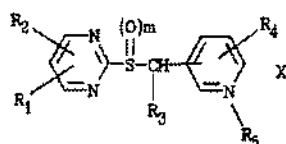
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3,3-диметил-2,3-  
 дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-етилфуоро[2,3-с]піридин-5-  
 іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3,3-диметил-2,3-  
 дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-етилфуоро[2,3-  
 с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(1-метилетил)фуоро[2,3-  
 с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(4-(1-диметилетил)-  
 2-придил)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-трифторметил-2-(2-  
 нафтилметил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-трифторметил-2-((4-(1-метилетил)-2-  
 придил)метил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(4-(1-метилетил)-2-  
 придил)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-трифторметил-2-((4-(1,1-диметилетил)-  
 2-придил)метил)тіопіримідин,  
 6-аміно-2-(2-нафтилметил)тіо-4-  
 піримідинкарбонітрил,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-хлорфуоро[2,3-с]піридин-5-  
 іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3,7-дихлорфуоро[2,3-с]піридин-  
 5-іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-бромфуоро[2,3-с]піридин-5-  
 іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-бром-7-хлорфуоро[2,3-  
 с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-метилфуоро[2,3-  
 с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(7-хлор-3,3-диметил-  
 2,3-дигідрофуоро[2,3-с]піридин-5-  
 іл)етил)тіопіримідин,  
 (R)-(+)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфуоро[2,3-  
 с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
 (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфуоро[2,3-  
 с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
 (S)-(-)-4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-  
 метилфуоро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
 (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(фуоро[2,3-с]піридин-5-  
 іл)етил)тіопіримідин,  
 або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, N-  
 оксиди або сольвати

Піримідин-тіоалкільні та алкілефірні похідні  
 формули ІА можуть застосовуватись при лікуванні  
 пацієнтів, які є ВІЛ-інфікованими, незалежно від  
 того, чи виявляють вони симптоми СНІД у цей час.

Піримідин-тіоалкільні та алкілефірні похідні  
 формули ІВ можуть використовуватись при одер-  
 жанні піримідин-тіоалкільних та алкілефірних похі-  
 дних сполук формули ІА.

Опис рівня техніки

Піримідин-тіоалкільні піридинові похідні за па-  
 тентом США 5025016(та EP 124630) відповідають  
 загальній формулі



де R<sub>2</sub>-R<sub>4</sub>, незалежно один від одного, предста-  
 вляють водень, нижчий алкіл, галоген, аміно або  
 гідроксигрупи, R<sub>5</sub> представляє вільну електронну  
 пару або нижчу алкільну групу, атом галогену, m  
 дорівнює 0 або 1, при цьому піримідин-тіоалкільна  
 група приєднана за 2-, 3-або 4-позицією піридино-  
 вого кільця, та їх терапевтично сумісним кислотно-

адитивним солям. Сполуки, як стверджується, виявляють несподівано підвищену бронхосекретолітичну та муколітичну активність, а також, як виявлено, виявляють протизапальну активність.

У J Med Chem 1987, 30, 547 - 551 описано різні 2-[(піридинілметил)тіо]піримідинові похідні та їх вплив на бронхосекретолітичні властивості на фенольний еритроцитний скринінговий моделі на мишах порівняно з відомим лікарським засобом амбросолом.

В EP 477778[Derwent 92-106190/14] описано різні похідні бензолу, піридину та піримідину як інгібітори АСАТ ферментів для лікування атеросклерозу та захворювання судин мозку.

В J Org Chem, 1954, 19, 1793 - 1801 описано піримідинові похідні, включаючи 2-бензилмеркапто-4-аміно-6-піримідинол, 2-бензилмеркапто-4-аміно-6-хлорпіримідин, 2-бензилмеркапто-4-аміно-6-діетиламінопіримідин, а також аналоги 6-диметиламінопурину.

У патенті Великобританії 744867(CA 51 2063i) описано різні 2-R'-5-6-RR'N-заміщені 4-амінопіримідини.

Як встановлено, від одного до півтора мільйону людей в Сполучених Штатах інфіковані ретровірусом людини, вірусом імунodefіциту людини типу I(BІЛ-1), що є етіологічним агентом набутого синдрому імунodefіциту, СНІДу, дивись Science, 661 - 662(1986). З тих, хто є інфікованим, як оцінюється, у двохсот п'ятдесяти тисяч людей, розвивається СНІД у найближчі п'ять років, дивись Science, 1352 - 1357(1985). 20 Березня 1987 року Адміністрація з продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) схвалила застосування сполуки AZT(зидовудин) для лікування хворих на СНІД пацієнтів з щойно виявленою початковою стадією плазмоклітинної бронхопневмонії, хворих на СНІД пацієнтів із станами іншими, ніж плазмоклітинна бронхопневмонія, або пацієнтів, інфікованих вірусом, з абсолютним відліком CD4 меншим за 200/мм<sup>3</sup> в периферійній крові. AZT є відомим інгібітором зворотної транскриптази вірусів, ферменту, необхідного для реплікації вірусу імунodefіциту людини.

В патенті США 4724232 описано спосіб лікування людей, які мають набутий синдром імунodefіциту, де використовується 3'-азидо-3'-деокситимідин(азидотимідин, AZT).

З літератури відомо, що деякі антибіотики й поланіонні барвники інгібують зворотну транскриптазу ретровірусів.

В багатьох публікаціях повідомляється про спроможність різних сульфатованих сполук інгібувати реплікації вірусів, включаючи БІЛ.

У Nature 343470 (1990) та Science 250, 1411 (1990) описано сильні інгібітори зворотної транскриптази типу бензодіазепіну. Сполуки відповідно до цього винаходу не є сполуками бензодіазепінового типу.

В J Org Chem 1962, 27, 181 - 185 описано різні 2-бензилтіопіримідинові похідні, включаючи 4-хлор-5-метил-2-[(фенілметил)тіо]піримідин, 4-хлор-5-метил-2-[[2,4-дихлорфеніл)метил]тіо]піримідин, 4-хлор-5-метил-2-[[2-хлорфеніл)метил]тіо]піримідин та 4-хлор-5-метил-2-[[4-хлорфеніл)метил]тіо]піримідин, та їх

активність як протипухлинних сполук при скринінгу щодо пухлинних систем SA-180, CA 755 та L-1210.

В J Med Chem 1977, 20, 88 - 92 описано 2-алкокси та 2-алкілтіо-4-амінопіримідини, включаючи 2-[(фенілметил)тіо]4-піримідинамін, 2-[[4-хлорфеніл)метил]тіо]4-піримідинамін, 2-[[3-піридинілметил)тіо]4-піримідинамін та 2-(фенілметокси)-4-піримідинамін, та їх активність як інгібіторів деоксицитидинкінази.

У Collect Czech Chem Comm 1975, 40, 1078 - 1088(CA 83 114326e) описано 5-(3-йодпропарглокси)піримідини як ефективні фунгіциди.

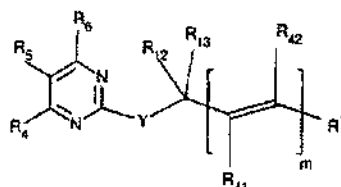
В Synthesis 1981, 397 - 400 описано пероксипіримідини.

В J Org Chem 1961, 26, 1884 описано синтез азиридинілпіримідинів як аналогів метіоприму.

В J Med Chem 1991, 34, 315 - 319 описано похідні тіоурацилу, які мають дигідроксиборильну групу в С-5-позиції. Ці сполуки можуть застосовуватись при В-нейтронній терапії злоякісної меланоми.

Суть винаходу

Запропоновано піримідин-тіоалкільні та алкілпепірні сполуки формули I.

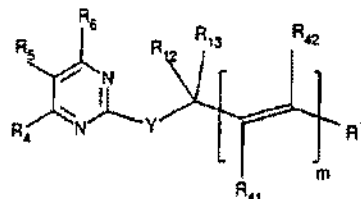


та їх терапевтично/фармацевтично сумісні кислотні-адитивні солі.

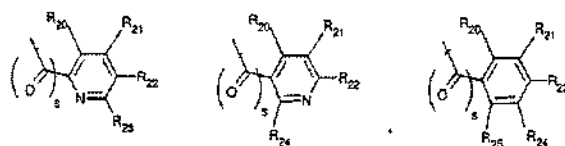
Сполуки, що відповідають формулі I, можуть існувати у різних таутомерних формах та їх включено до обсягу формули I, а також формул IA та IB.

Докладний опис винаходу

Запропоновано піримідин-тіоалкільні та алкілпепірні сполуки формули I.



де m дорівнює 0 чи 1,  
R<sup>1</sup> вибрано з групи, яка складається з -C=CH-,  
CO<sub>2</sub>R<sub>53</sub>-,  
CONR<sub>54</sub>R<sub>55</sub>,



де s дорівнює 0 чи 1(більш прийнятна 0), та R<sub>20</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, R<sub>24</sub> і R<sub>25</sub> є однаковими або різними.

ми та їх вибрано з -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкенілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілтію, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, галогену, -OH, -CN, фенілу, фенілітію, стирілу, -CO<sub>2</sub>(R<sub>31</sub>), -CON(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>), -CO(R<sub>31</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>), -C(OH)(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(CO(R<sub>33</sub>)), (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(SO<sub>2</sub>(R<sub>33</sub>)), або, де R<sub>20</sub> та R<sub>21</sub>, чи R<sub>21</sub> та R<sub>22</sub>, чи R<sub>22</sub> та R<sub>23</sub>, узяті разом, утворюють п'яти чи шестичленне насичене або ненасичене кільце, що містить 0 чи 1 атом кисню, азоту або сірки, де ненасичене кільце може бути необов'язково 1, 2 чи 3 заміщено C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>), -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілом, -CF<sub>3</sub>, -галогеном, -CO<sub>2</sub>(R<sub>31</sub>), -CON(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>), -CO(R<sub>31</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(CO(R<sub>33</sub>)), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(SO<sub>2</sub>(R<sub>33</sub>)), -CN, -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> або -CH(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, чи фенілом, і насичене кільце може бути необов'язково заміщеним -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, -OH, -CH<sub>2</sub>OH або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>) чи одним оксо (=O).

де n дорівнює 0 - 3 та R<sub>31</sub>, R<sub>32</sub> та R<sub>33</sub> є однаковими чи різними й вибрані з

-H,

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу,

фенілу, необов'язково заміщеного 1, 2, або 3-галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, -CF<sub>3</sub>, -OH або -CN,

або де R<sub>31</sub> та R<sub>32</sub>, узяті разом з азотом, до якого вони приєднані утворюють кільце, вибране з -піролідінілу, -піперидінілу, -4-морфолінілу, -4-тіоморфолінілу, -4-піперазінілу, -4-(1-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)піперазінілу, або представника групи, що складається з

1-циклогексенілу, 2-піримідінілу, 4-піримідінілу, 5-піримідінілу, 2-імідазолілу, 4-імідазолілу, 2-бензотіазолілу, 2-бензоксазолілу, 2-бензімідазолілу, 2-оксазолілу, 4-оксазолілу, 2-тіазолілу, 3-ізоксазолілу, 5-ізоксазолілу, 5-метил-3-ізоксазолілу, 5-феніл-3-ізоксазолілу, 4-тіазолілу, 3-метил-2-піразинілу, 5-метил-2-піразинілу, 6-метил-2-піразинілу, 5-хлор-2-тієнілу, 3-фурилу, бензофуран-2-ілу, бензотієн-2-ілу, 2H-1-бензопіран-3-ілу, 2,3-дигідробензопіран-5-ілу, 1-метилімідазол-2-ілу, хіноксалін-2-ілу, піперон-5-ілу, 4,7-дихлорбензоксазол-2-ілу, 4,6-диметилпіримідин-2-ілу, 4-метилпіримідин-2-ілу, 2,4-диметилпіримідин-6-ілу, 2-метилпіримідин-4-ілу, 4-метилпіримідин-6-ілу, 6-хлорпіперон-5-ілу, 5-хлорімідазол[1,2-а]піридин-2-ілу, 1-H-інден-3-ілу, 1-H-2-метилінден-2-ілу, 3,4-дигідронафт-1-ілу, S-4-ізопропенілциклогексен-1-ілу або 4-дигідронафт-2-ілу,

де R<sub>53</sub> вибрано з групи, що складається з -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, фенілу(необов'язково заміщеного 1, 2, або 3 атомами галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілами, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, -CF<sub>3</sub>, -OH, -CN), або п'яти- або шестичленного ненасиченого кільця, що містить 0 чи 1 атом кисню, азоту або сірки, де ненасичене кільце може бути необов'язково заміщеним -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>),

Де R<sub>54</sub> та R<sub>55</sub> є однаковими чи різними, вибраними з -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілу, алілу, або фенілу(необов'язково заміщеного 1, 2, або 3 атомами галогену, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілами, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси або -CF<sub>3</sub>), або, узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з-поміж -

піролідінілу, -піперидінілу, -4-морфолінілу, -4-тіоморфолінілу, -4-піперазінілу, -4-(1-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)піперазінілу,

R<sub>41</sub> та R<sub>42</sub> є однаковими або різними, вибраними з групи, що складається з -H та C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкілу,

R<sub>12</sub> вибрано з групи, що складається з -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, -CN, -C(O)NH<sub>2</sub>, -C(O)N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкіл)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу), -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> або -CF<sub>3</sub>,

R<sub>13</sub> вибрано з групи, що складається з -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу або CF<sub>3</sub>,

Y вибрано з-поміж -S-, -S(O)-, -S(O)<sub>2</sub> або -O-,

R<sub>4</sub> вибрано з групи, що складається з -H, -OH, галогену або

-NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, де R<sub>15</sub> є -H, та R<sub>16</sub> є -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілом, -NH<sub>2</sub>, або R<sub>15</sub> та R<sub>16</sub> узяті разом з -N, утворюють 1-піролідино, 4-морфоліно або 1-піперидино,

R<sub>5</sub> вибрано з групи, що складається з -H, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>OH, -C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>-O-ТБДМС, галогену, -C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>алкокси, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілу, за умови, що R<sub>5</sub> не є ізобутилом,

або R<sub>4</sub> та R<sub>5</sub>, узяті разом, утворюють п'яти- або шестичленне насичене або ненасичене кільце, яке разом з піримідиновим кільцем утворює групу, що виключає 7H-піроло[2,3-d]піримідин, 5,6-дигідро-7H-піроло[2,3-d]піримідин, фууро [2,3-d]піримідин, 5,6-дигідрофууро[2,3-d]піримідин, тієно[2,3-d]піримідин, 5,6-дигідротієно[2,3-d]піримідин, 1H-піразоло[3,4-d]піримідин, 1H-пурин, піримідо[4,5-d]піримідин, птеридин, піридо[2,3-d]піримідин або хіназолін, де ненасичене кільце може бути необов'язково 1, 2 або 3 заміщеним C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>), C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>циклоалкілом, -CF<sub>3</sub>, галогеном, CO<sub>2</sub>(R<sub>31</sub>), -CON(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>), -CO(R<sub>31</sub>) - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(CO(R<sub>33</sub>)), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(SO<sub>2</sub>(R<sub>33</sub>)), й насичене кільце може бути необов'язково 1, 2 або 3 заміщеним -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілом, -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, -OH, -CH<sub>2</sub>OH, або -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>) або одним оксо (=O), та

R<sub>6</sub> вибрано з групи, що складається з -H, -OH, галогену (більш прийнятно, -Cl), -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>(R<sub>61</sub>), -C(O)R<sub>61</sub> або -C(O)N(R<sub>61</sub>)(R<sub>62</sub>), де R<sub>61</sub> та R<sub>62</sub> є однаковими або різними і вибрані з-поміж -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілу, фенілу, необов'язково 1, 2, або 3 заміщеного галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкілами, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкокси, -CF<sub>3</sub>, -OH, -CN,

або, де R<sub>61</sub> та R<sub>62</sub>, узяті разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють кільце, вибране з піролідінілу, піперидінілу, 4-морфолінілу, 4-тіоморфолінілу, 4-піперазінілу, або 4-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкіл)піперазінілу,

за загальної умови, що R<sub>4</sub> та R<sub>6</sub> не є обидва -H, та за такої умови, що і R<sub>12</sub>, і R<sub>13</sub> не є обидва -H, за винятком випадку, коли R<sub>6</sub> вибрано з -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>(R<sub>61</sub>), -C(O)R<sub>61</sub> або -C(O)N(R<sub>61</sub>)(R<sub>62</sub>) або R<sub>1</sub> вибрано з-поміж -CO<sub>2</sub>R<sub>53</sub> або -C(O)N(R<sub>54</sub>)(R<sub>55</sub>)

їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, N-оксиди та сольвати, інші ніж 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-(4-морфолінілкарбініл)2-піридиніл)етил)тіопіримідин або 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-піридиніл)пентил)тіопіримідин

Втіленням цього винаходу є сполуки формули IA, де  $R_{12}$  та  $R_{13}$  не є обидва -H

Втіленням цього винаходу є піримідин-тіоалкільні та алкільєфірні анти-СНІД сполуки формули I, а саме сполуки формули I, де

$R_4$  вибрано з групи, що складається з -H або -NR<sub>15</sub>R<sub>16</sub>, де  $R_{15}$  є -H та  $R_{16}$  є -H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілом, -NH<sub>2</sub>, або  $R_{15}$  та  $R_{16}$  узяті разом з -N, утворюють 1-піролідіно, 4-морфоліно або 1-піперидіно, та

$R_6$  вибрано з групи, що складається з -H, галогену (більш прийнятно, -Cl), -CN, -CF<sub>3</sub>, -CO<sub>2</sub>(R<sub>61</sub>), -C(O)R<sub>61</sub> або -C(O)N(R<sub>61</sub>)(R<sub>62</sub>)

Сполуки формули IB, а саме сполуки формули I, де

i)  $R_4$  та, або  $R_6$  є -OH, або

ii)  $R_4$  та  $R_6$  обидва є галогеном,

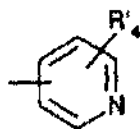
можуть використовуватися як проміжні продукти для одержання піримідин-тіоалкільних та алкільєфірних анти-СНІД сполук формули IA

Втіленням цього винаходу є сполуки формули I(а також формул IA та IB), де Y є -O-

Більш прийнятним втіленням цього винаходу є сполуки формули I(а також формул IA та IB), де s є 0, та Y вибрано з групи, що складається з -S-, -S(O)- або -S(O)<sub>2</sub>, ще більш прийнятно, Y є -S-

Більш прийнятним втіленням цього винаходу є сполуки формули I(а також формул IA та IB), де s є 0, та Y вибрано з групи, що складається з -S-, -S(O)- або -S(O)<sub>2</sub> (ще більш прийнятно, Y є -S-), та за умови, що  $R_{12}$  та  $R_{13}$  обидва не є -H

Більш прийнятним втіленням цього винаходу є нові сполуки формули I(а також формул IA та IB), де s є 0, та Y вибрано з групи, що складається з -S-, -S(O)- або -S(O)<sub>2</sub> (ще більш прийнятно, Y є -S-), та за умови, що  $R_{12}$  та  $R_{13}$  обидва не є -H, та за такої умови, що, коли  $R_4$  є галогеном або аміно та  $R_6$  є галогеном,  $R_1$  не є



у якому  $R_4$  представляє водень, нижчий алкіл, галоген, аміно або гідроксигрупи

$R_4$  більш прийнятно є -NH<sub>2</sub>-

та більш прийнятно дорівнює 0

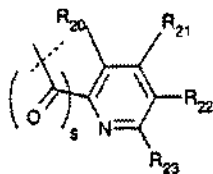
$R_6$  більш прийнятно є -Cl, -CF<sub>3</sub> або -CN

$R_{41}$  та  $R_{42}$  є більш прийнятно -H

$R_{12}$  є більш прийнятно -CH<sub>3</sub>-

$R_{13}$  є більш прийнятно -H

$R^1$  більш прийнятно вибрано з



ще більш прийнятно, з представника групи, що включає 3-ізохінолініл, 1-ізохінолініл, 2-хінолініл, 3-хінолініл, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)ізохінолініл, 1-(5,6,7,8-тетрагідро)ізохінолініл, 2-(5,6,7,8-

тетрагідро)хінолініл, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)хінолініл, 3-(5,6-дигідро)-2H-2-піридиніл, 1-(5,6-дигідро)-2H-2-піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-1H-1-піридиніл, 3-(5,6-дигідро)-1H-1-піридиніл, 5-фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-фуоро[3,2-с]піридиніл, 4-фуоро[3,2-с]піридиніл, 7-фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-фуоро[2,3-б]піридиніл, 5-фуоро[3,2-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-фуоро[3,2-с]піридиніл, 4-(2,3-дигідро)фуоро[3,2-с]піридиніл, 7-(2,3-дигідро)-фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-фуоро[2,3-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-фуоро[3,2-б]піридиніл, 6-(1,3-дигідро)-фуоро[3,4-с]піридиніл, 4-(1,3-дигідро)-фуоро[3,4-с]піридиніл, 2-(5,7-дигідро)-фуоро[3,4-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2H-пірано[2,3-с]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-1H-пірано[3,4-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-1H-пірано[4,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2H-пірано[3,2-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-2H-пірано[3,2-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-1H-пірано[4,3-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-1H-пірано[3,4-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-2H-пірано[2,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2H-пірано[2,3-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-1H-пірано[3,4-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-2H-пірано[4,3-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2H-пірано[3,2-б]піридиніл, 5-1H-піроло[2,3-с]піридиніл, 6-1H-піроло[3,2-с]піридиніл, 4-1H-піроло[3,2-с]піридиніл, 7-1H-піроло[2,3-с]піридиніл, 6-1H-піроло[2,3-б]піридиніл, 5-1H-піроло[3,2-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-1H-піроло[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-1H-піроло[3,2-с]піридиніл, 7-(2,3-дигідро)-1H-піроло[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-1H-піроло[2,3-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-1H-піроло[3,2-б]піридиніл, 6-(1,3-дигідро)-1H-піроло[3,4-с]піридиніл, 4-(1,3-дигідро)-1H-піроло[3,4-с]піридиніл, 2-(5,7-дигідро)-1H-піроло[3,4-б]піридиніл, 6-1,7-нафтиридиніл, 6-2,7-нафтиридиніл, 7-2,6-нафтиридиніл, 7-1,6-нафтиридиніл, 5-1,6-нафтиридиніл, 5-2,6-нафтиридиніл, 8-2,7-нафтиридиніл, 8-1,7-нафтиридиніл, 7-1,8-нафтиридиніл, 2-1,7-нафтиридиніл, 2-1,6-нафтиридиніл, 6-1,5-нафтиридиніл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,7-нафтиридиніл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,7-нафтиридиніл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,6-нафтиридиніл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,6-нафтиридиніл, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,6-нафтиридиніл, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,6-нафтиридиніл, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,7-нафтиридиніл, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,7-нафтиридиніл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,8-нафтиридиніл, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)-1,7-нафтиридиніл, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)-1,6-нафтиридиніл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,5-нафтиридиніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)нафтил, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)нафтил, 4-(2,3-дигідро)-1H-інденіл, 5-(2,3-дигідро)-1H-інденіл, 5-бензофураніл, 4-бензофураніл, 6-бензофураніл, 7-бензофураніл, 5-(2,3-дигідро)бензофураніл, 4-(2,3-дигідро)бензофураніл, 6-(2,3-дигідро)бензофураніл, 7-(2,3-дигідро)бензофураніл, 4-(1,3-дигідро)ізобензофуран, 6-(1,3-дигідро)ізобензофуран, 4-1H-індопіл, 5-1H-індопіл,

6-1Н-індоліл, 7-1Н-індоліл, 4-(2,3-дигідро)-1Н-індоліл, 5-(2,3-дигідро)-1Н-індоліл, 6-(2,3-дигідро)-1Н-індоліл, 7-(2,3-дигідро)-1Н-індоліл, 4-(1,3-дигідро)-1Н-ізоіндоліл, 5-(1,3-дигідро)-1Н-ізоіндоліл, 5-(3,4-дигідро)-1Н-2-бензопіраніл, 6-(3,4-дигідро)-1Н-2-бензопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-1Н-2-бензопіраніл, 8-(3,4-дигідро)-1Н-2-бензопіраніл, 5-(3,4-дигідро)-2Н-1-бензопіраніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-1-бензопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-1-бензопіраніл, 8-(3,4-дигідро)-2Н-1-бензопіраніл, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-ізохінолініл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-ізохінолініл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-ізохінолініл, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-ізохінолініл, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-хінолініл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-хінолініл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-хінолініл, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-хінолініл, 5-тієно[2,3-с]піридиніл, 6-тієно[3,2-с]піридиніл, 4-тієно[3,2-с]піридиніл, 7-тієно[2,3-с]піридиніл, 6-тієно[2,3-б]піридиніл, 5-тієно[3,2-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-тієно[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-тієно[3,2-с]піридиніл, 4-(2,3-дигідро)-тієно[3,2-с]піридиніл, 7-(2,3-дигідро)-тієно[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-тієно[2,3-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-тієно[3,2-б]піридиніл, 6-(1,3-дигідро)-тієно[3,4-с]піридиніл, 4-(1,3-дигідро)-тієно[3,4-с]піридиніл, 2-(5,7-дигідро)-тієно[3,4-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-тіопірано[2,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-1Н-тіопірано[3,4-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-1Н-тіопірано-[4,3-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-2Н-тіопірано[3,2-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-2Н-тіопірано[3,2-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-1Н-тіопірано[4,3-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-1Н-тіопірано[3,4-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-тіопірано[2,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-тіопірано[2,3-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-1Н-тіопірано[3,4-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-2Н-тіопірано[4,3-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-тіопірано[3,2-б]піридиніл, 5-бензо[б]тіофеніл, 4-бензо[б]тіофеніл, 6-бензо[б]тіофеніл, 7-бензо[б]тіофеніл, 5-(2,3-дигідро)-бензо[б]тіофеніл, 4-(2,3-дигідро)-бензо[б]тіофеніл, 6-(2,3-дигідро)-бензо[б]тіофеніл, 7-(2,3-дигідро)-бензо[б]тіофеніл, 4-(1,3-дигідро)-бензо[с]тіофеніл, 5-(1,3-дигідро)-бензо[с]тіофеніл, 5-(3,4-дигідро)-1Н-2-бензотіопіраніл, 6-(3,4-дигідро)-1Н-2-бензотіопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-1Н-2-бензотіопіраніл, 8-(3,4-дигідро)-1Н-2-бензотіопіраніл, 5-(3,4-дигідро)-2Н-1-бензотіопіраніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-1-бензотіопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-1-бензотіопіраніл, або 8-(3,4-дигідро)-2Н-1-бензотіопіраніл, де такий член є необов'язково заміненим як описано вище.

найбільш прийнятна, з представника групи, що включає 3-ізохінолініл, 2-хінолініл, 3-хінолініл, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)ізохінолініл, 1-(5,6,7,8-тетрагідро)ізохінолініл, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)хінолініл, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)хінолініл, 3-(5,6-дигідро)-2Н-2-пириндиніл, 1-(5,6-дигідро)-2Н-2-пириндиніл, 2-(5,6-дигідро)-1Н-1-пириндиніл, 3-(5,6-дигідро)-1Н-1-пириндиніл, 5-фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-фуоро[3,2-с]піридиніл, 4-фуоро[3,2-с]піридиніл, 7-фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-фуоро[2,3-б]піридиніл, 5-фуоро[3,2-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-фуоро[3,2-с]піридиніл, 4-(2,3-дигідро)фуоро[3,2-

с]піридиніл, 7-(2,3-дигідро)-фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-фуоро[2,3-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-фуоро[3,2-б]піридиніл, 6-(1,3-дигідро)-фуоро[3,4-с]піридиніл, 4-(1,3-дигідро)-фуоро[3,4-с]піридиніл, 2-(5,7-дигідро)-фуоро[3,4-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[2,3-с]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[3,4-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[4,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[3,2-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[3,2-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[4,3-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[3,4-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[2,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[2,3-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-1Н-пірано[3,4-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-2Н-пірано[4,3-б]піридиніл або 6-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[3,2-б]піридиніл, де такий член є необов'язково заміненим, як описано вище.

Представники групи R<sub>1</sub> включають

феніл, необов'язково замінений одним, 2 або 3 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, галогеном, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілтію, трифторметилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> діалкіламіно, або нітро, 2- чи 3-піридиніл, необов'язково замінений C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкенілом, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> алкілтію, -C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> циклоалкілом, -CF<sub>3</sub>, -NO<sub>2</sub>, -галогеном, -OH, -CN, фенілом, фенілтію, -стирилом, -CO<sub>2</sub>(R<sub>31</sub>), -COH(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>), -CO(R<sub>31</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(R<sub>32</sub>), -C(OH)(R<sub>31</sub>)(R<sub>33</sub>), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(CO(R<sub>33</sub>)), -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>31</sub>)(SO<sub>2</sub>(R<sub>33</sub>)), нафтил, необов'язково замінений одним чи 2 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілом, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкокси, галогеном, трифторметилом, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> діалкіламіно, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> алкілтію або нітро, -C≡CH, а також 3-ізохінолініл, 1-ізохінолініл, 2-хінолініл, 3-хінолініл, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)-ізохінолініл, 1-(5,6,7,8-тетрагідро)-ізохінолініл, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)-хінолініл, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)-хінолініл, 3-(5,6-дигідро)-2Н-2-пириндиніл, 1-(5,6-дигідро)-2Н-2-пириндиніл, 2-(5,6-дигідро)-1Н-1-пириндиніл, 3-(5,6-дигідро)-1Н-1-пириндиніл, 5-фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-фуоро[3,2-с]піридиніл, 4-фуоро[3,2-с]піридиніл, 7-фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-фуоро[2,3-б]піридиніл, 5-фуоро[3,2-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-фуоро[3,2-с]піридиніл, 4-(2,3-дигідро)-фуоро[3,2-с]піридиніл, 7-(2,3-дигідро)-фуоро[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-фуоро[2,3-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-фуоро[3,2-б]піридиніл, 6-(1,3-дигідро)-фуоро[3,4-с]піридиніл, 4-(1,3-дигідро)-фуоро[3,4-с]піридиніл, 2-(5,7-дигідро)-фуоро[3,4-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[2,3-с]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[3,4-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[4,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[3,2-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[3,2-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[4,3-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[3,4-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[2,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[2,3-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-1Н-пірано[3,4-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-2Н-пірано[4,3-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[3,2-б]піридиніл, 5-1Н-піроло[2,3-с]піридиніл, 6-1Н-піроло[3,2-с]піридиніл, 4-1Н-піроло[3,2-с]піридиніл, 7-1Н-піроло[2,3-с]піридиніл, 6-1Н-піроло[2,3-б]піридиніл, 5-1Н-піроло[3,2-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-1Н-піроло[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-1Н-піроло[3,2-с]піридиніл, 4-(2,3-дигідро)-



1H-піроло[3,2-с]-піридиніл, 7-(2,3-дигідро)-1H-  
 піроло[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-1H-  
 піроло[2,3-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-1H-  
 піроло[3,2-б]піридиніл, 6-(1,3-дигідро)-1H-  
 піроло[3,4-с]піридиніл, 4-(1,3-дигідро)-1H-  
 піроло[3,4-с]піридиніл, 2-(5,7-дигідро)-1H-  
 піроло[3,4-б]піридиніл, 6-1,7-нафтиридиніл, 6-2,7-  
 нафтиридиніл, 7-2,6-нафтиридиніл, 7-1,6-  
 нафтиридиніл, 5-1,6-нафтиридиніл, 5-2,6-  
 нафтиридиніл, 8-2,7-нафтиридиніл, 8-1,7-  
 нафтиридиніл, 7-1,8-нафтиридиніл, 2-1,7-  
 нафтиридиніл, 2-1,6-нафтиридиніл, 6-1,5-  
 нафтиридиніл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,7-  
 нафтиридиніл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,7-  
 нафтиридиніл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,6-  
 нафтиридиніл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,6-  
 нафтиридиніл, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,6-  
 нафтиридиніл, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,6-  
 нафтиридиніл, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,7-  
 нафтиридиніл, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,7-  
 нафтиридиніл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,8-  
 нафтиридиніл, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)-1,7-  
 нафтиридиніл, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)-1,6-  
 нафтиридиніл, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,5-  
 нафтиридиніл, 1-нафтил, 2-нафтил, 5-(1,2,3,4-  
 тетрагідро)нафтил, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)нафтил,  
 4-(2,3-дигідро)-1H-інденіл, 5-(2,3-дигідро)-1H-  
 інденіл, 5-бензофураніл, 4-бензофураніл, 6-  
 бензофураніл, 7-бензофураніл, 5-(2,3-дигідро)-  
 бензофураніл, 4-(2,3-дигідро)-бензофураніл, 6-  
 (2,3-дигідро)-бензофураніл, 7-(2,3-дигідро)-  
 бензофураніл, 4-(1,3-дигідро)-ізобензофуран, 5-  
 (1,3-дигідро)-ізобензофуран, 4-1H-індоліл, 5-1H-  
 індоліл, 6-1H-індоліл, 7-1H-індоліл, 4-(2,3-дигідро)-  
 1H-індоліл, 5-(2,3-дигідро)-1H-індоліл, 6-(2,3-  
 дигідро)-1H-індоліл, 7-(2,3-дигідро)-1H-індоліл, 4-  
 (1,3-дигідро)-1H-ізоіндоліл, 5-(1,3-дигідро)-1H-  
 ізоіндоліл, 5-(3,4-дигідро)-1H-2-бензопіраніл, 6-  
 (3,4-дигідро)-1H-2-бензопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-1H-  
 2-бензопіраніл, 8-(3,4-дигідро)-1H-2-бензопіраніл,  
 5-(3,4-дигідро)-2H-1-бензопіраніл, 6-(3,4-дигідро)-  
 2H-1-бензопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-2H-1-  
 бензопіраніл, 8-(3,4-дигідро)-2H-1-бензопіраніл, 5-  
 (1,2,3,4-тетрагідро)-ізохінолініл, 6-(1,2,3,4-  
 тетрагідро)-ізохінолініл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-  
 ізохінолініл, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-ізохінолініл, 5-  
 (1,2,3,4-тетрагідро)-хінолініл, 6-(1,2,3,4-  
 тетрагідро)-хінолініл, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-  
 хінолініл, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-хінолініл, 5-  
 тієно[2,3-с]піридиніл, 6-тієно[3,2-с]піридиніл, 4-  
 тієно[3,2-с]піридиніл, 7-тієно[2,3-с]піридиніл, 6-  
 тієно[2,3-б]піридиніл, 5-тієно[3,2-б]піридиніл, 5-  
 (2,3-дигідро)-тієно[2,3-с]піридиніл, 6-(2,3-дигідро)-  
 тієно[3,2-с]піридиніл, 4-(2,3-дигідро)-тієно[3,2-  
 с]піридиніл, 7-(2,3-дигідро)-тієно[2,3-с]піридиніл, 6-  
 (2,3-дигідро)-тієно[2,3-б]піридиніл, 5-(2,3-дигідро)-  
 тієно[3,2-б]піридиніл, 6-(1,3-дигідро)-тієно[3,4-  
 с]піридиніл, 4-(1,3-дигідро)-тієно[3,4-с]піридиніл 2-  
 (5,7-дигідро)-тієно[3,4-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-  
 2H-тіопірано[2,3-с]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-1H-  
 тіопірано[3,4-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-1H-  
 тіопірано[4,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2H-  
 тіопірано-[3,2-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-2H-  
 тіопірано[3,2-с]піридиніл, 5-(3,4-дигідро)-1H-  
 тіопірано[4,3-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-1H-  
 тіопірано[3,4-с]піридиніл, 8-(3,4-дигідро)-2H-

тіопірано[2,3-с]піридиніл, 7-(3,4-дигідро)-2H-  
 тіопірано[2,3-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-1H-  
 тіопірано[3,4-б]піридиніл, 2-(5,6-дигідро)-2H-  
 тіопірано[4,3-б]піридиніл, 6-(3,4-дигідро)-2H-  
 тіопірано[3,2-б]піридиніл, 5-бензо[б]тіофеніл, 4-  
 бензо-[б]тіофеніл, 6-бензо[б]тіофеніл, 7-  
 бензо[б]тіофеніл, 5-(2,3-дигідро)-бензо[б]тіофеніл  
 4-(2,3-дигідро)-бензо[б]тіофеніл, 6-(2,3-дигідро)-  
 бензо[б]тіофеніл, 7-(2,3-дигідро)-бензо[б]тіофеніл  
 4-(1,3-дигідро)-бензо[с]-тіофеніл, 5-(1,3-дигідро)-  
 бензо[с]-тіофеніл, 5-(3,4-дигідро)-1H-2-  
 бензотіопіраніл, 6-(3,4-дигідро)-1H-2-  
 бензотіопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-1H-2-  
 бензотіопіраніл, 8-(3,4-дигідро)-1H-2-  
 бензотіопіраніл, 5-(3,4-дигідро)-2H-1-  
 бензотіопіраніл, 6-(3,4-дигідро)-2H-1-  
 бензотіопіраніл, 7-(3,4-дигідро)-2H-1-  
 бензотіопіраніл, 8-(3,4-дигідро)-2H-1-  
 бензотіопіраніл,

або представника групи, що включає 4-  
 хінолініл, 5-хінолініл, 6-хінолініл, 7-хінолініл, 8-  
 хінолініл, 1-циклогексеніл, 2-піримідиніл, 4-  
 піримідиніл, 5-піримідиніл, 2-імідазоліл, 4-  
 імідазоліл, 2-бензотіазоліл, 2-бензоксазоліл, 2-  
 бензімідазоліл, 2-оксазоліл, 4-оксазоліл, 2-  
 тіазоліл, 3-ізоксазоліл, 5-ізоксазоліл, 5-метил-3-  
 ізоксазоліл, 5-феніл-3-ізоксазоліл, 4-тіазоліл 3-  
 метил-2-піразиніл, 5-метил-2-піразиніл, 6-метил-2-  
 піразиніл, 5-хлор-2-тієніл, 3-фурил, бензофуран-2-  
 іл, бензотієн-2-іл, 2H-1-бензопіран-3-іл, 2,3-  
 дигідробензопіран-5-іл, 2,3-дигідробензофуран-2-  
 іл, 1-метилімідазол-2-іл, хіноксалін-2-іл, ізохінолін-  
 3-іл, піперон-5-іл, 4,7-дихлорбензоксазол-2-іл, 4,6-  
 диметилпіримідин-2-іл, 4-метилпіримідин-2-іл, 2,4-  
 диметилпіримідин-6-іл, 2-метилпіримідин-4-іл, 4-  
 метилпіримідин-6-іл, 6-хлорпіперон-5-іл, 5-  
 хлоримідазо[1,2-а]піридин-2-іл, 1H-інден-3-іл, 1H-  
 2-метилінден-2-іл, 3,4-дигідронафт-1-іл, 5-4-  
 ізопропенілциклогексен-1-іл та 4-дигідронафт-2-  
 ил

Нові альфа-заміщені піримідин-тіоалкільні  
 сполуки формули I включають сполуки, де  $R_1$  не є  
 2- або 3-піридинілом, необов'язково заміщеним  $C_1$ -  
 $C_4$  алкілом, атомом галогену,  $NH_2$  або  $-OH$ , коли  $m$   
 дорівнює 0,  $Y$  є  $S$ ,  $R_{13}$  є  $-H$ ,  $R_{12}$  є  $-H$  або  $C_1$ - $C_4$  ал-  
 кілом,  $R_4$  є  $-H$ ,  $-OH$ , галогеном або  $NH_2$ ,  $R_5$  є  $-H$ ,  
 галогеном або  $C_1$ - $C_4$  алкілом, та  $R_8$  вибрано з гру-  
 пи, що складається з  $-H$ , галогену або  $-OH$

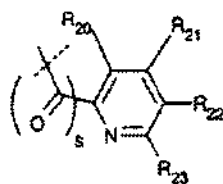
Більш прийнятні нові альфа-заміщені піри-  
 мідин-тіоалкільні та алкілефірні анти-CHID сполуки  
 формули IA включають сполуки, де  $Y$  є  $S$  та  $m$  до-  
 рівнює 0

Такі більш прийнятні нові альфа-заміщені пі-  
 римідин-тіоалкільні та алкілефірні анти-CHID спо-  
 луки формули IA включають сполуки, де  $Y$  є  $S$ ,  $m$   
 дорівнює 0,  $R_{12}$  є  $CH_3$  та  $R_{13}$  є  $-H$

Такі більш прийнятні нові альфа-заміщені пі-  
 римідин-тіоалкільні та алкілефірні анти-CHID спо-  
 луки формули IA включають сполуки, де  $Y$  є  $S$ ,  $m$   
 дорівнює 0,  $R_{12}$  є  $CH_3$ ,  $R_{13}$  є  $-H$ ,  $R_4$  є  $NH_2$ ,  $R_5$  є  $-H$ , та  
 $R_8$  є  $-Cl$ ,  $CF_3$  або  $CN$

Ще більш прийнятні нові альфа-заміщені піри-  
 мідин-тіоалкільні та алкілефірні анти-CHID сполуки  
 формули IA включають сполуки, де  $Y$  є  $S$ ,  $m$  дорів-  
 нює 0,  $s$  дорівнює 0,  $R_{12}$  є  $CH_3$ ,  $R_{13}$  є  $-H$ ,  $R_4$  є  $NH_2$ ,

R<sub>5</sub> є -H, R<sub>6</sub> є -Cl, CF<sub>3</sub> або CN, та R<sub>1</sub> вибрано з групи, яка складається з



Найбільш прийнятні нові альфа-заміщені піримідин-тіоалкілні та алкілфеніри анти-CHID сполуки формули ІА включають сполуки, де Y є S, m дорівнює 0, s дорівнює 0, R12 є CH3, R13 є, R4 є NH2, R5 є -H, R6 є -Cl, CF<sub>3</sub> або CN, та R1 вибрано з групи, що складається з 3-ізохіноліну, 1-ізохіноліну, 2-хіноліну, 3-хіноліну, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)-ізохіноліну, 1-(5,6,7,8-тетрагідро)-ізохіноліну, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)-хіноліну, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)-хіноліну, 3-(5,6-дигідро)-2H-2-піриндину, 1-(5,6-дигідро)-2H-2-піриндину, 2-(5,6-дигідро)-1H-1-піриндину, 3-(5,6-дигідро)-1H-1-піриндину, 5-фуоро[2,3-с]піридину, 6-фуоро[3,2-с]піридину, 4-фуоро[3,2-с]піридину, 7-фуоро[2,3-с]піридину, 6-фуоро[2,3-б]піридину, 5-фуоро[2,3-с]піридину, 6-(2,3-дигідро)-фуоро[3,2-с]піридину, 4-(2,3-дигідро)фуоро[3,2-с]піридину, 7-(2,3-дигідро)фуоро[2,3-с]піридину, 6-(2,3-дигідро)фуоро[2,3-б]піридину, 5-(2,3-дигідро)-фуоро[3,2-б]піридину, 6-(1,3-дигідро)-фуоро[3,4-с]піридину, 4-(1,3-дигідро)-фуоро[3,4-с]піридину, 2-(5,7-дигідро)-фуоро[3,4-б]піридину, 6-(3,4-дигідро)-2H-пірано[2,3-с]піридину, 6-(3,4-дигідро)-1H-пірано[3,4-с]піридину, 7-(3,4-дигідро)-1H-пірано[4,3-с]піридину, 7-(3,4-дигідро)-2H-пірано[3,2-с]піридину, 5-(3,4-дигідро)-2H-пірано[3,2-с]піридину, 5-(3,4-дигідро)-1H-пірано[4,3-с]піридину, 8-(3,4-дигідро)-1H-пірано[3,4-с]піридину, 8-(3,4-дигідро)-2H-пірано[2,3-с]піридину, 7-(3,4-дигідро)-2H-пірано[2,3-б]піридину, 2-(5,6-дигідро)-1H-пірано[3,4-б]піридину, 2-(5,6-дигідро)-2H-пірано[4,3-б]піридину, 6-(3,4-дигідро)-2H-пірано[3,2-б]піридину, 5-1H-піроло[2,3-с]піридину, 6-1H-піроло[3,2-с]піридину, 4-1H-піроло-[3,2-с]піридину, 7-1H-піроло[2,3-с]піридину, 6-1H-піроло[2,3-б]піридину, 5-1H-піроло[3,2-б]піридину, 5-(2,3-дигідро)-1H-піроло[2,3-с]піридину, 6-(2,3-дигідро)-1H-піроло[2,3-с]піридину, 4-(2,3-дигідро)-1H-піроло[3,2-с]піридину, 7-(2,3-дигідро)-1H-піроло[2,3-с]піридину, 6-(2,3-дигідро)-1H-піроло[2,3-б]піридину, 5-(2,3-дигідро)-1H-піроло[3,2-б]піридину, 6-(1,3-дигідро)-1H-піроло[3,4-с]піридину, 4-(1,3-дигідро)-1H-піроло[3,4-с]піридину, 2-(5,7-дигідро)-1H-піроло[3,4-б]піридину, 6-1,7-нафтиридину, 6-2,7-нафтиридину, 7-2,6-нафтиридину, 7-1,6-нафтиридину, 5-1,6-нафтиридину, 5-2,6-нафтиридину, 8-2,7-нафтиридину, 8-1,7-нафтиридину, 7-1,8-нафтиридину, 2-1,7-нафтиридину, 2-1,6-нафтиридину, 6-1,5-нафтиридину, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,7-нафтиридину, 6-(1,2,3,4-

тетрагідро)-2,7-нафтиридину, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,6-нафтиридину, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,6-нафтиридину, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,6-нафтиридину, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,6-нафтиридину, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-2,7-нафтиридину, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,7-нафтиридину, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,8-нафтиридину, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)-1,7-нафтиридину, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)-1,6-нафтиридину, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-1,5-нафтиридину, 1-нафтилу, 2-нафтилу, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)нафтилу, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)нафтилу, 4-(2,3-дигідро)-1H-індену, 5-(2,3-дигідро)-1H-індену, 5-бензофурану, 4-бензофурану, 6-бензофурану, 7-бензофурану, 5-(2,3-дигідро)-бензофурану, 4-(2,3-дигідро)-бензофурану, 6-(2,3-дигідро)-бензофурану, 7-(2,3-дигідро)-бензофурану, 4-(1,3-дигідро)-ізобензофурану, 5-(1,3-дигідро)-ізобензофурану, 4-1H-індопілу, 5-1H-індопілу, 6-1H-індопілу, 7-1H-індопілу, 4-(2,3-дигідро)-1H-індопілу, 5-(2,3-дигідро)-1H-індопілу, 6-(2,3-дигідро)-1H-індопілу, 7-(2,3-дигідро)-1H-індопілу, 4-(1,3-дигідро)-1H-ізоіндопілу, 5-(1,3-дигідро)-1H-ізоіндопілу, 5-(3,4-дигідро)-1H-2-бензопірану, 6-(3,4-дигідро)-1H-2-бензопірану, 7-(3,4-дигідро)-1H-2-бензопірану, 8-(3,4-дигідро)-1H-2-бензопірану, 5-(3,4-дигідро)-2H-1-бензопірану, 6-(3,4-дигідро)-2H-1-бензопірану, 7-(3,4-дигідро)-2H-1-бензопірану, 8-(3,4-дигідро)-2H-1-бензопірану, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-ізохіноліну, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-ізохіноліну, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-ізохіноліну, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-ізохіноліну, 5-(1,2,3,4-тетрагідро)-хіноліну, 6-(1,2,3,4-тетрагідро)-хіноліну, 7-(1,2,3,4-тетрагідро)-хіноліну, 8-(1,2,3,4-тетрагідро)-хіноліну, 5-тієно[2,3-с]піридину, 6-тієно[3,2-с]піридину, 4-тієно[3,2-с]піридину, 7-тієно[2,3-с]піридину, 6-тієно[2,3-б]піридину, 5-тієно[3,2-б]піридину, 5-(2,3-дигідро)-тієно[2,3-с]піридину, 6-(2,3-дигідро)-тієно[2,3-с]піридину, 4-(2,3-дигідро)-тієно[3,2-с]піридину, 7-(2,3-дигідро)-тієно[2,3-с]піридину, 6-(2,3-дигідро)-тієно[2,3-б]піридину, 5-(2,3-дигідро)-тієно[3,2-б]піридину, 6-(1,3-дигідро)-тієно[3,4-с]піридину, 4-(1,3-дигідро)-тієно[3,4-с]піридину, 2-(5,7-дигідро)-тієно[3,4-б] піридину, 6-(3,4-дигідро)-2H-тіопірано[2,3-с]піридину, 6-(3,4-дигідро)-1H-тіопірано[3,4-с]піридину, 7-(3,4-дигідро)-1H-тіопірано[4,3-с]піридину, 7-(3,4-дигідро)-2H-тіопірано[3,2-с]піридину, 5-(3,4-дигідро)-2H-тіопірано[3,2-с]піридину, 5-(3,4-дигідро)-1H-тіопірано[4,3-с]піридину, 8-(3,4-дигідро)-1H-тіопірано[3,4-с]піридину, 7-(3,4-дигідро)-2H-тіопірано[2,3-б]піридину, 2-(5,6-дигідро)-1H-тіопірано[3,4-б]піридину, 2-(5,6-дигідро)-2H-тіопірано[4,3-б]піридину, 6-(3,4-дигідро)-2H-тіопірано[3,2-б]піридину, 5-бензо[б]тіофену, 4-бензо[б]тіофену, 6-бензо[б]тіофену, 7-бензо[б]тіофену, 5-(2,3-дигідро)-бензо[б]тіофену, 4-(2,3-дигідро)-бензо[б]тіофену, 6-(2,3-дигідро)-бензо[б]тіофену, 7-(2,3-дигідро)-бензо[б]тіофену, 4-(1,3-дигідро)-бензо[с]тіофену, 5-(1,3-дигідро)-бензо[с]тіофену, 5-(3,4-дигідро)-1H-2-

бензотіопіранілу, 6-(3,4-дигідро)-1Н-2-  
 бензотіопіранілу, 7-(3,4-дигідро)-1Н-2-  
 бензотіопіранілу, 8-(3,4-дигідро)-1Н-2-  
 бензотіопіранілу, 5-(3,4-дигідро)-2Н-1-  
 бензотіопіранілу, 6-(3,4-дигідро)-2Н-1-  
 бензотіопіранілу, 7-(3,4-дигідро)-2Н-1-  
 бензотіопіранілу, 8-(3,4-дигідро)-2Н-1-  
 бензотіопіранілу,

найбільш прийнятне, представника групи, яка включає 3-ізохінолініл, 1-ізохінолініл, 2-хінолініл, 3-хінолініл, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)ізохінолініл, 1-(5,6,7,8-тетрагідро)ізохінолініл, 2-(5,6,7,8-тетрагідро)-хінолініл, 3-(5,6,7,8-тетрагідро)-хінолініл, 3-(5,6-дигідро)-2Н-2-пириндиніл, 1-(5,6-дигідро)-2Н-2-пириндиніл, 2-(5,6-дигідро)-1Н-1-пириндиніл, 3-(5,6-дигідро)-1Н-1-пириндиніл, 5-фуоро[2,3-с]пириндиніл, 6-фуоро[3,2-с]пириндиніл, 4-фуоро[3,2-с]пириндиніл, 7-фуоро[2,3-с]пириндиніл, 6-фуоро[2,3-б]пириндиніл, 5-фуоро[3,2-б]пириндиніл, 5-(2,3-дигідро)фуоро[2,3-с]пириндиніл, 6-(2,3-дигідро)фуоро[3,2-с]пириндиніл, 4-(2,3-дигідро)фуоро[3,2-с]пириндиніл, 7-(2,3-дигідро)фуоро[2,3-с]пириндиніл, 6-(2,3-дигідро)фуоро[2,3-б]пириндиніл, 5-(2,3-дигідро)фуоро[3,2-б]пириндиніл, 6-(1,3-дигідро)фуоро[3,4-с]пириндиніл, 4-(1,3-дигідро)фуоро[3,4-с]пириндиніл, 2-(5,7-дигідро)фуоро[3,4-б]пириндиніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[2,3-с]пириндиніл, 6-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[3,4-с]пириндиніл, 7-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[4,3-с]пириндиніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[3,2-с]пириндиніл, 5-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[3,2-с]пириндиніл, 5-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[4,3-с]пириндиніл, 8-(3,4-дигідро)-1Н-пірано[3,4-с]пириндиніл, 8-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[2,3-с]пириндиніл, 7-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[2,3-б]пириндиніл, 2-(5,6-дигідро)-1Н-пірано[3,4-б]пириндиніл, 2-(5,6-дигідро)-2Н-пірано[4,3-б]пириндиніл, 6-(3,4-дигідро)-2Н-пірано[3,2-б]пириндиніл

Піримідин-тіоалкільні сполуки формули I як правило та найбільш часто одержують шляхом взаємодії 2-меркаптопіримідину з відповідним алкілувальним агентом, наприклад, мезилатом або галогенідом Дивись, наприклад, схему А

Коли R<sub>12</sub> та R<sub>13</sub> є різними, сполуки формули I (а також ІА та ІВ) виділяють у вигляді рацемічної суміші, і вона містить R та S ізомери, що їх може бути виділено з рацемічної суміші за допомогою ВЕРХ з використанням колонки з хіральною фазою, такої як Chiralcel OD-H, елюванням відповідною сумішшю розчинників, такою як, ізопропанол/гексан R та S ізомери сполуки формули I (коли R<sub>12</sub> та R<sub>13</sub> є різними) можуть бути одержані з відповідного хірального галогеніду (або мезилату) II (дивись схему В) Відповідний хіральный галогенід (або мезилат) II одержують з хірального спирту IV Відповідний хіральный спирт IV можна одержати з відповідного кетону V, використовуючи хіральный відновний агент, такий як (+) або (-)-діізопінокамфелхлорборан або інші хіральні відновні агенти, відомі з літератури Відповідний хіральный спирт IV також одержують шляхом розділення рацемічного спирту VII шляхом ферментативного гідролізу відповідного ацетату VI відповідним ферментом, таким як PS-30 амінолі-

паза або L1754, тип VII, з candidae cylindracea чи інші ферменти, відомі з літератури Відповідний хіральный спирт IV також одержують шляхом розділення рацемічного спирту VII ферментативною етерифікацією (такою як ацетилювання чи бутілювання) рацемічного спирту VII (одержуючи хіральну сполуку VIII), використовуючи відповідний фермент, такий як ліпаза з підшлункової залози свині, тип II, або інші ферменти, відомі з літератури

Альфа-заміщені піримідин-тіоалкільні та алкілефірні сполуки формули I включають сполуки Прикладів 193 - 291 Більш прийнятними є анти-СНІД сполуки за Прикладами 230, 231, 233, 234, 237, 238, 239, 240, 241, 242, 243, 246, 247, 248, 249, 250, 251, 252, 256, 269, 270, 271, 272, 273, 277, 194, 199, 203, 207, 282, 283, 284, 285, 286, 287, 289, 290, 297, 299, та більш прийнятно, 237, 238, 239, 246, 289, 290, 297, 299, та ще більш прийнятно, 290, 297, 299, та їх солі (наприклад, 302, 306 та 301)

Піримідин-тіоалкільні та алкілефірні сполуки формули I утворюють кислотно-адитивні солі, такі як мезилат, гідрохлорид, гідробромід, гідродид, сульфат, фосфат, ацетат, пропіонат, лактат, малеат, малат, сукцинат, тартрат і таке інше Деякі з можливих взаємозамінних замісників є кислотними і як такі утворюють основно-адитивні солі, коли взаємодіють з достатньо сильними основами Фармацевтично прийнятні солі включають солі як неорганічних, так і органічних основ Більш прийнятні фармацевтично прийнятні солі включають солі таких основ, наприклад, гідроксиду амонію, трометаміну (ТНАМ), 2-аміно-2-(гідроксиметил)-1,3-пропандіолу Відповідні катіони включають, наприклад, натрій, калій, кальцій та магній

Піримідин-тіоалкільні та алкілефірні анти-СНІД сполуки формули ІА можуть використовуватися як інгібітори зворотної транскриптази вірусів, ферменту необхідного для реплікації вірусу імунодефіциту людини, і тому можуть використовуватися при лікуванні таких захворювань, як СНІД

Термін ретровірус людини (РВЛ) означає вірус імунодефіциту людини типу I або його штами, очевидні для фахівця у цій галузі, що належать до цих самих родин вірусів, та які викликають фізіологічні ефекти у людей, подібно до різних ретровірусів людини

Пацієнти, які підлягають лікуванню, включають тих індивідумів, котрі (1) інфіковані одним чи кількома штамами ретровірусу людини, що визначається за наявністю або вимірюваною кількістю анти-тіл до вірусу, або антигенів у сироватці крові, та (2) мають або визначену за симптомами СНІД-інфекцію, таку як (а) дисемінований птоплазмоз, (b) ізоспоріаз, (с) бронхіальний та легеневий кандидоз, включаючи плазмодіємію пневмонію, (d) лімфому, відмінну від лімфоми Ходжкіна, або (е) саркому Капоши, та вік яких менший за 60 років, або котрі мають абсолютний відлік CD4 лімфоцитів в периферійній крові менший від 200/мм<sup>3</sup>

Сполуки формули ІА можуть вводитися перорально Підхожі стандартні лікарські форми включають таблетки, капсули, суспензії, розчини та еліксири Ефективна кількість становить від приблизно 0,1 до приблизно 500 мг/кг/день Типова стандартна доза для людини вагою 70 кг повинна

становити від приблизно 10мг до приблизно 2000мг, більш прийнятно, від приблизно 100мг до приблизно 1000мг, що вводяться від одного до шести разів на день

Точна доза та частота введення такою мірою, як це добре відомо фахівцям у цій галузі, залежать від конкретної сполуки, що її застосовують, формули ІА, конкретного стану, який необхідно випікувати, тяжкості стану, який необхідно випікувати, віку, ваги, загального фізичного стану конкретного пацієнта, іншого медикаментозного лікування індивідуума, може здійснюватися та може визначатися більш точно шляхом визначення рівня у крові або концентрації сполук формули ІА в крові пацієнта та/або реакції пацієнта відносно конкретного стану, що підлягає лікуванню

Пацієнти, що мають позитивну реакцію на ВІЛ, але не мають симптомів, як правило можуть лікуватися більш низькими пероральними дозами(від приблизно 0,2 до приблизно 100мг/кг/день) Пацієнти з ARC(комплекс, пов'язаний зі СНІД) та зі СНІДом мають як правило лікуватися за допомогою більш високих пероральних доз(від приблизно 1 до приблизно 500мг/кг/день)

Піримидин-тіоалкільні та алкілефірні анти-СНІД сполуки формули ІА відповідно до цього винаходу можуть використовуватись у поєднанні(або послідовно) з іншими антивірусними агентами, такими як AZT, ddI, ddC, з нуклеозидними анти-СНІД агентами, такими як ті, що їх описано в [№08,400095, касета 4788 1, СР, подано 7 березня 1995 року, Міжнародний патентний публікації №WO 91/09849, яку опубліковано 11 липня 1991 року, та Міжнародний патентний публікації №WO93/01181, що її опубліковано 21 січня 1993 року], а також з інгібіторами протеази

Корисність піримидин-тіоалкільних та алкілефірних анти-СНІД сполук формули ІА відповідно до цього винаходу може бути визначено за їх здатністю інгібувати зворотну транскриптазу вірусів, ферменту, необхідного для реплікації вірусу імунodefіциту людини Цей фермент має характеристики, що відрізняють його від інших відомих клітинних полімераз, та він є унікальним ферментом, який не виявляють у неінфікованих клітинах Зворотну транскриптазу вірусів(дикого типу) виявляють в екстрактах з бактеріальних клітин, одержаних відповідно до способу, що його описано в [AIDS Virus Reverse Transcriptase defined by high level expression in Escherichia coli, EMBO J 6 3133 - 3137 (1987)] Зворотну транскриптазу вірусів P236L одержують згідно з PNAS 90 4713 - 4717(1993) Інгібування цього ферменту визначають клітинним вільним аналізом, за яким вимірюють рівень радіоактивних попередників, включених до ДНК Екстракти, приготовані згідно зі способом Science, 1125 - 1129(1981), інкубують у суміші інгібітора, 20мм дитіотрептолу, 60мм хлориду натрію, 0,05% NP-40, 10мм хлориду магнію, 50мм Трис-буферу з рН 8,3, 10мкМ [<sup>35</sup>S]-міченого деоксинуклеозид-5'-трифосфату, 10 мкг/мл матриці РНК(полі гС або полі гГ) та 5мкг/мл праймера ДНК(оліго dG або оліго dT) протягом 30 хвилин при 37°C Включення радіоактивно-міченого попередника визначають за допомогою відбору аліквот реакційної суміші, які спричинюють появу плями на

папері DE81, промивання паперу для випікування незв'язаного попередника, сушіння та визначального підрахунку Результати(IC<sub>50</sub> означає концентрацію, піки в мкМ, необхідну для інгібування активності зворотної транскриптази(P236L й дикого типу) до ступеня в 50%) різних аналізів об'єднують та представляють як % інгібування та/або IC<sub>50</sub>(розраховано) в таблиці 1(P236L) та таблиці 2(дикого типу)

#### Позначення та визначення

Визначення та пояснення нижче стосуються термінів, що використовуються у всьому документі, включаючи як опис, так і формулу винаходу

1. Визначення для формул та позначення для змінних

Хімічні формули, які представляють різні сполуки й молекулярні фрагменти в описі та у формулі винаходу, можуть містити взаємозамінні замісники, окрім чітко визначених структурних ознак Ці взаємозамінні замісники вказано літерою або літерою з подальшим нижнім індексом, наприклад, "Z<sub>1</sub>" або "R<sub>1</sub>", де "i" є цілим числом Ці взаємозамінні замісники є або одновалентними, або двовалентними, тобто вони являють собою групу, зв'язану зі сполуками цієї формули за допомогою однієї або двох хімічних зв'язків Наприклад, група Z<sub>1</sub> може представляти двовалентну змінну, якщо вона приєднана до сполуки формули CH<sub>3</sub>-C(=Z<sub>1</sub>)H Групи R<sub>i</sub> та R<sub>j</sub> можуть представляти одновалентні взаємозамінні замісники, якщо вони приєднані до сполуки формули CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-C(R<sub>i</sub>)(R<sub>j</sub>)H Коли хімічні формули записано в лінію, як формули вище, взаємозамінні замісники, що містяться в дужках, приєднуються до атому безпосередньо ліворуч від взаємозамінного замісника, що його взято в дужки Коли два чи більше послідовних взаємозамінні замісники взято в дужки, кожен з послідовних взаємозамінних замісників є приєднаним до атому ліворуч, що безпосередньо передує, який не взято в дужки Таким чином, в формулі вище як R<sub>i</sub>, так й R<sub>j</sub>, приєднані до атому вуглецю, що передує

Хімічні формули або їх частини, які записано в лінію, представляють атоми в лінійному ланцюзі Символ "." як правило представляє зв'язок між двома атомами в ланцюзі Так, CH<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH(R<sub>i</sub>)-CH<sub>3</sub> представляє 2-заміщену 1-метоксипропанову сполуку Подібно до цього, символ "=" представляє подвійний зв'язок, наприклад, CH<sub>2</sub>=C(R<sub>i</sub>)-O-CH<sub>3</sub>, а символ "≡" представляє потрійний зв'язок, наприклад, HC≡C-CH(R<sub>i</sub>)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> Карбонільні групи зображено одним з двох способів -CO- або -C(=O)-, причому перше є більш прийнятним через простоту

Хімічні формули циклічних(кільцевих) сполук або молекулярних фрагментів можна представити у лінію Так, сполуку 4-хлор-2-метилпіридин може бути представлено в лінію як N<sup>+</sup>=C(CH<sub>3</sub>)-CH=CCl-CH=C<sup>+</sup>N за умови, що атоми, позначені зірочкою(\*) зв'язані один з одним з утворенням кільця Подібно циклічний молекулярний фрагмент 4-(етил)-1-піперазиніл може бути представлено як -N<sup>+</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)-CH<sub>2</sub>-C<sup>+</sup>H<sub>2</sub>

Жорстка циклічна(кільцева) структура для будь-якої з сполук, що розглядаються, визначає орієнтацію по відношенню до площини кільця для замісників, приєднаних до кожного атому вуглецю

жорсткої циклічної сполуки. Для насичених сполук, що мають два замісники, приєднані до атому вуглецю, який є частиною циклічної системи,  $-C(X_1)(X_2)-$ , два замісники можуть бути або в аксіальній, або в екваторіальній позиції по відношенню до кільця, і можуть змінювати своє положення як аксіальне/екваторіальне. Однак позиція двох замісників по відношенню до кільця та один до одного записується фіксованою. В той час як один з замісників час від часу може скоріше лежати в площині кільця(екваторіально) ніж вище або нижче цієї площини(аксіально), один з замісників завжди знаходиться над іншим. В хімічних структурних формулах, що зображують такі сполуки, замісник ( $X_1$ ), який знаходиться "нижче" іншого замісника ( $X_2$ ), буде позначатись як такий, що перебуває в альфа( $\alpha$ ) конфігурації та позначатись за допомогою штрихової, штрихпунктирної або пунктирної лінії приєднання до атому вуглецю, тобто за допомогою символу "----" або " ". Відповідний замісник, розташований "вище" ( $X_2$ ) іншого ( $X_1$ ), визначається як такий, що знаходиться бета( $\beta$ ) конфігурації, та позначається за допомогою безперервної лінії приєднання до атому вуглецю.

Коли взаємозамінний замісник є двовалентним, валентності можуть бути взяті разом чи окремо, або обома способами при визначенні змінної. Наприклад, взаємозамінний замісник  $R_1$ , приєднаний до атому вуглецю як  $-C(=R_1)-$  може бути двовалентним й визначатись як оксо чи кето(таким чином, утворюючи карбонільну групу  $(-CO-)$ ) або як два окремо приєднані одновалентні взаємозамінні замісники  $\alpha-R_{11}$  та  $\beta-R_{1k}$ . Коли двовалентний взаємозамінний замісник  $R_1$  визначається як такий, що складається з двох одновалентних взаємозамінних замісників, позначення, яке використовується для визначення двовалентного взаємозамінного замісника, являє собою форму  $\alpha-R_{11} \beta-R_{1k}$  або будь-який її варіант. У такому випадку як  $\alpha-R_{11}$  так і  $\beta-R_{1k}$ , приєднані до атому вуглецю з утворенням  $-C(\alpha-R_{11})(\beta-R_{1k})-$ . Наприклад, коли двовалентний взаємозамінний замісник  $R_8$ ,  $-C(=R_8)-$  визначається як такий, що складається з двох одновалентних взаємозамінних замісників, два одновалентні взаємозамінні замісники є  $\alpha-R_{81}$ ,  $\beta-R_{82}$ ,  $\alpha-R_{89}$ ,  $\beta-R_{810}$  і таке інше. Подібно до цього, для двовалентного взаємозамінного замісника  $R_{11}$ ,  $-C(=R_{11})-$  два одновалентні взаємозамінні замісники є  $\alpha-R_{111}$ ,  $\beta-R_{112}$ . Для кільцевого замісника, для якого окремі орієнтації  $\alpha$  та  $\beta$  не існують(наприклад, через наявність вуглецевого подвійного зв'язку в кільці), та для замісника, приєданого до атому вуглецю, що не є частиною кільця, продовжує використовуватись зазначене вище позначення, але позначення  $\alpha$  та  $\beta$  не використовуються.

Саме через те, що двовалентний взаємозамінний замісник може визначатись як два окремі одновалентні взаємозамінні замісники, два окремі одновалентні взаємозамінні замісники може бути визначено як узяті разом з утворенням двовалентного взаємозамінного замісника. Наприклад, у формулі  $-C_1(R_1)H-C_2(R_1)H-$  ( $C_1$  та  $C_2$  визначають доволіно перший та другий атом вуглецю, відповідно)  $R_1$  та  $R_1$  може бути визначено як узяті разом з утворенням(1) другого зв'язку між  $C_1$  та  $C_2$  або(2) двовалентної групи, такої як окса  $(-O-)$ , і таким чи-

ном формула описує епоксид. Коли  $R_1$  та  $R_1$ , узяті разом, утворюють більш складний фрагмент, такий як група  $-X-Y-$ , тоді орієнтація фрагменту є такою, що  $C_1$  в формулі вище приєднаний до  $X$ , та  $C_2$  приєднаний до  $Y$ . Таким чином, у прийнятих позначеннях позначення "  $R_1$  та  $R_1$ , узяті разом з утворенням  $-CH_2-CH_2-O-CO-$  " означає лактон, в якому карбоніл зв'язаний з  $C_2$ . Однак, коли позначається "  $R_1$  та  $R_1$ , узяті разом з утворенням  $-CO-C-CH_2-CH_2-$  ", позначення стосується лактону, в якому карбоніл з'єднаний з  $C_1$ .

Вміст атомів вуглецю в взаємозамінних замісниках позначається одним з двох способів. У першому способі використовується приставка для повного імені змінної, така як " $C_1-C_4$ ", де як "1", так і "4" є цілими числами, які представляють мінімальне та максимальне число атомів вуглецю в взаємозамінному заміснику. Приставка відокремлюється від змінної пробілом. Наприклад, " $C_1-C_4$  алкіл" представляє алкіл з від 1 до 4 атомів вуглецю(включаючи його ізомерні форми, якщо немає вказівки на протилежне). Там, де подано єдину таку приставку, повний вміст атомів вуглецю в змінній є визначенням. Так,  $C_2-C_4$  алкоксикарбоніл описує групу  $CH_3-(CH_2)_n-O-CO-$ , де  $n$  дорівнює нулю, одиниці або двом. За допомогою другого способу вміст атомів вуглецю тільки в кожній частині визначення визначається окремо шляхом застосування позначення " $C_1-C_1$ " в дужках та розташування його безпосередньо(без пробілу) перед тією частиною визначення, що її визначають. За допомогою цього необов'язкового позначення ( $C_1-C_3$ )алкоксикарбоніл має те саме значення, що й  $C_2-C_4$  алкоксикарбоніл, оскільки " $C_1-C_3$ " стосується тільки до вмісту атомів вуглецю в алкоксигрупі. Подібно до цього, хоча як  $C_2-C_6$  алкоксиалкіл, так і ( $C_1-C_3$ )алкокси( $C_1-C_3$ )алкіл, визначають алкоксиалкільні групи, що містять від 2 до 6 атомів вуглецю, два визначення відрізняються, оскільки перше визначення дозволяє або алкокси, або алкільний частині самим містити 4 або 5 атомів вуглецю, у той час як друге визначення обмежує будь-яку з цих груп до 3 атомів вуглецю.

Коли формула винаходу містить достатньо складний(циклічний) замісник, в кінці фрази вказується/позначається, що конкретний замісник буде позначенням(в дужках), яке буде відповідати тій самій назві/позначенню в SCHEMAX, що буде також представляти хімічну структурну формулу цього конкретного замісника.

## 2. Визначення

Всі температури подано в градусах по Цельсію.

ТШХ позначає тонкошарову хроматографію.

Хроматографія означає хроматографію при тиску доквітля на силікагелі.

ТГФ означає тетрагідрофуран.

ТБДМС означає трет-бутилдиметилсиліл.

Сольовий розчин означає водний насичений розчин хлориду натрію.

ЯМР означає спектроскопію ядерного магнітного(протонного) резонансу, хімічні зсуви подано в м.д.( $\delta$ ) відносно тетраметилсилану.

ІЧ означає інфрачервону спектроскопію.

-ф означає феніл( $C_6H_5$ ).

МС означає мас-спектрометрію, виражену як  $m/e$  або одиниці маса/заряд  $[M+H]^+$  означає вихідний позитивний іон плюс атом водню. ЕІ означає електронний імпульс. ХІ означає хімічну іонізацію. FАВ означає бомбардування швидкими атомами.

Ефір означає діетиловий ефір.

Галоген означає атом галогену (-Cl, -Br, -F або -I).

Фармацевтично прийнятний відноситься до таких властивостей та/або речовин, які є прийнятними для пацієнта з фармакологічної/токсикологічної точки зору та для промислового хіміка-фармацевта з фізичної/хімічної точки зору щодо композиції, препарату, стабільності, прийнятності для пацієнта та біологічної доступності.

Піридиніл означає піридинильний радикал згідно з номенклатурою IUPAC. Наприклад, 2-піридил(піридинове кільце, заміщене в 2-позиції).

Коли використовуються пари розчинників, застосовані відношення розчинників подано як об'єм/об'єм(о/о).

ВІЛ означає ВІЛ-1 (дикий тип та/або його стійкі до лікарських засобів мутанти, наприклад, M41L, K65N, K87L, K70R, L74V, V75T, A98G, L100I, K103E, K103N, K103Q, V106A, V108I, E138K, V179D, V179E, Y181C, Y188H, Y188L, G190A, T215Y, T215F, K219Q, K219E, P236L та K238T).

Лікування означає інпбування ВІЛ вірусу, та буде відрізнятися залежно від інфікованого індивідуума. Для індивідуумів, що мають позитивну ВІЛ реакцію(інфіковані), але не мають симптомів, піримідин-тіоалкільні сполуки формули I будуть уповільнювати або відвертати появу симптомів. Для індивідуумів, які мають позитивну ВІЛ реакцію, у яких симптоми виявлені та які страждають від СНІДу або ARC, піримідин-тіоалкільні похідні формули IA будуть уповільнювати або відвертати настання "останньої стадії СНІДу". Для індивідуумів, які мають "останню стадію СНІДу", піримідин-тіоалкільні та алкілефірні похідні формули IA будуть продовжувати час життя цих індивідуумів.

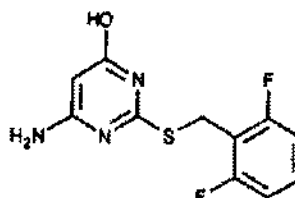
Піримідин-тіоалкільні та алкілефірні сполуки формули I (а також формул IA та/або IB) включають альфа-заміщені піримідин-тіоалкільні та алкілефірні сполуки. Всі посилання на "піримідин-тіоалкільні та алкілефірні сполуки" та "піримідин-

тіоалкільні та алкілефірні анти-СНІД сполуки" включають "альфа-заміщені піримідин-тіоалкільні та алкілефірні сполуки" та "альфа-заміщені піримідин-тіоалкільні та алкілефірні анти-СНІД сполуки", якщо спеціально не вказане інше.

Приклади

Без подальших уточнень припускається, що фахівець у цій галузі може, використовуючи попередній опис, втілити цей винахід в його найбільш повному обсязі. Подані далі докладні Приклади описують те, як отримати різноманітні сполуки та/або здійснити різні способи відповідно до цього винаходу, і передбачені як винятково ілюстративні, та не є обмеженнями опису, що передувє, будь-яким чином. Фахівець у цій галузі легко виявить відповідні зміни в способах, як відносно реагентів, так і відносно умов та способів проведення реакцій.

Приклад 1. Одержання 4-аміно-6-гідрокси-2-(2,6-дифторфеніл-метилтіо)піримідину, (сполука №1)



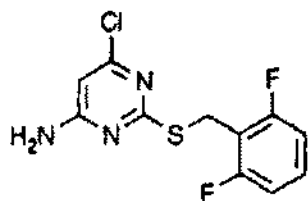
Моногідрат 4-аміно-6-гідрокси-2-меркаптопіримідину(1,61г, 10,0ммоль) суспендують в 50% етанолі(10мл), потім обробляють твердим гідроксидом натрію(440мг, 11,0ммоль) та перемішують, аж доки твердий продукт не розчиниться. Додають 2,6-дифторбензилбромід(2,17г, 10,5ммоль) та реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 1,5 годин. Після охолодження до 22°C твердий продукт збирають, промивають водою, потім сушать на повітрі. Зазначену в заголовку сполуку перекристалізують з етанолу, т.пл. 245 - 246°C.

Додержуючись загального способу Прикладу 1 та здійснюючи несуттєві зміни, але, використовуючи відповідний галогенід, синтезують такі сполуки

		Т пл (°C)
Приклад/сполука №2	4-аміно-2-(бензилтіо)-6-гідроксипіримідин	236 - 239
Приклад/сполука №3	4-аміно-2-(2-метилфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	250 - 251
Приклад/сполука №4	4-аміно-2-(3-метилфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	230 - 231
Приклад/сполука №5	4-аміно-2-(4-метилфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	266 - 267
Приклад/сполука №6	4-аміно-2-(3-трифторметилфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	222 - 223
Приклад/сполука №7	4-аміно-2-(3-метоксифенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	206 - 207
Приклад/сполука №8	4-аміно-2-(4-метоксифенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	231 - 234
Приклад/сполука №9	4-аміно-2-(3-фторфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	92 - 93
Приклад/сполука №10	4-аміно-2-(3-хлорфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	84 - 85
Приклад/сполука №11	4-аміно-2-(3-бромфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	194 - 196
Приклад/сполука №12	4-аміно-2-(3-йодфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	208 - 209
Приклад/сполука №13	4-аміно-2-(3-нітрофенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	263 - 264
Приклад/сполука №14	4-аміно-2-(3-карбометоксифенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин ЯМР (DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,01(с, 1H), 7,83(д, J = 7,8, 1H), 7,74(д, J = 7,8, 1H), 7,45(т, J = 7,8, 1H), 6,55(с, 2H), 4,95(с, 1H), 4,40(с, 2H), 3,84(с, 3H)	
Приклад/сполука №15	4-аміно-2-(4-трет-бутилфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	263 - 264

29	56992	30
Приклад/сполука №16	4-аміно-2-(3,4-дифторфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	222 - 224
Приклад/сполука №17	4-аміно-2-(3,4-дихлорфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	255
Приклад/сполука №18	4-аміно-2-(3,5-дихлорфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	276 - 277
Приклад/сполука №19	4-аміно-2-(2,4-дихлорфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	278 - 279
Приклад/сполука №20	4-аміно-2-(3,5-дибромфенілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	288 - 289
Приклад/сполука №21	4-аміно-5-циклогексил-2-(бензилтіо)-6-гідроксипіримідин	195 - 196
Приклад/сполука №22	4-аміно-5-ізопропил-2-(бензилтіо)-6-гідроксипіримідин	170 - 171
Приклад/сполука №23	4-аміно-2-(2-придилметилтіо)-6-гідроксипіримідин	219 - 220
Приклад/сполука №24	4-аміно-2-[2-(3-етокси)пиридил метилтіо 1-6-гідроксипіримідин	214 - 216
Приклад/сполука №25	4-аміно-2-(3-придилметилтіо)-6-гідроксипіримідин	210 - 212
Приклад/сполука №26	4-аміно-2-(1-нафтилметилтіо)-6-гідроксипіримідин	240 - 242
Приклад/сполука №27	4-аміно-2-(2-нафтилметилтіо)-6-гідроксипіримідин	247 - 249
Приклад/сполука №28	4-аміно-2-(6,7-дифтор-2-нафтилметилтіо)-6-гідроксипіримідин	281 - 283 (розкл )
Приклад/сполука №29	4-аміно-2-(2-хінолінметилтіо)-6-гідроксипіримідин ЯМР (ДМСО- d <sub>6</sub> ) 8,33(д, J = 8,4, 1H), 7,99(м, 2H), 7,76(дт, J <sub>д</sub> = 1,2, J <sub>т</sub> = 7,6, 1H), 7,68(д, J = 8,4, 1H), 7,59(дт, J <sub>д</sub> = 1,2, J <sub>т</sub> = 7,6, 1H), 6,58(с, 2H), 4,97(с, 1H), 4,63(с, 2H)	
Приклад/сполука №30	4-аміно-2-(6-хлор-5-піперонілметилтіо)-6-гідроксипіримідин	254 - 255
Приклад/сполука №32	4-аміно-2-(Е-стирилметилтіо)-6-гідроксипіримідин	253 - 254
Приклад/сполука №33	4-аміно-2-(пропаргілтіо)-6-гідроксипіримідин	193 - 198

Приклад 34 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-(2,6-дифторфенілметилтіо)піримідину, (сполука №34)

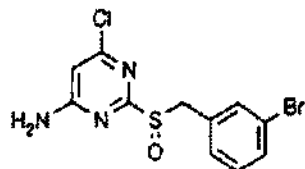


4-аміно-6-гідрокси-2-(2,6-дифторфенілметилтіо)піримідин(1,33г, 4,94ммоль, сполука №1) та 2-піколін(0,5мл) нагрівають із зво-

ротним холодильником з дефлегмацією РО-Сіз(6мл) протягом ночі. Після вилучення надлишкового розчинника у вакуумі залишок обробляють на льоді, а потім нагрівають із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Водний шар декантують, потім залишок обробляють надлишком NH<sub>4</sub>OH та нагрівають із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Після охолодження твердий продукт збирають і промивають водою, потім перекристалізують з толуолу, т. пл. 154°C.

31	56992	32
Приклад/сполука №61	4-аміно-6-хлор-2-(2-хінолінілметилтію)-піримідин	150 - 152
Приклад/сполука №62	4-аміно-6-хлор-2-(6-хлор-5-піперонілметилтію)-піримідин	157 - 159
Приклад/сполука №64	4-аміно-6-хлор-2-(Е-стирипметилтію)-піримідин	117 - 120
Приклад/сполука №65	4-хлор-2-(2-нафтилметилтію)-піримідин	76 - 78
Приклад/сполука №66	4-аміно-6-хлор-2-(пропаргілію)-піримідин	137 - 140

Приклад 67 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-(3-бромфенілметилсульфініл)піримідину, (сполука №67)



4-Аміно-6-хлор-2-(3-бромфенілметилтію)піримідин(165мг, 0,5ммоль, сполука №43) в метипенхлориді(10мл) обробляють 50% МСРВА(172мг, 0,50ммоль) та перемішують протягом 17 годин Твердий продукт збирають фільтруванням, промивають ефром та сушать, т пл 216 - 217°C

Додержуючись способу Прикладу 67 та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт 4-аміно-6-хлор-2-(2-нафтилметилтію)піримідин (сполука №59), одержують сполуку 4-аміно-6-хлор-2-(2-нафтилметилсульфініл)-піримідин (сполука №68) (т пл 222 - 223°C)

Приклад 69 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-(3-бромфенілметилсульфоніл)-піримідину (сполука №69)

4-аміно-6-хлор-2-(3-бромфенілметилтію)-піримідин(660мг, 2,0ммоль, сполука №43) в оцтовій кислоті(5мл) обробляють 30%  $N_2O_2$ (1мл) та перемішують при кімнатній температурі протягом 72 годин Сирий продукт розбавляють етилацетатом, промивають водою, насиченим  $NaHCO_3$  та насиченим сольовим розчином, сушать  $MgSO_4$  потім концентрують у вакуумі Продукт очищають шляхом хроматографії, використовуючи 1 : 1 етилацетат/гексан, т пл 191 - 192°C

Приклад 70 Одержання 4-аміно-5-бром-6-хлор-2-(2-нафтилметилтію)-піримідину (сполука №70)

4-Аміно-6-хлор-2-(2-нафтилметилтію)-піримідин(302мг, 1,0ммоль, сполука №59) та  $NaHCO_3$ (100мг, 1,2ммоль) розчиняють в 50% метанолі(3мл) та обробляють краплями розчином бром у метанолі(0,92М, 1,2мл, 1,1ммоль) Реакційну суміш знебарвлюють насиченим  $NaHSO_3$  та екстрагують етилацетатом Органічні фракції промивають водою, сушать  $MgSO_4$ , потім концентрують у вакуумі Продукт очищають шляхом хроматографії, використовуючи 15 : 85 етилацетат/гексан, т пл 158°C

Додержуючись загального способу Прикладу 67 та здійснюючи неістотні зміни, з 4-аміно-6-хлор-2-(2-піридилметилтію)-піримідину(сполука №55) одержують 4-аміно-5-бром-6-хлор-2-(2-піридилметилтію)-піримідин(сполука №71, т пл 119 - 120°C)

Приклад 72 Одержання 4,6-дигідрокси-2-(фенілметилтію)-піримідину

Тіобарбітурову кислоту(5,22г, 36,2ммоль) в етанолі(52мл) обробляють 3,25М  $NaOH$ (11,1мл, 36,2ммоль), та суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 30 хвилин Після швидкого охолодження до реакційної суміші додають бензилбромід(4,3мл, 36,2ммоль) та розчин нагрівають із зворотним холодильником протягом однієї години Реакційну суміш охолоджують та концентрують у вакуумі і одержаний твердий продукт фільтрують та промивають холодною  $H_2O$ , потім холодним етанолом, т пл > 320°C

Додержуючись загального способу Прикладу 72 та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідний дигідрокси-піримідинтіон, синтезують такі сполуки

		Т пл (°C)
Приклад/сполука №73	4,6-дигідрокси-5-метокси-2-(2-нафтилметилтію)-піримідин	248 - 249
Приклад/сполука №74	4,6-дигідрокси-5-фтор-2-(2-нафтилметилтію)-піримідин	>325
Приклад/сполука №75	4,6-дигідрокси-5-метил-2-(2-нафтилметилтію)-піримідин	285 - 286
Приклад/сполука №76	4,6-дигідрокси-5-фтор-2-(2-піридилметилтію)-піримідин	195(розкл )
Приклад/сполука №77	4,6-дигідрокси-2-(4-метоксифенілметилтію)-піримідин	207 - 208



Приклад 78 Одержання 4,6-дихлор-2-(бензилтіо)піримідину (сполука №78)

2-(Бензилтіо)-4-гідроксипіримідин(5,95г, 25,4ммоль, сполука №72) обробляють  $\text{POCl}_3$  (26мл) та нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують та надлишок  $\text{POCl}_3$  вилучають шляхом перегонки у вакуумі. Гарячий залишок випаровують на лід та водний шар нейтралізують з твердим  $\text{NaOH}$  до pH 7 - 8. Водний розчин екстрагують етилацетатом три рази та об'єднані органічні шари

промивають розбавленим  $\text{NaOH}$  та насиченим сольовим розчином, потім сушать  $\text{MgSO}_4$ . Розчин фільтрують та концентрують у вакуумі, потім очищують шляхом перегонки, т.к. (0,2мм рт.ст.) 155 - 160°C, одержуючи зазначену в заголовку сполуку.

ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,43(м, 2H), 7,29(м, 3H), 7,02(с, 1H), 4,37(с, 2H).

Додержуючись загального способу Прикладу 78 та виконуючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідний дигідроксипіримідин, синтезують такі сполуки.

		Т пл (°C)
Приклад/сполука №79	4,6-дихлор-5-метокси-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин	93 - 94
Приклад/сполука №80	4,6-дихлор-5-фтор-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин	80 - 81
Приклад/сполука №81	4,6-дихлор-5-метил-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин	109 - 110
Приклад/сполука №82	4,6-дихлор-5-фтор-2-(2-піридилметилтіо)-піримідин	ЯМР
Приклад/сполука №83	4,6-дихлор-2-(4-метоксифенілметилтіо)-піримідин	38 - 42

Сполука №82 ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,58(д, J = 4,1 1H), 7,67(м, 1H), 7,50(м, 1H), 7,24(м, 1H), 4,51(с, 2H).

Приклад 84 Одержання 4-піперидо-6-хлор-2-(бензилтіо)-піримідину, сполука №84

4,6-Дихлор-2-(бензилтіо)-піримідин(261мг, 0,96ммоль, сполука №78) розчиняють в метиленхлориді(3мл), обробляють триетиламіном(0,17мл, 1,20ммоль) та піперидином(0,10мл, 1,06ммоль) і перемішують при кімнатній температурі протягом

60 годин. Реакційну суміш гасять насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , промивають насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушать  $\text{MgSO}_4$  й концентрують у вакуумі. Зразок очищують шляхом хроматографії, використовуючи 1:3 етилацетат/гексан, т.пл 85 - 86°C.

Додержуючись загального способу Прикладу 84 та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідним чином заміщений амін, синтезують такі сполуки.

		Т пл (°C)
Приклад/сполука №85	4-піролідіно-6-хлор-2-(бензилтіо)-піримідин	80 - 81
Приклад/сполука №86	4-морфоліно-6-хлор-2-(бензилтіо)-піримідин	119 - 120
Приклад/сполука №87	4-пропиламіно-6-хлор-2-(бензилтіо)-піримідин	67 - 68
Приклад/сполука №88	4-гідразіно-6-хлор-2-(бензилтіо)-піримідин	136 - 138

Приклад 89 Одержання 4-аміно-5-метокси-6-хлор-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідину, (сполука №89)

4,6-Дихлор-5-метокси-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин(1,40г, 4,0ммоль, сполука №79) розчиняють в ацетонітрилі(10мл), обробляють концентрованим гідроксидом амонію(2мл), потім нагрівають до 120°C в герметично закритій трубці протягом

2,5 годин. Після охолодження продукт фільтрують, промивають водою та сушать, т.пл 115 - 117°C.

Додержуючись загального способу Прикладу 89 та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідний дихлорпіримідин, синтезують такі сполуки.

		Т пл (°C)
Приклад/сполука №90	4-аміно-5-метил-6-хлор-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин	156
Приклад/сполука №91	4-аміно-5-фтор-6-хлор-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин	160
Приклад/сполука №92	4-аміно-5-фтор-6-хлор-2-(2-піридилметилтіо)-піримідин	171 - 172
Приклад/сполука №93	4-аміно-6-хлор-2-(4-метоксифенілметилтіо)-піримідин	118,5 - 119,5

Приклад 94 Одержання 4-аміно-2-(2-піридилметилтіо)-піримідину, сполука №94

4-Аміно-2-меркаптопіримідин(0,40г, 3,15ммоль) суспендують в етанолі(2мл), та додають 3,25М  $\text{NaOH}$ (2,0мл, 6,5ммоль). Розчин нагрівають із зворотним холодильником протягом 10 хвилин і після охолодження до 22°C додають 2-пікопілхлорид\*  $\text{HCl}$ (0,49г, 2,98ммоль). Розчин нагрівають із зворотним холодильником додатково ще протягом 15 хвилин. Розчин охолоджують та концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють в 1л

$\text{HCl}$  та розбавляють етилацетатом. Суміш нейтралізують  $\text{NaOH}$  до pH 8 й водний шар відділяють та промивають двічі етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивають насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , насиченим  $\text{NaCl}$ , сушать з  $\text{MgSO}_4$  і концентрують у вакуумі, т.пл 133 - 134°C.

Додержуючись загального способу Прикладу 94 та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідний тіол, синтезують такі сполуки.

		Т пл (°C)
Приклад/сполука №95	4-аміно-2-(3-бромфенілметилтіо)-піримідин	111 - 112

Приклад/сполука №96	4-аміно-2-(3-метилфенілметилтіо)-піримідин	88 - 89
Приклад/сполука №97	4-аміно-2-(3-піридилметилтіо)-піримідин	118 - 119
Приклад/сполука №98	4-аміно-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин	115 - 116
Приклад/сполука №99	4-аміно-6-хлор-2-(2-бензотіазолметилтіо)-піримідин	202 - 203
Приклад/сполука №100	4-аміно-6-хлор-2-[2-(1-феніл-1-етанон)тіо]-піримідин	194 - 195
Приклад/сполука №101	4-аміно-6-хлор-2-(циклогекс-1-енілметилтіо)-піримідин	122 - 123
Приклад/сполука №102	4-аміно-6-хлор-2-(7-стирилтіо)-піримідин	

Приклад 103 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-(1-нафтилметилокси)-піримідину,

1-Нафталінметанол(227мг, 1,44ммоль) додають до суспензії 50% пдриду натрію(69мг, 1,44ммоль) в сухому ТГФ(4мл) при 0°C Після перемішування протягом 30 хвилин додають 4-аміно-2,6-дихлорпіримідин(157мг, 0,96ммоль) та перемішують при 22°C протягом 72 годин Розчин гасять насиченим  $\text{NH}_4\text{Cl}$  та концентрують у вакуумі Залишок розчиняють в метиленхлориді та проми-

вають 3 рази насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , сушать з  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та концентрують у вакуумі Зразок очищають шляхом хроматографії, використовуючи 1:2 етилацетат/гексан та перекристалізують з суміші гептан/толуол, т пл 160 - 161°C

Додержуючись загального способу Прикладу 103 та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідний спирт, синтезують такі сполуки

		Т пл (°C)
Приклад/сполука №104	4-аміно-6-хлор-2-(бензилокси)-піримідин	114 - 115
Приклад/сполука №105	4-аміно-6-хлор-2-(2-нафтилметилокси)-піримідин	130 - 131
Приклад/сполука №106	4-аміно-6-хлор-2-(3-метилфенілметилокси)-піримідин	85 - 87
Приклад/сполука №107	4-аміно-6-хлор-2-(3-бромфенілметилокси)-піримідин	96 - 98

Приклад 108 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-(3-гідроксифенілметилтіо)-піримідину

4-Аміно-6-хлор-2-(3-метоксифенілметилтіо)-піримідин(36мг, 0,128ммоль, Сполука №39) розчиняють в метиленхлориді(0,25мл), охолоджують до 0°C та обробляють розчином  $\text{BBr}_3$ (0,32мл, 0,32ммоль, 1моль в метиленхлориді) Реакційну суміш перемішують при 0°C протягом 20 хвилин, потім нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин Після охолодження реакцію гасять водою та нагрівають із зворотним холодильником додатково ще протягом 30 хвилин При охолодженні твердий продукт збирають та очищують шляхом перекристалізації з суміші етанол/вода, т пл 147,5 - 148,5°C

Приклад 109 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-(3-ізопропоксифенілметилтіо)-піримідину, (Сполука №108)

4-Аміно-6-хлор-2-(3-гідроксифенілметилтіо)-піримідин(135мг, 0,50ммоль, Сполука №108) додають до розчину  $\text{KOH}$ (280мг, 5ммоль) в  $\text{DMCO}$ (2,5мл) при кімнатній температурі Додають 2-бромпропан(615мг, 5ммоль) та реакційну суміш перемішують протягом ночі, потім виливають у воду Водний розчин екстрагують етилацетатом, сушать з  $\text{MgSO}_4$ , фільтрують та концентрують у вакуумі Зразок очищують шляхом хроматографії, використовуючи 1:3 етилацетат/гексан, т пл 71°C

Приклад 110 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину, (Сполука №110)

4-Аміно-6-хлор-2-(4-метоксифенілметилтіо)-піримідин(11,0г, 39,15ммоль, Сполука №93) та трифтороцтову кислоту(84мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом 20 годин, потім надлишок розчинника вилучають у вакуумі Зразок розтирають на порошок з хлороформом, потім перемішують з ефіром та фільтрують Твердий продукт промивають ефіром, потім сушать на повітрі, т пл > 320°C

Приклад 110A Одержання мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину,

Сполука №110A Мезилат 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідину

Суспензію 4-аміно-6-хлор-2-(4-метоксифенілметилтіо)-піримідину(10,0г, 33,22ммоль) в 160мл метиленхлориду при кімнатній температурі обробляють метансульфоновою кислотою(31,89г, 332,2ммоль, 10еквів) за один прийом Після того, як ТШХ аналіз покаже відсутність вихідного продукту(приблизно 50 хвилин), спочатку додають краплями 1280мл діетилового ефіру Коли об'єм білого твердого продукту стає досить великим, дуже швидко додають решту  $\text{Et}_2\text{O}$  Суспензію перемішують протягом ночі та продукт збирають шляхом фільтрування й промивають діетиловим ефіром, одержуючи 8,62г зазначеної в заголовку сполуки(Температура плавлення 166 - 167°C) Аналіз Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_8\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}_2$  4,94% $\text{H}_2\text{O}$ , С, 23,22, Н, 3,16, N, 16,25 Знайдено С, 23,48, Н, 3,25, N, 15,70

Приклад 111 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-хлор)піридилметилтіо]піримідину, (Сполука №111)

4-Аміно-6-хлор-2-тіопіримідин(Сполука №110, 614мг, 2,38ммоль) в етанолі(1,5мл) обробляють 3,25 M  $\text{NaOH}$ (1,47мл, 4,8ммоль) та суміш нагрівають до 50°C Додають 4-хлор-2-хлорметилпіридин та розчин перемішують, підігріваючи, протягом 1 години Реакційну суміш охолоджують та концентрують у вакуумі і одержаний твердий продукт фільтрують та промивають водою, потім холодним етанолом, т пл 195°C

Додержуючись загального способу Прикладу 111 та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідний хлорметиларен, синтезують такі сполуки

		Т пл (°C)
Приклад/сполука №112	4-аміно-6-хлор-2-[2-(6-хлор)-піридилметилтіо]-піримідин	135 - 136
Приклад/сполука №113	4-аміно-6-хлор-2-[2-(6-метил)-піридилметилтіо]-піримідин	156 - 157
Приклад/сполука №114	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-метил)-піридилметилтіо]-піримідин	192 - 193
Приклад/сполука №115	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-етокси)-піридилметилтіо]-піримідин	181 - 185
Приклад/сполука №116	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-тіофеніл)-піридилметилтіо]-піримідин	136 - 137
Приклад/сполука №117	4-аміно-6-хлор-2-[2-(3-метил)-піридилметилтіо]-піримідин	148 - 149
Приклад/сполука №118	4-аміно-6-хлор-2-[2-(5-метил)-піридилметилтіо]-піримідин	191 - 192
Приклад/сполука №119	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-бром)-піридилметилтіо]-піримідин	188(розкл)
Приклад/сполука №120	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-метокси-6-метил)-піридилметилтіо]-піримідин	171 - 172
Приклад/сполука №121	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4,6-диметил)-піридилметилтіо]-піримідин	160 - 161
Приклад/сполука №122	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-етил)-піридилметилтіо]-піримідин	173 - 174
Приклад/сполука №123	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-метокси)-піридилметилтіо]-піримідин	191 - 192
Приклад/сполука №124	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-(2-метилпропил)-піридилметилтіо)-піримідин	156 - 157
Приклад/сполука №125	4-аміно-6-хлор-2-[2-(6-хлор-4-метил)-піридилметилтіо]-піримідин	171 - 172
Приклад/сполука №126	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-ізопропокси)-піридилметилтіо]-піримідин	168 - 169
Приклад/сполука №127	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4,6-диметил)-піримідинілметилтіо]-піримідин	180 - 181
Приклад/сполука №128	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-ціано)-піридилметилтіо]-піримідин	214 - 215
Приклад/сполука №130	4-аміно-6-хлор-2-[4-(6-метил)-піримідинілметилтіо]-піримідин	165 - 166
Приклад/сполука №131	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-пропил)-піридилметилтіо]-піримідин	161 - 162
Приклад/сполука №132	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-ізопропил)-піридилметилтіо]-піримідин	139
Приклад/сполука №133	4-аміно-6-хлор-2-[2-(5-феніл)-піридилметилтіо]-піримідин	191
Приклад/сполука №134	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-етил)-піридилметилтіо]-піримідин	180
Приклад/сполука №135	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-( $\alpha$ -гідрокси, метил)етил)піридилметилтіо]-піримідин	$\alpha$ - 140 - 143
Приклад/сполука №137	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-циклопропил)піридилметилтіо]-піримідин	162 - 163
Приклад/сполука №138	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-циклопентил)піридилметилтіо]-піримідин	138 - 139
Приклад/сполука №140	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4,5-диметил)-піридилметилтіо]-піримідин	210 - 211
Приклад/сполука №142	4-аміно-6-хлор-2-[4-(2,6-диметил)-піримідинілметилтіо]-піримідин	132 - 138
Приклад/сполука №143	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-піролідино)піридилметилтіо]-піримідин	205(розкл)
Приклад/сполука №144	4-аміно-6-хлор-2-[5-(хлортіофен-2-ілметил)тіо]-піримідин	100 - 102
Приклад/сполука №145	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-(2-бутил))-піридилметилтіо]-піримідин	115 - 117
Приклад/сполука №146	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-диметиламіно)піридилметилтіо]-піримідин	207 - 208
Приклад/сполука №147	2-[2-(4-аміно-6-хлор)піримідинілтіометил]-піридин-1-оксид	199 - 200 (розкл)
Приклад/сполука №148	4-аміно-6-хлор-2-[(фуран-3-ілметил)тіо]-піримідин	83 - 84
Приклад/сполука №149	4-аміно-6-хлор-5-фтор-2-[2-(4-хлор)піридилметилтіо]піримідин	172
Приклад/сполука №151	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-(3-пентил))-піридилметилтіо]-піримідин	144 - 145
Приклад/сполука №152	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-ацетил)-піридилметилтіо]-піримідин ЯМР (CF <sub>3</sub> OD) 8,67 (д, J = 5,2, 1H), 8,12 (с 1H), 7,74 (д, J = 5,1, 1H) 6,22 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 2,64 (с, 3H)	
Приклад/сполука №153	4-аміно-6-хлор-2-[(бензофуран-2-ілметил)тіо]-піримідин	118 - 119
Приклад/сполука №154	4-аміно-6-хлор-2-[2-(6-диметиламіно-4-метил)-піридилметилтіо]-піримідин	166 - 168
Приклад/сполука №155	4-аміно-6-хлор-2-[(1H-інден-3-ілметил)тіо]-піримідин (CDCl <sub>3</sub> ) 7,47, 7,26, 6,54,6,15,4,99,4,34,3,37	ЯМР
Приклад/сполука №156	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-карбометокси)піридилметилтіо]-піримідин	168 - 169
Приклад/сполука №157	4-аміно-6-хлор-2-[(S)-(-)-перилілтіо]-піримідин	115 - 116
Приклад/сполука №158	4-аміно-6-хлор-2-[(бензотіофен-2-ілметил)тіо]-піримідин	155 - 156
Приклад/сполука №159	4-аміно-6-хлор-2-[(2H-1-бензопіран-3-ілметил)тіо]-піримідин	110 - 113

Приклад 163 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-карбоксамідо)-піридилметилтіо]-піримідину, (Сполука №163)

4-Аміно-6-хлор-2-[2-(4-карбометокси)піридилметилтіо]-піримідин(100мг, 0,32ммоль) та свіжоперегнаний формамід(48мг,

1,06ммоль) розчиняють в ТГФ(0,5мл) й розчин нагрівають із зворотним холодильником. Додають метоксид натрію(25%, 24мл, 0,107ммоль) та суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують та фільтрують крізь целіт, потім концентрують у ваку-

умі Отриманий твердий продукт розтирають на порошок з ацетоном, т пл 191 - 192°C

Приклад №164 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-гідроксиметил)піридилметилтіо]-пиримідину, (сполука №164)

Літійалюмінійгідрид(12мг, 0,32ммоль) суспендують в ТГФ(1мл) та охолоджують до 0°C Суспензію потім обробляють розчином 4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-карбометокси)піридилметилтіо]-пиримідину(100мг, 0,32ммоль) в ТГФ(0,5мл) Розчину дають нагрітися до кімнатної температури та

перемішують протягом 1 години Реакцію гасять водою(1 крапля), 1н NaOH(1 крапля), та водою(3 краплі) та розбавляють етилацетатом Реакційну суміш сушать з MgSO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі Отриманий твердий продукт розтирають на порошок з етилацетатом, т пл 117 - 118°C

Додержуючись загального способу прикладу 70 та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідний 4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-заміщений)піридилметилтіо]пиримідин, синтезують такі сполуки

		Т пл (°C)
Приклад/сполука №165	4-аміно-5-бром-6-хлор-2-[2-(4-метил)піридилметилтіо]-пиримідин	138 - 139
Приклад/сполука №166	4-аміно-5-бром-6-хлор-2-[2-(4-ізопропил)піридилметилтіо]-пиримідин	146 - 147
Додержуючись загального способу прикладу 111 та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідний хлорметиларен, синтезують такі сполуки		
		Т пл (°C)
Приклад/сполука №167	4-аміно-6-хлор-2-(2,6-дихлорфеніл)метилтіопиримідин	173 - 174
Приклад/сполука №168	4-аміно-6-хлор-2-[(2,3-дигідробензофуран-5-ілметил)-тіо]пиримідин	153
Приклад/сполука №169	4-аміно-6-хлор-2-[(5-фенілізоксазол-3-ілметил)тіо]пиримідин	217 - 219
Приклад/сполука №170	4-аміно-6-хлор-2-[(2,3-дигідробензофуран-2-ілметил)-тіо]пиримідин	105 - 107
Приклад/сполука №171	4-аміно-6-хлор-2-[(3,4-дигідро-1-нафталін-2-іл)метилтіо]пиримідин	104 - 105
Приклад/сполука №172	4-аміно-6-хлор-2-[(5-хлоримідазо-[1,2-а]піридин-2-іл)метилтіо]-пиримідин	>240
Приклад/сполука №173	4-аміно-6-хлор-2-[(6-метилпіразин-2-ілметил)тіо]пиримідин	162
Приклад/сполука №174	4-аміно-6-хлор-2-[(5-метилізоксазол-3-ілметил)тіо]пиримідин	177 - 180
Приклад/сполука №175	4-аміно-6-хлор-2-[(5-метилпіразин-2-ілметил)тіо]пиримідин	154 - 155
Приклад/сполука №176	4-аміно-6-хлор-2-[(1-метилімідазол-2-ілметил)тіо]пиримідин	178 - 180
Приклад/сполука №177	4-аміно-6-хлор-2-[(3-метилпіразин-2-ілметил)тіо]пиримідин	162 - 163
Приклад/сполука №178	4-аміно-6-хлор-2-[(хінолін-6-ілметил)тіо]пиримідин	186 - 188 (розкл )
Приклад/сполука №179	4-аміно-6-хлор-2-[(хіноксалін-2-ілметил)тіо]пиримідин	195(розкл )
Приклад/сполука №180	4-аміно-6-хлор-2-[(хінолін-8-ілметил)тіо]пиримідин	174 - 175
Приклад/сполука №181	4-аміно-6-хлор-2-[(хінолін-4-ілметил)тіо]пиримідин	195(розкл )
Приклад/сполука №182	4-аміно-6-хлор-2-[(ізохінолін-3-ілметил)тіо]пиримідин	>210
Приклад/сполука №183	4-аміно-6-хлор-2-[(хінолін-5-ілметил)тіо]пиримідин	190(розкл )
Приклад/сполука №184	4-аміно-6-хлор-2-[(хінолін-7-ілметил)тіо]пиримідин	195(розкл )
Приклад/сполука №186	4-аміно-6-хлор-2-[(піперон-5-ілметил)тіо]пиримідин	148 - 150
Приклад/сполука №187	4-аміно-6-хлор-2-[(3,4-дигідро-1-нафталініл)метил]-тіо]пиримідин	127 - 130
Приклад/сполука №188	4-аміно-6-хлор-2-[2-(5-карбометокси)піридилметилтіо]пиримідин	200
Приклад/сполука №189	4-аміно-6-хлор-2-[2-(4-циклогексил)-піридилметилтіо]пиримідин	134

Додержуючись загального способу прикладу 72 та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідний дигідроксипиримідинтрон, синтезують таку сполуку

Приклад/сполука №190 4,6-дигідрокси-5-фтор-2-[2-(4-хлор)піридилметилтіо]пиримідин  
ЯМР (ДМСО) 8,48(д, J = 5,5, 1H), 7,71(с, 1H), 7,44(с, 1H), 4,44(с, 2H)

Додержуючись загального способу прикладу 78 та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідний дигідроксипиримідин, синтезують таку сполуку

Приклад/сполука №191 4,6-дихлор-5-фтор-2-[2-(4-хлор)піридилметилтіо]пиримідин

ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) 8,54(д, J = 5,5, 1H), 7,77(с, 1H), 7,39(д, J = 5,4, 1H), 4,59(с, 2H)

Приклад 193 Метилловий ефір (E)-4-[(4-аміно-6-хлор-2-пиримідиніл)тіо]-2-бутенової кислоти, (сполука №193)

4-Аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідин мезилат(0,30г, 1,16ммоль) розчиняють в 3,25н гідроксиді натрію(2мл) та етанолі(1мл) при температурі доквілля з подальшим доданням метил-4-бромкротонату(0,16мл, 1,40ммоль) Реакційну суміш перемішують протягом від 2 до 15 годин, га-

сять надлишком води, екстрагують метиленхлоридом (2 x 25мл) Екстракти об'єднують, промивають соляним розчином (25мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі та перекристалізують з суміші гексан/етилацетат, одержуючи сполуку №193, т пл 146 - 149°C

Приклад 194 (E)-N,N-Діетил-4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-2-бутенамід, (сполука №194)

4-Хлоркротонілхлорид (1,36г, 9,80ммоль) в ефірі (20мл) об'єднують з діетиламіном в ефірі (5мл) при -15°C у колбі, висушений на вогні Реакційну суміш нагрівають до температури доквілля, перемішують протягом від 1 до 2 годин, гасять водою (30мл), екстрагують етилацетатом (2 x 30мл), промивають сольовим розчином (30мл), сушать над сульфатом натрію та концентрують у вакуумі, одержуючи сирий 4-хлор-N,N-діетилкротонамід

Додержуючись загального способу прикладу 193 та здійснюючи неістотні зміни, але заміщаючи сирий 4-хлор-N,N-діетилкротонамід (1,72г, 9,80ммоль) цис/транс-1,3-дихлор-2-бутеном, одержують зазначену в заголовку сполуку, т пл 143 - 145°C

Приклад 195 (E)-4-метил-1-[4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-1-оксо-2-бутеніл]піперазин, (сполука №195)

Додержуючись загального способу прикладу 194 та здійснюючи неістотні зміни, але заміщаючи діетиламін 1-метилпіперазином (2,15г, 21,50ммоль), одержують зазначену в заголовку сполуку, т пл 155 - 156°C

Приклад 196 (E)-N-етил-4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-2-бутенамід, (сполука №196)

Додержуючись загального способу прикладу 194 та здійснюючи неістотні зміни, але заміщаючи діетиламін етиламіном (0,73г, 16,17ммоль), одержують зазначену в заголовку сполуку, т пл 160 - 161°C

Приклад 197 (E)-1-[4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-1-оксо-2-бутеніл]піперидин, (сполука №197)

Додержуючись загального способу прикладу 194 та здійснюючи неістотні зміни, але заміщаючи діетиламін піперидином (1,38г, 16,17ммоль), одержують зазначену в заголовку сполуку, т пл 159 - 163°C

Приклад 198 (E)-4-[4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-1-оксо-2-бутеніл]морфолін, (сполука №198)

Додержуючись загального способу прикладу 194 та здійснюючи неістотні зміни, але заміщаючи діетиламін морфоліном (1,41г, 16,17ммоль), одержують зазначену в заголовку сполуку, т пл 154 - 157°C

Приклад 199 (E)-1-[4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-1-оксо-2-бутеніл]піролідін, (сполука №199)

Додержуючись загального способу прикладу 194 та здійснюючи неістотні зміни, але заміщаючи діетиламін піролідіном (1,15г, 16,17ммоль), одержують зазначену в заголовку сполуку, т пл 178 - 180°C

Приклад 200 (E)-N-метил-N-феніл-4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-2-бутенамід, (сполука №200)

Додержуючись загального способу прикладу 194 та здійснюючи неістотні зміни, але заміщаючи діетиламін N-метиланліном (2,31г, 21,56ммоль), одержують зазначену в заголовку сполуку, т пл 152 - 154°C

Приклад 201 (E)-N-аліл-N-метил-4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-2-бутенамід, (сполука №201)

Додержуючись загального способу прикладу 194 та вносячи неістотні зміни, але заміщаючи діетиламін N-метилаліламіном (1,15г, 16,17ммоль), одержують зазначену в заголовку сполуку, т пл 140 - 142°C

Приклад 202 (E)-N,N-дипропил-4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-2-бутенамід, (сполука №202)

4-Хлоркротонілхлорид (1,02г, 7,35ммоль) в ефірі (10мл) об'єднують з дипропиламіном (1,64г, 16,17ммоль) в ефірі (5мл) при -15°C у колбі, висушений на вогні Реакційну суміш нагрівають до температури доквілля, перемішують протягом від 1 до 2 годин, гасять водою (30мл), екстрагують етилацетатом (2 x 30мл), промивають сольовим розчином (30мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі, та хроматографують на силікагелі (230 - 400меш, 100мл), елюючи сумішшю гексан/етилацетат (60/40) Відповідні фракції об'єднують ( $R_f = 0,53$ , ТШХ, гексан/етилацетат, 25/75) та концентрують у вакуумі, одержуючи 4-хлор-N,N-дипропил-кротонамід 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідинмезилат (0,30г, 1,16ммоль) розчиняють в ДМФ (5мл) та підриді натрію (0,06г, 2,55ммоль) при температурі доквілля з подальшим доданням 4-хлор-N,N-дипропилкротонамід (0,23г, 1,13ммоль) Реакційну суміш перемішують протягом від 2 до 15 годин, гасять надлишком води, екстрагують етилацетатом (3 x 20мл) Екстракти об'єднують, промивають сольовим розчином (20мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі та хроматографують на силікагелі (230 - 400меш, 100мл), елюючи гексан/етилацетатом (60/40) Відповідні фракції об'єднують ( $R_f = 0,40$ , ТШХ, гексан/етилацетат, 25/75) та концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, т пл 139 - 142°C

Приклад 203 (E)-N-етил-N-метил-4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-2-бутенамід, (сполука №203)

Додержуючись загального способу прикладу 202 та здійснюючи неістотні зміни, але заміщаючи дипропиламін N-етилметиламіном (0,87г, 14,70ммоль), одержують зазначену в заголовку сполуку, т пл 170 - 172°C

Приклад 204 (E)-N,N-Диметил-4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-2-бутенамід, (сполука №204)

Додержуючись загального способу прикладу 202 та здійснюючи неістотні зміни, але заміщаючи дипропиламін диметиламіном (0,50г, 11,03ммоль), одержують зазначену в заголовку сполуку, т пл 173 - 176°C

Приклад 205 (E)-N,N-Діетил-4-оксо-2-пентенамід

У колбі, висушений на вогні, що містить (Е)-4-оксо-2-пентеноілхлорид(1,16г, 8,76ммоль), в ефірі, охолоджені до -15°C, додають діетиламін(1,41г, 19,28ммоль) в ефірі(5мл) та перемішують протягом 2 годин, підігрівачи до температури доквілля Розчинники випаровують у вакуумі, та хроматографують на силікагелі(230 - 400меш, 100мл), елюючи гексан/етилацетатом(75/25) Відповідні фракції об'єднують( $R_f = 0,31$ , ТШХ, гексан/етилацетат, 25/75) та концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, ЯМР ( $CDCl_3$ ) 7,15, 7,04, 3,45, 3,40, 2,33, 1,20, 1,15

Приклад 206 (Е)-N,N-Діетил-4-гідрокси-2-пентенамід

До (Е)-N,N-діетил-4-оксо-2-пентенамід(0,73г, 4,31ммоль) в метанолі(10мл), охолоджені до 0°C, додають боргидрид натрію(0,18г, 4,75ммоль), перемішують в атмосфері азоту протягом 30 хвилин, гасять надлишком води та екстрагують етилацетатом(3 X 50мл) Органічні екстракти об'єднують, промивають сольовим розчином(50мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, ЯМР ( $CDCl_3$ ) 6,89, 6,42, 4,49, 3,41, 2,51, 1,33, 1,17

Приклад 207 (Е)-N,N-Діетил-4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-2-пентенамід, (сполука №207)

До (Е)-N,N-Діетил-4-гідрокси-2-пентенамід(0,67г, 3,93ммоль) в метиленхлориді, охолоджені до -15°C, у колбі, висушений на вогні, додають дихлортрифенілфосфоран (1,40г, 4,33ммоль) Реакційну суміш нагрівають до температури доквілля, гасять шляхом додання льоду(10мл), екстрагують метиленхлоридом(3 20мл), промивають сольовим розчином(30мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі та хроматографують на силікагелі(230 - 400меш, 100мл), елюючи гексан/етилацетатом(75/25) Відповідні фракції об'єднують( $R_f = 0,48$ , ТШХ, гексан/етилацетат, 25/75) та концентрують у вакуумі, одержуючи (Е)-4-хлор-N,N-діетил-2-пентенамід 4-Аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідинмезилат(0,56г, 2,19ммоль) розчиняють в ДМФ(4мл) та гідриди натрію(0,12г, 4,82ммоль) при температурі доквілля з подальшим доданням (Е)-4-хлор-N,N-діетил-2-пентенамід(0,41г, 2,19ммоль) Реакційну суміш перемішують протягом 15 годин, гасять надлишком води, екстрагують етилацетатом(3 x 25мл) Екстракти об'єднують, промивають сольовим розчином(25мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі та хроматографують на силікагелі(230 - 400меш, 100мл), елюючи градієнтом гексан/етилацетату(80/20 - 60/40) Відповідні фракції об'єднують( $R_f = 0,27$ , ТШХ, гексан/етилацетат, 25/75) та концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, т пл 152 - 153°C

Приклад 208 Метилловий ефір (Е)-4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-3-метил-2-бутенової кислоти (сполука №208)

До метилового ефіру (Е)-4-гідрокси-3-метил-2-бутенової кислоти(0,75г, 5,76ммоль) в метиленхлориді, охолоджені до -15°C, у колбі, висушений на вогні, додають дибромтрифенілфосфоран(2,68г, 6,34ммоль) Реакційну суміш перемішують при -15°C - 0°C протягом двох годин,

гасять шляхом додання льоду(10мл), екстрагують метиленхлоридом(2 x 10мл), промивають сольовим розчином(10мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі та хроматографують на силікагелі(230 - 400меш, 100мл), елюючи гексан/етилацетатом(95/5) Відповідні фракції об'єднують та концентрують у вакуумі, одержуючи метилловий ефір (Е)-4-хлор-3-метил-2-бутенової кислоти

4-Аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідинмезилат(0,30г, 1,16ммоль) розчиняють в ДМФ(4мл) та гідриди натрію(0,06г, 2,56ммоль) при температурі доквілля з подальшим доданням метилового ефіру (Е)-4-бром-3-метил-2-бутенової кислоти(0,22г, 1,16ммоль) Реакційну суміш перемішують протягом 15 годин, гасять надлишком води, екстрагують етилацетатом(3 x 20мл) Екстракти об'єднують, промивають сольовим розчином(20мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі та хроматографують на силікагелі(230 - 400меш, 100мл), елюючи гексан/етилацетатом(80/20) Відповідні фракції об'єднують( $R_f = 0,43$ , ТШХ, гексан/етилацетат, 50/50) та концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, т пл 134 - 136°C

Приклад 209 Метилловий ефір (Е)-4-[(4-аміно-6-хлор-2-піримідиніл)-тіо]-3-метил-2-пентенової кислоти (сполука №209)

До метилового ефіру (Е)-4-гідрокси-3-метил-2-пентенової кислоти(1,00г, 6,94ммоль) в метиленхлориді, охолоджені до -15°C, у колбі, висушений на вогні, додають дихлортрифенілфосфоран(2,47г, 7,63ммоль) Реакційну суміш нагрівають до температури доквілля, гасять шляхом додання льоду(10мл), екстрагують метиленхлоридом(2 x 10мл), промивають сольовим розчином(10мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі, та хроматографують на силікагелі(230 - 400меш, 75мл), елюючи гексан/етилацетатом(95/5) Відповідні фракції об'єднують( $R_f = 0,55$ , ТШХ, гексан/етилацетат, 75/25) та концентрують у вакуумі, одержуючи метилловий ефір (Е)-4-хлор-3-метил-2-пентенової кислоти 4-Аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідинмезилат(0,30г, 1,16ммоль) розчиняють в ДМФ(4мл) та гідриди натрію(0,06г, 2,56ммоль) при температурі доквілля з подальшим доданням метилового ефіру (Е)-4-хлор-3-метил-2-пентенової кислоти(0,19г, 1,16ммоль) Реакційну суміш перемішують протягом 15 годин, гасять надлишком води, екстрагують етилацетатом(3 x 15мл) Екстракти об'єднують, промивають сольовим розчином(15мл), сушать над сульфатом натрію, концентрують у вакуумі та хроматографують на силікагелі(230 - 400меш, 100мл), елюючи сумішню гексан/етилацетат(85/15) Відповідні фракції об'єднують( $R_f = 0,18$ , ТШХ, гексан/етилацетат, 50/50) та концентрують у вакуумі, одержуючи зазначену в заголовку сполуку, т пл 124 - 126°C

Приклад 210 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-(1,1-диметил)етил)-2-піридин)-етил)тіопіримідин, (сполука №210)

Частина А 4-трет-Бутил-піридин-N-оксид

4-трет-Бутил-піридин(14,8мл, 100ммоль) розчиняють в 35мл льодяної оцтової кислоти в атмосфері азоту в 200мл односторонній круглдонній колбі Розчин нагрівають до 95 - 100°C, обробляють

30% перекисом водню(26мл, 274ммоль) та перемишують 6 годин. Реакційну суміш обробляють частинами параформальдегідом, аж доки не буде одержано негативну реакцію на крохмальному йодидному папері. Леккі продукти вилучають у вакуумі, та залишок азеотропно відганяють з 2 x 100мл толуолу. Залишок розподіляють між 1 x 100мл дихлорметану та 2 x 75мл насиченого бікарбонату натрію. Водний шар піддають зворотному промиванню 3 x 50мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію та концентрують у вакуумі, одержуючи 14,5г(96%) 4-трет-бутил-пиридин-N-оксиду у вигляді блідо-жовтого твердого продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,32(с, 9), 7,27(м, 2), 8,15(м, 2) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,3, 34,4, 122,9, 138,3, 150,7 м д

ТШХ(силикагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,42, 10% метанол/дихлорметан

Температура плавлення 93 - 95°C

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3098, 2924, 1685, 1488, 1468, 1250, 1183, 825см<sup>-1</sup>

Мас-спектр Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO 151,0997 Знайдено 151,0993

Аналіз Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NO С, 71,49, Н, 8,67, N, 9,26 Знайдено С, 71,10, Н, 9,17, N, 9,20,

Частина В

4-трет-Бутилпиридин-N-оксид(11,0г, 72,9ммоль) розчиняють в 200мл дихлоридану в атмосфері азоту в 500-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин обробляють тетрафторборатом триметилоксіоню(10,8г, 72,9ммоль), перемишують 1 годину при кімнатній температурі, та петкі продукти випучають у вакуумі. Твердий залишок розчиняють в 200мл метанолу в 500-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин нагривають із зворотним холодильником, обробляють персульфатом амонію(3,3г, 14,5ммоль) в 15мл води, та реакційну суміш інтенсивно нагривають із зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційну суміш обробляють другою частиною персульфату амонію(1,65г, 7,2ммоль) в 7мл води та нагривають із зворотним холодильником додатково ще протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджують та об'єм метанолу вилучають у вакуумі. Залишок розбавляють 300мл конц. гідроксиду амонію, і суміш екстрагують 4 x 100мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію й концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 400г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 40% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 50-мл-ві фракції. Фракції 26 - 52 об'єднують та концентрують, одержуючи 8,79г(73%) 4-трет-бутил-2-гідроксиметилпиридину у вигляді жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,31(с, 9), 3,99(розшир, с, 1), 4,75(с, 2), 7,18(м, 1), 7,27(м, 1), 8,43(м, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,5, 34,7, 64,5, 117,6, 119,5, 148,3, 159,2, 181,0м д

ТШХ(силикагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,31, 40% ацетон/гексан

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3233, 2966, 1606, 1552, 1479, 1405, 1066см<sup>-1</sup>

Мас-спектр Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO 165,1154, Знайдено 165,1147,

Частина С

4-трет-Бутил 2-гідроксиметилпиридин(4,13г, 25ммоль) розчиняють в 75мл діоксану в атмосфері азоту в 200-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин обробляють діоксидом селену(1,53г, 13,75ммоль) та реакційну суміш нагривають до 80 - 85°C протягом 1 години. Суміш охолоджують, розбавляють дихлорметаном та фільтрують крізь целіт. Відфільтровану лепешку ретельно промивають дихлорметаном, та фільтрат концентрують до янтарного масла. Сире масло пропускають через 50г шару силікагелю(230 - 400меш), елюючи 20% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 100-мл-ві фракції. Фракції 1 - 3 об'єднують та концентрують, одержуючи 3,91г(96%) 4-трет-бутил-2-пиридинкарбоксальдепду у вигляді світло-янтарного масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,36(с, 9), 7,53(м, 1), 7,99(м, 1), 8,70(м, 1) 10,10(с, 1)м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 30,3, 35,0, 118,7, 124,9, 150,1, 152,7, 161,5, 193,8 м д

ТШХ(силикагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,62, 40% ацетон/гексан

Інфрачервоний спектр(ν max, рідина) 2968, 1712, 1597, 1481, 1367, 1210, 822см<sup>-1</sup>

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [324](71)

Частина D

Бромід метилмагнію(9,7мл, 29ммоль) додають до 20мл сухого тетрагідрофурану в атмосфері азоту в 100-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений у печі при 0°C. Розчин обробляють 4-трет-бутил-2-пиридинкарбоксальдегідом(3,8г, 23,3ммоль) в 2 x 5мл діетилового ефіру, а потім 10мл діетилового ефіру. Реакційну суміш нагривають до кімнатної температури, а потім до температури, при якій відбувається зрошення, протягом 1 години. Суміш охолоджують до 0°C, гасять 1 x 20мл 10% соляної кислоти, та встановлюють рН 9 2н гідроксидом натрію. Шари відділяють, водний шар екстрагують дихлорметаном 4 x 25мл, і об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Сухі органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 3,9г(93%) 4-трет-бутил-2-(1-гідроксиетил)-пиридину у вигляді жовтуватого-коричневого твердого продукту. Аналітичний продукт одержують шляхом перекристалізації з гексану.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,31(с, 9), 1,50(д, J = 6,5Гц, 3), 4,10(розшир, с, 1), 4,87(кв, J = 6,5, 13Гц, 1), 7,18(м, 1), 7,26(м, 1), 8,41(м, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 24,3, 30,4, 34,7, 69,1, 116,4, 119,4, 147,8, 160,9, 162,9 м д

ТШХ(силикагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,37, 40% ацетон/гексан

Температура плавлення 85 - 86°C

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3158, 2925, 1608, 1551, 1409, 1341, 1093, 1069см<sup>-1</sup>

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [179](10), [184](100)

Аналіз Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO С, 73,70, Н, 9,56, N, 7,82 Знайдено С, 73,79, Н, 9,91, N, 7,74

Частина E

4-трет-Бутил 2-(1-гідроксиетил)піридин(3,6г, 20,1ммоль) розчиняють в 60мл дихлорметану в атмосфері азоту в 200-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тіонілхлоридом(2,2мл, 30ммоль) в 10мл дихлорметану, та реакційну суміш перемішують 1 годину при 0°C, потім 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасять 1 × 75мл насиченого бікарбонату натрію, шари розділяють, та водний шар екстрагують дихлорметаном 3 × 25мл. Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 3,9г(98%) 4-трет-бутил-2-(1-хлоретил)піридину у вигляді жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,33 (с, 9), 1,89 (д, J = 6,5Гц, 3), 5,14 (кв, J = 6,5, 13Гц, 1), 7,21 (м, 1), 7,44 (м, 1), 8,47 (м, 1) м.д.

<sup>13</sup>C-ЯМР(CDCl<sub>3</sub>) δ 24,7, 30,2, 34,6, 59,0, 117,8, 119,9, 148,7, 160,2, 161,0 м.д.

ТШХ (силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,61, 40% ацетон/гексан

Мас-спектр Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>ClN - CH<sub>3</sub> 182,0747, Знайдено 182,0736,

Частина F

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину(1,29г, 5ммоль) розчиняють в 8мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин обробляють 60% гідрідом натрію(400мг, 10ммоль)(екзотерм), та суміш перемішують 1 годину. 1-(1-Хлоретил)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін(978мг, 5ммоль) в 2 × 2мл сухого диметилформаміду, додають до реакційної суміші, і суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають в 100мл 50% насиченого хлориду натрію та екстрагують етилацетатом 4 × 25мл. Об'єднані органічні шари піддають зворотному промиванню 50% насиченим хлоридом натрію 4 × 50мл. Органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 120г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 16 - 27 об'єднують та концентрують, одержуючи білу пилу. Кристалізація з діетилового ефіру дає 888мг(55%) 1-аміно-4-хлор-2-(1-(4-(1,1-диметил)етил-2-пиридил)етил)тіопіримідину у вигляді білого твердого продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,30(с, 9), 1,76(д, J = 6,5Гц, 3), 5,10(кв, J = 6,5, 13Гц, 1), 5,53(розшир, с, 1), 6,10(с, 1), 7,14(м, 1), 7,45(м, 1), 8,46(м, 1) м.д.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 21,0, 30,4, 34,7, 45,5, 99,1, 119,2, 119,5, 148,9, 159,2, 160,7, 161,4, 163,3, 171,4 м.д.

ТШХ(силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,49, 40% ацетон/гексан

Температура плавлення 153 - 154°C, розкл.

Ультрафіолетовий спектр(λ max, етанол), нм(ε) 230(22,700), 255(12,200), 268(8,790), 286(7,000)

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3177, 3140, 2925, 1642, 1565, 1527, 1368, 1280, 825см<sup>-1</sup>

Мас-спектр, [M/Z](відносна інтенсивність) [322] (8), [289] (100)

Аналіз Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>S С, 55,80, Н, 5,93, N, 17,35 Знайдено С, 55,74, Н, 5,90, N, 17,16

Приклад 211 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(2-пиридил)етил)тіопіримідин, (Сполука № 211)

Частина А

До суспензії 4,6-дигідрокси-2-(2-пиридилметил)тіопіримідину(7,0г, 0,0298 моль) в 105мл диметилформаміду при кімнатній температурі додають імідазол(5,06г, 0,0744 моль, 2,5еквів), потім третбутидиметилсилілохлорид(9,46г, 0,0626 моль, 2,10еквів). Реакційну суміш перемішують протягом 2,5 годин, виливають в 350мл води та екстрагують двічі ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушать з безводним N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують при пониженому тиску. Сирий продукт розчиняють в суміші етилацетат-метиленхлорид-метанол, обробляють 37г силікагелю та концентрують до сіпкого порошку. Його вводять з набивкою у верхню частину колонки з набивкою з силікагелю(350г) та елюють сумішшю етилацетат-гексан(1/10), одержуючи 7,81г(56%) 4,6-ди-(трет-бутидиметилсилілокси)-2-(2-пиридилметил)тіопіримідину.

ТШХ (силікагель GF) R<sub>f</sub> = 0,38 етилацетат-гексан(1/9)

<sup>1</sup>H-ЯМР(CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 8,55(д, 1H, J = 5,01Гц), 7,64(дт, 1H, J = 1,8, 7,72Гц), 7,47 (д, 1H, J = 7,86Гц), 7,20 (т, 1H, J = 16,72Гц), 5,70(с, 1H), 4,52(с, 2H), 0,930(с, 18H), 0,285(с, 12H) м.д.

Частина В

Розчин н-бутиллітію(11,02мл, 17,63ммоль, 1,2еквів, 1,6 М в гексані) в 60мл тетрагідрофурану охолоджують до -78°C, обробляють краплями діізопропіламіном(1,93г, 19,10ммоль, 1,3еквів) протягом двохвилинного періоду. Після перемішування протягом наступних 10 хвилин додають краплями розчин 4,6-ди-(трет-бутидиметилсилілокси)-2-(2-пиридилметил)тіопіримідину(6,80г, 14,69ммоль) в 16мл тетрагідрофурану протягом 10 хвилинного періоду. Реакційну суміш поволі перемішують протягом 30 хвилин та обробляють краплями метилйодидом(2,29г, 16,16ммоль, 1,1еквів) в 6мл тетрагідрофурану протягом 3хвиль періоду. Перемішування полегшують шляхом додання додаткових 30мл тетрагідрофурану. Через годину після додання метилйодиду баню, що охолоджує, вилучають, та суміш дають нагрітися до кімнатної температури. Вміст потім виливають у воду з льодом та екстрагують один раз етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим соповим розчином, сушать з безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують при пониженому тиску. Розчин сирого продукту в метиленхлориді обробляють силікагелем(36г), концентрують до сіпкого порошку та вводять у верхню частину колонки з набивкою з 350г силікагелю, та елюють сумішшю етилацетат-гексан(5/95), одержуючи 2,23г(32%) 4,6-ди-(трет-бутидиметилсилілокси)-2-(1-(2-пиридил)-етил)тіопіримідину.

ТШХ (силікагель GF) R<sub>f</sub> = 0,50 етилацетат-гексан (1/9)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 8,49(д, 1H, J = 4,80Гц), 7,54 (дт, 1H, J = 1,81, 7,68Гц), 7,31 (д, 1H, J = 7,84Гц), 7,06(т, 1H, J = 4,93Гц), 5,59(с, 1H), J =



5,01(кв, 1H, J = 7,04Гц), 1,71(д, 3H, J = 7,02Гц), 0,90 - 0,82(м, 18H), 0,28 - 0,17(м, 12H) м д

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) 477(5), 482(6), 444(79), 420(100), 315(34), 257(16)

Частина С

Розчин 4,6-ди-(трет-бутилдиметилсилокси)-2-(1-(2-пиридил)етил)тіопіримідину(1,23г, 2,58ммоль) в 8мл тетрагидрофурану обробляють 2н HCl(5,2мл, 10,31ммоль, 4,0еквів) при кімнатній температурі. Через 30 хвилин, реакційну суміш безпосередньо концентрують при пониженому тиску, розбавляють толуолом та знову повторно концентрують. Отриманий білий твердий продукт розтирають на порошок з метиленхлоридом, збирають та сушать, одержуючи 0,819г сирого 4,6-дигідрокси-2-(1-(2-пиридил)етил)тіопіримідиндихлориду

ТШХ(силікагель GF)  $R_f = 0,32$  хлороформ/метанол (4/1)

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMCO, TMC})$   $\delta$  8,55(розшир, с, 1H), 7,80(м, 1H), 7,53(д, 1H, J = 7,72Гц), 7,31(м, 1H), 5,15(кв, 1H, J = 7,04Гц), 4,35(с, 1H), 3,72 - 3,26(розшир, с, 1H), 1,66(д, 3H, J = 6,95Гц) м д

Частина D

Сирий діогідрохлорид(0,735г, 2,58ммоль) обробляють 2-піколіном(0,446г, 4,80ммоль, 1,86еквів.), потім оксихлоридом фосфору(4,39г, 28,7ммоль, 11,1еквів.) Вміст перемішують при 90°C на масляній бані протягом 2,25 годин і при температурі доквіптя протягом наступних 1,75 годин. Реакційну суміш гасять подрібненим льодом, потім насиченим розчином  $\text{NaHCO}_3$ , аж доки вона не стане лужною, потім екстрагують двічі етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушать з  $\text{N}_2\text{SO}_4$  та концентрують при пониженому тиску. Хроматографію виконують, використовуючи 125г силікагелю, з набивкою та елююванням сумішшю етилацетат-гексан(1/6), одержуючи 0,569г (73%) 4,6-дихлор-2-(1-(2-пиридил)етил)тіопіримідину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,50$  етилацетат-гексан (1/4)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMC})$   $\delta$  8,56 (д, 1H, J = 3,11Гц), 7,61(т, 1H, J = 7,60Гц), 7,41(д, 1H, J = 7,86Гц), 7,14(м, 1H), 6,96(с, 1H), 5,08(кв, 1H, J = 7,12Гц), 1,76(д, 3H, J = 7,07Гц) м д

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) HRMS Розраховано 284,9894 Знайдено 284,9905

Частина E

Колбу завантажують 4,6-дихлор-2-(1-(2-пиридил)етил)тіопіримідином(0,560г, 1,96ммоль), ацетонтрилом(6,5мл) та 13мл 29%  $\text{NH}_4\text{OH}$ . Вміст перемішують при 35°C протягом 15 годин, виливають в 50мл води, екстрагують один раз етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим сольовим розчином(1 x 30мл), сушать з безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують у вакуумі. Хроматографію виконують на 100г силікагелю з набивкою та елююванням сумішшю етилацетат-гексан(2/3), одержуючи 0,491г (94%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(2-пиридил)етил)тіопіримідину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,23$  етилацетат-гексан (1/1)

Температура плавлення 125 - 126°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMC})$   $\delta$  8,56(м, 1H), 7,64(т, 1H, J = 7,71Гц), 7,46(д, 1H, J = 7,82Гц), 7,17(м, 1H),

6,09(с, 1H), 5,48(розшир, с, 2H), 5,12(кв, 1H, J = 7,16), 1,74(д, 3H, J = 7,16Гц) м д

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 230(22,000), 255(12,500), 269sh(1(8580), 287(6920)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло)  $\text{cm}^{-1}$  1572, 1531, 2925, 1275, 2954, 1594, 1117, 1293, 3089, 2855, 1665, 1359, 1372, 803, 3133, 1467, 2868, 1436, 1477, 1255, 988, 3269, 30H, 1454, 1443,

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) 266(6), 233(100), 171(6), 138(26), 126(12), 106(98), 78(61)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{S}$  С, 49,62, Н, 4,13, N, 21,05, Знайдено С, 49,46, Н, 4,18, N, 20,45,

Приклад 212 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(2-пиридил)-1-метилетил)тіопіри-мідин, (Сполука № 212)

Додержуючись способу одержання 4-аміно-6-хлор-2-(1-(2-пиридил)етил)тіопіримідину, але застосовуючи відповідне алкювання 4,6-ди-(трет-бутилдиметилсилокси)-2-(1-(2-пиридил)етил)тіопіримідину метилйодидом, одержують цю сполуку. Температура плавлення 183 - 184,5°C

Приклад 213 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(2-(4-метил)пиридил)-1-метилетил)тіопіридин, (Сполука № 213)

Додержуючись способу одержання 4-аміно-6-хлор-2-(1-(2-пиридил)-1-метилетил)тіопіримідину та починаючи з 4,6-дигідрокси-2-(2-(4-метил)пиридилметил)тіопіримідину, одержують цю сполуку. Температура плавлення 149 - 151°C

Приклад 214 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-ціано-2-пиридил)етил)тіопіримідин, (Сполука № 214)

Частина A

Розчин 4-ціанопіридину(5,20г, 50,0ммоль) в 90мл метанолу обробляють сумішшю  $\text{H}_2\text{SO}_4$ (6,42г, 65,5ммоль, 1,31еквів) та води(45мл) за один раз з подальшим доданням  $(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8$ (22,8г, 100ммоль, 2,0еквів). Вміст нагрівають із зворотним хоподильником, при цьому здійснюють енерпійну перегонку із зворотним хоподильником протягом декількох хвилин. Після перегонки із зворотним хоподильником протягом 24 годин реакційну суміш частково концентрують до випучення більшої частини метанолу, обробляють сумішшю льод-вода та підлужнюють гідроксидом амонію(20мл, 29%водн). Залишок екстрагують чотири рази хлороформом, об'єднані екстракти сушать з безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують при пониженому тиску. Хроматографію виконують, використовуючи 300г силікагелю з набивкою та елююванням сумішшю ацетон-метиленхлорид (1/6), одержуючи 2,65г(39,5%) 4-ціано-2-гідроксиметилпиридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,30$  ацетон-метиленхлорид (1/4)

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3, \text{TMC})$   $\delta$  8,78 (д, 1H, J = 5,07Гц), 7,66 (с, 1H), 7,49 (д, 1H, J = 5,12Гц), 4,88 (д, 2H, J = 4,96Гц), 3,64 (т, 1H, J = 5,21Гц)

Ультрафіолетовий спектр ( $\lambda$  max, етанол) 216 sh(7,710), 220 sh(6,590), 280 (3,510), 287 sh(3,020)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{O}$  Q 62,69, Н, 4,48, N, 20,89 Знайдено С, 62,66, Н, 4,46, N, 21,00

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) 134(73), 133(100), 105(79), 104(39), 77(38), 50(30)

## Частина В

Колбу завантажують 4-ціано-2-гідроксиметилпіридином (2,60г, 19,40ммоль) та діоксидом селену (1,19г, 10,75ммоль, 0,554молярн еквів) в 40мл п-діоксану, і суміш нагрівають на масляній бані при 80 – 85°C протягом 3,5 годин. Вміст розбавляють 150мл метиленхлориду, обробляють целітом та після перемішування при температурі доквілля протягом приблизно 15 хвилин фільтрують крізь пад з целіту. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи 2,77г жовтого твердого продукту, який хроматографують на 125г силікагелю з набивкою та елююванням сумішшю ацетон-метиленхлорид-гексан (0,5 1,5 8), одержуючи 2,32г (90%) 4-ціано-2-піридинкарбоксальдегіду у вигляді білого твердого продукту.

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,17$  ацетон-метиленхлорид-гексан (0,5 1,5 8)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  9,93 (с, 1H), 8,82 (д, 1H, J = 4,28Гц), 8,00 (с, 1H), 7,60 (дд, 1H, J = 4,84, 1,48Гц)

Температура плавлення 95 - 97°C

Ультрафіолетовий спектр ( $\lambda$  max, етанол) 219 sh(7,130), 276(3,460), 283 sh(2,990)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_4\text{N}_2\text{O}$  C, 63,64, H, 3,03, N, 21,21 Знайдено C, 63,42, H, 2,95, N, 21,26

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) (FAB)  $[\text{M} + \text{H}]^+$  133(100), 104(22), 77(67)

## Частина С

У колбу, завантажену 70мл ефіру та 40мл тетрагідрофурану, охолодженого на льодяній бані при 0 - 5°C, додають метилмагнійбромід (8,71мл, 26,14ммоль, 1,50еквів) за один раз. До цього краплями додають розчин 4-ціано-2-піридинкарбоксальдегіду (2,30г, 17,42ммоль), розчиненого в 60мл ефіру та 5мл тетрагідрофурану, протягом 20хв періоду. Отриману жовтувато-коричневу суспензію нагрівають із зворотним холодильником протягом 1,5 годин, охолоджують та виливають в льодяну воду, що містить 55мл 3N HCl, та перемішують при температурі доквілля протягом 5 хвилин. Вміст підлучнюють 23мл 29% гідроксиду амонію та екстрагують 5 разів хлороформом. Об'єднані органічні екстракти сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують при пониженому тиску. Хроматографують на 160г силікагелю, з набивкою та елююванням сумішшю ацетон-метиленхлорид (1 6), одержуючи 1,60г (62%) 4-ціано-2-(2-гідрокси)етилпіридину.

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,27$  ацетон-метиленхлорид (1 6)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,46 (д, 1H, J = 4,33Гц), 7,41 (с, 1H), 7,20 (дд, 1H, J = 4,87, 0,82Гц), 4,72 (кв, 1H, J = 6,08Гц), 3,75 (с, 1H), 1,28 (д, 3H, J = 6,55Гц)

Ультрафіолетовий спектр ( $\lambda$  max, етанол) 216 sh(7,760), 220 sh(6,530), 278(3,560), 287 sh(2,960)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$  C, 64,86, H, 5,41, N, 18,92 Знайдено C, 64,77, H, 5,51, N, 18,90

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) (FAB)  $[\text{M} + \text{H}]^+$  149(100), 131(30), 105(8)

## Частина D

До розчину 4-ціано-2-(2-гідрокси)етилпіридину (1,44г, 9,73ммоль) в 55мл метиленхлориду при кімнатній температурі дода-

ють метансульфонілхлорид (1,16 г, 10,22ммоль, 1,05 еквів), потім триетиламін (1,08 г, 10,70ммоль, 1,1 еквів). Після перемішування протягом 1 години вміст концентрують безпосередньо при пониженому тиску та отриманий твердий продукт, 4-ціано-2-(2-метансульфоніл)етил-піридин, використовують безпосередньо в наступній реакції сполучення.

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,68$ , ацетон-метиленхлорид (1 6)

## Частина E

До суспензії NaH, що її перемішують (0,817г, 20,43ммоль, 2,1еквів, 60% масляна дисперсія), в 35мл диметилформаміду при кімнатній температурі за один раз додають мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину (2,50г, 9,73ммоль) у вигляді твердого продукту. Через 50хв за один раз додають суспензію 4-ціано-2-(2-метансульфоніл)етилпіридину (2,20, 9,73ммоль, 1,0еквів) в 15мл диметилформаміду з промиванням 2 x 5мл того самого розчинника. Через 24 години реакційну суміш швидко виливають в 200мл води з льодом плюс 50мл насиченого содового розчину, екстрагують двічі етилацетатом та об'єднані органічні екстракти сушать з безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фільтрат концентрують у вакуумі, хроматографують на 200г силікагелю з набивкою та елююванням сумішшю ацетон-метилен (1 9), одержуючи 2,32г у вигляді золотистого масла, забрудненого диметилформамідом. Повторна хроматографія, використовуючи 150г силікагелю з набивкою та елююванням етилацетат-гексан (2 3) дає 1,75г (62%) Сполуки №214 у вигляді безбарвного масла. Кристалізацію виконують, використовуючи суміш розчинників етилацетат-ефір-гексан.

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,50$  ацетон-метиленхлорид (1 4)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,61 (д, 1H, J = 5,04Гц), 7,63 (с, 1H), 7,23 (д, 1H, J = 5,03Гц), 6,00 (с, 1H), 4,97 (м, 3H), 1,61 (д, 3H, J = 7,30Гц)

Температура плавлення 119 - 120°C

Ультрафіолетовий спектр ( $\lambda$  max, етанол) 214 sh(19,100), 222(23,600), 228 sh(22,300), 249 sh(11,700), 286(9,860)

Інфрачервоний спектр ( $\nu$  max, мінеральне масло) 1572, 1646, 2927, 1531, 2954, 1366, 1278, 2855, 1546, 1119, 2869, 1469, 3188, 3314, 834, 1457, 825, 1596, 3144, 3216, 1444, 855, 2979, 988, 3378  $\text{cm}^{-1}$

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_5\text{S}$  C, 49,48, H, 3,44, N, 24,05 Знайдено C, 49,31, H, 3,69, N, 23,89

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) 291(3), 293(1), 258(100), 196(5), 162(17), 131(33), 103(18), 67(22)

Приклад 215 Гідрохлорид 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-піридин)-етил)тіопіримідину, (Сполука №215)

Розчин 4-піколін-Т-оксиду (3,0г, 27,52ммоль) в 90мл метиленхлориду при кімнатній температурі взаємодіє з триметиллоксонітетрафторборатом (4,07г, 27,52ммоль, 1,0еквів) протягом 1,5 годин. Реакційну суміш концентрують безпосередньо при пониженому тиску, білий твердий продукт розчиняють в 60мл метанолу, нагріваючи із зворотним холодильником, та обробляють персульфа-

том амонію(1,25г, 5,50ммоль, 0,20еквів) в 5,5мл води з ще одним доданням персульфату амонію(0,625г, 0,10еквів) в 2,5мл води за 30хв. Після нагрівання із зворотним холодильником протягом додаткових 40 хвилин вміст концентрують при пониженому тиску, обробляють 75мл насиченого Сольового розчину плюс 75мл води і, нарешті, 50мл 3н НСІ. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1 години суміш підлучують за допомогою 20мл 29% гідроксиду амонію, екстрагують 4 рази хлороформом, об'єднані органічні екстракти сушать з безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують у вакуумі. Хроматографія, використовуючи 250г силікагелю з набивкою та елюванням сумішшю ацетон-хлороформ-метанол(1:2:2%) дає 2,65г(78%) 2-гідроксиметил-4-метилпіридину.

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,32$  ацетон-хлороформ-метанол(1:2:2%)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,38(д, 1H, J = 5,05Гц), 7,18(с, 1H), 7,03(д, 1H, J = 4,86Гц), 5,02(с, H), 4,75(с, 2H), 2,37 (с, 3H)

УФ( $\lambda$  max, етанол) 254 sh(2,240), 259(2,690), 266(2,180)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_9\text{NO}$  C, 68,29, H, 7,32, N, 11,38 Знайдено C, 67,35, H, 7,37, N, 11,22

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) 123(48), 122(100), 94(43), 93(30), 92(27), 39(17)

У спосіб, подібний до того, що його описано для одержання 4-ціано-2-піридинкарбоксальдегіду, 2-гідроксиметил-4-метил-піридин(2,60г, 21,14ммоль) дає 2,0г(78%) 4-метил-2-піридинкарбоксальдегіду

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,23$  ацетон-метилпен-гексан(0,5:1,5:8,0)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  10,09(с, 1H), 8,67(д, 1H, J = 4,93Гц), 7,81(с, 1H), 7,38(д, 1H, J = 3,78Гц), 2,48(с, 3H)

У спосіб, подібний до того, що його описано для одержання 4-ціано-2-(2-гідрокси)етилпіридину, 4-метил-2-піридинкарбоксальдегід(2,0г, 16,53ммоль) та метилмагнійбромід(8,30мл, 24,8ммоль, 3 M в ефірі) дають 1,95г(86%) 2-(1-гідрокси) етил-4-метилпіридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,30$  ацетон-метилпенхлорид (1:2)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,27(д, 1H, J = 5,03Гц), 6,99(с, 1H), 6,90(д, 1H, J = 4,83Гц), 4,74(кв, 1H, J = 6,52Гц), 4,28(розшир, с, 1H), 2,26(с, 3H), 1,38(д, 3H, J = 6,58Гц)

Температура плавлення 76 - 78°C

УФ( $\lambda$  max, етанол) 253 sh(2,320), 259(2,810), 265(2,270)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$  C, 70,07, H, 8,03, N, 10,22 Знайдено C, 70,04, H, 8,14, N, 10,08

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) 137(7), 136(14), 122(100), 120(46), 93(38)

2-(2-гідрокси)етил-4-метилпіридин(0,796г, 5,81ммоль), метансульфонілхлорид(0,695г, 6,10ммоль, 1,05еквів) та триетиламін(0,649г, 6,39ммоль, 1,1еквів) при концентруванні при пониженому тиску дають 2-(2-метансульфоніл)-етил-4-метилпіридин, який використовують безпосередньо в наступному алкілюванні

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,70$  ацетон-метилпенхлорид (1:2)

У спосіб, подібний до того, що його описано для одержання Сполуки №214, мезилатна сіль 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину (1,49г, 5,81ммоль) взаємодіє з 2-(2-метан-сульфоніл)етил-4-метилпіридином (1,25г, 5,81ммоль, 1,0еквів) та NaN (0,488г, 12,20ммоль, 2,1еквів, 60% масляна дисперсія) з одержанням 0,869г (53%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-піридил)етил)тіопіримідину у вигляді безбарвного масла. Отримання солі НСІ проводять шляхом додання ацетилхлориду(0,281г, 2,93ммоль, 1,0еквів) краплями до 5мл метанолу, охолодженого на льодяній бані. Після перемішування протягом 25 хв при температурі доквілля розчин розбавляють 100мл ефіру та додають краплями до 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-піридил)етил)тіопіримідину(0,820г, 2,93ммоль, 1,0еквів) в 100мл ефіру протягом 20 хвилинного періоду. Після перемішування суспензії протягом 4 годин, додають 100мл гексану, перемішування продовжують протягом ще 2 годин, білий твердий продукт збирають та сушать в вакуумній печі, одержуючи 0,845г(91%) Сполуки №215. Ефір, що залишився, вилучають шляхом розчинення/повторного осадження з суміші розчинників метилпенхлорид-гексан з подальшим сушінням при 90°C у вакуумній печі протягом ночі.

Вільна основа ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,26$  ацетон-метилпенхлорид (1:4)

Сіль НСІ  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,49(д, 1H, J = 5,96Гц), 7,75(с, 1H), 7,50(д, 1H, J=5,57Гц), 6,12(с, 1H), 5,23(кв, 1H, J=7,42Гц), 2,56(с, 3H), 1,69(д, 3H, J=7,46Гц)

Температура плавлення 149 - 15°C Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 229(22,000), 254(12,200), 267 sh(8,570), 287(6,820)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 2925, 1567, 2954, 2854, 1638, 1528, 2869, 1374, 828, 1466, 3163, 3298, 1283, 1254, 3203, 1116, 3093, 3057, 2692, 985, 2538, 657, 1070, 1330, 960 $\text{cm}^{-1}$

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$  C, 45,43, H, 4,42, N, 17,67, Знайдено C, 45,79, H, 4,87, N, 17,28,

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) 280(8), 247(100), 211(2), 185(5), 152(33), 120(93), 92(36)

Приклад 216 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-етил-2-піридил)етил)тіопіримідин, (Сполука №216)

Розчин 4-етилпіридину(10,7г, 0,10ммоль) в 35мл оцтової кислоти, нагрітої до 95 - 100°C, обробляють краплями 30% перекисом водню(28мл) протягом 18 хвилинного періоду. Через 4 години надлишок перекису водню розкладають, додаючи частинами параформальдегід(10,0г) при температурі, що її підтримували раніше, аж доки не буде отримано негативну реакцію при тесті з використанням йодиду крохмалю. Реакційну суміш охолоджують та концентрують при пониженому тиску. Залишок хроматографують на 325г силікагелю з набивкою та елюванням спочатку сумішшю ацетон-хлороформ-метанол(3:6:7:0,3), а потім з градієнтом, що збільшується, метанолу, одержуючи 10,55г(83%) 4-етилпіридин-1-оксиду

ТШХ (силикагель GF)  $R_f = 0,20$  ацетон-хлороформ-метанол(3 6,5 0,5)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  7,94(д, 2H,  $J=7,00\text{Гц}$ ), 6,93(д, 2H,  $J=6,99\text{Гц}$ ), 2,44 (кв, 2H,  $J=7,61\text{Гц}$ ), 1,06 (т, 3H,  $J=7,53\text{Гц}$ )

У спосіб, подібний до того, що його описано для одержання 4-гідроксиметил-4-метилпіридину, 4-етилпіридин-1-оксид(3,5г, 27,56ммоль) дає 1,64г(43%) 4-етил-2-гідроксиметилпіридину

ТШХ (силикагель GF)  $R_f = 0,09$  ацетон-метилеңхлорид (1 2)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,50(д, 1H,  $J=5,11\text{Гц}$ ), 7,32(с, 1H), 7,15(д, 1H,  $J=4,88\text{Гц}$ ), 5,30(розшир, с, 1H), 4,87(с, 2H), 2,77(кв, 2H,  $J=7,60\text{Гц}$ ), 1,37(т, 3H,  $J=7,63\text{Гц}$ )

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 254 sh(2,260), 259(2,710), 264(2220)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 1610, 2889, 3221, 1055, 2935, 1067, 1581, 2877, 839, 1459, 1417, 3059, 2841, 1005, 3020, 1116, 994, 1364, 1481, 746, 2735, 890, 1327, 1264, 902  $\text{cm}^{-1}$

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) (FAB) 138(100), 120(28), 106(4)

У спосіб, подібний до того, що його описано для одержання 4-метил-2-піридинкарбоксальдегду, 4-етил-2-гідроксиметилпіридин(1,60г, 11,68ммоль) дає 1,33г(84%) 4-етил-2-піридинкарбоксальдегду

ТШХ (силикагель GF)  $R_f = 0,23$  ацетон-метилеңхлорид-гексан(0,5 1,5 8)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,74(д, 1H,  $J=4,95\text{Гц}$ ), 7,89(с, 1H), 7,44(д, 1H,  $J=5,08\text{Гц}$ ), 2,82(кв, 2H,  $J=7,58\text{Гц}$ ), 1,37(т, 3H,  $J=7,65\text{Гц}$ )

У спосіб, подібний до того, що його описано для синтезу 4-ціано-2-(2-гідрокси)етилпіридину, 4-етил-2-піридинкарбоксальдегд(1,33г, 9,85ммоль) та метилмагнійбромід(4,93мл, 14,78ммоль, 3 M в ефірі) дає 1,29г(86%) 4-етил-2-(2-гідрокси)етилпіридину у вигляді безбарвного масла

ТШХ (силикагель GF)  $R_f = 0,37$  ацетон-метилеңхлорид (1 2)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,19(д, 1H,  $J=5,08\text{Гц}$ ), 6,91(с, 1H), 6,83(д, 1H,  $J=5,11\text{Гц}$ ), 4,65(кв, 1H,  $J=6,51\text{Гц}$ ), 4,24(розшир, с, 1H), 2,45 (кв, 2H,  $J=7,64\text{Гц}$ ), 1,29(д, 3H,  $J=6,57\text{Гц}$ ), 1,06(т, 3H,  $J=7,66\text{Гц}$ )

Мезилювання 4-етил-2-(2-гідрокси)етилпіридину(1,29г, 8,54ммоль) метансульфонілхлоридом(1,02г, 8,97ммоль, 1,05еквів) та триетиламіном(0,949г, 9,39ммоль, 1,1еквів) дає при концентруванні при пониженому тиску 4-етил-2-(2-метансульфоніл)етилпіридин, який використовують у подальшій реакції алкілювання

ТШХ (силикагель GF)  $R_f = 0,73$  ацетон-метилеңхлорид (1 2)

У спосіб, подібний до того, що його описано для одержання Сполуки №214, мезилатна сіль 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину(2,19г, 8,54ммоль),  $\text{NaH}$ (0,717г, 17,93ммоль, 2,1еквів 60% масляна дисперсія) та 4-етил-2-(2-метансульфоніл)етилпіридин(1,95г, 8,54ммоль, 1,0еквів) дають 1,27г(51%) Сполуки №216

ТШХ (силикагель GF)  $R_f = 0,22$  етилацетат-гексан (1 1)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,29(д, 1H,  $J=5,06\text{Гц}$ ), 7,15(с, 1H), 6,84(д, 1H,  $J=5,06\text{Гц}$ ), 5,95(с, 1H), 5,04(розшир, с, 2H), 4,94(кв, 1H,  $J=7,11\text{Гц}$ ), 2,48(кв, 2H,  $J=7,60\text{Гц}$ ), 1,61(д, 3H,  $J=7,13\text{Гц}$ ), 1,09(с, 3H,  $J=7,59\text{Гц}$ )

Температура плавлення 113 - 115°C

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 230(22,500), 254(12,400), 267 sh(8,620), 286(6,940)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 1574, 2926, 1281, 1663, 2954, 1529, 1359, 2855, 1363, 1114, 1560, 3147, 2870, 1608, 1467, 818, 3293, 1257, 988, 823, 836, 1484, 3051, 1209, 1059  $\text{cm}^{-1}$

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{S}$  С, 53,06, Н, 5,10, N, 19,05 Знайдено С, 52,61, Н, 5,17, N, 18,84

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 294(6), 261(87), 166(40), 134(100), 119(67)

Приклад 217 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-піридил)-1-ціанометил)тіопіримідин (Сполука №217)

До 4-метил-2-піридинкарбоксальдегду(2,10г, 17,35ммоль), охолодженого при -10°C, додають 2H  $\text{HCl}$ , аж доки рН не сягне 3,5 Потім насичений водний розчин  $\text{KCN}$ , охолоджений при -10°C, додають краплями, аж доки рН не сягне 7 Осад збирають через 10 хвилин, промивають три рази водою та сушать, одержуючи 1,88г(73%) 2-(а-ціано-4-метил)піридилкарбінолу

ТШХ (силикагель GF)  $R_f = 0,17$  етилацетат-гексан (1 2)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,47(д, 1H,  $J=5,09\text{Гц}$ ), 7,38(с, 1H), 7,22(д, 1H,  $J=5,09\text{Гц}$ ), 6,31 - 5,65(розшир, с, 1H), 5,58(с, 1H), 2,45(с, 3H)

Температура плавлення 99 - 102°C

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 243(3,230), 256(2,620), 264(2,260), 275 sh(939), 374(369)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 2924, 1056, 1613, 2854, 2954, 2867, 1013, 839, 3055, 2727, 3026, 1466, 963, 783, 1378, 1284, 1481, 1324, 1302, 604, 1169, 2626, 824, 669, 1411  $\text{cm}^{-1}$

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 148(15), 119(5), 93(100), 65(52), 51(14), 38(58)

Мезилювання 2-(а-ціано-4-метил)піридилкарбінолу(1,00г, 6,76ммоль) метансульфонілхлоридом(0,892г, 7,83ммоль, 1,16еквів) та триетиламіном(0,819г, 8,11ммоль, 1,2еквів) дає 2-(1-ціано-1-метансульфонілокси)метил-4-метилпіридин у вигляді темно-червоного твердого продукту при концентруванні реакційної суміші при пониженому тиску

ТШХ (силикагель GF)  $R_f = 0,76$  ацетон-метилеңхлорид (1 6)

У спосіб, подібний до того, що його описано для синтезу Сполуки №214, мезилатна сіль 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину(Сполука №110А, 1,74г, 6,76ммоль),  $\text{NaH}$ (0,568г, 14,20ммоль, 2,1еквів, 60% масляна дисперсія) та 2-(1-ціано-1-метансульфонілоксиметил)-4-метилпіридин (1,53г, 6,76ммоль, 1,0еквів) дають 0,927г(47%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-піридил)-1-ціанометил)тіопіримідину

ТШХ (силикагель GF)  $R_f = 0,33$  ацетон-метилеңхлорид (1 9)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 8,33(д, 1H, J=5,00Гц), 7,28(с, 1H), 6,97(д, 1H, J=5,03Гц), 6,08(с, 1H), 5,80(с, 1H), 5,15(розшир, с, 2H), 2,24(с, 3H)

Температура плавлення 145 - 148,5°C

Ультрафіолетовий спектр(λ max, етанол) 225(27,700), 246 sh(12,000), 266 sh(6,640), 285(6,860), 312 sh(1,730)

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 2925, 1573, 1637, 1531, 2954, 2965, 2855, 1288, 1373, 1607, 1272, 1464, 2869, 832, 3445, 1128, 3322, 3192, 986, 3216, 841, 3161, 850, 605, 3062см<sup>-1</sup>

Аналіз Розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>5</sub>S С, 49,48, Н, 3,44, N, 24,05 Знайдено С, 49,25, Н, 3,41, N, 23,87

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) 291(32), 260(33), 258(100), 233(8), 163(15), 136(16)

Приклад 218 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-придило)пропил)-тіопіримідин, (Сполука №218)

4-Метил-2-придинкарбоксальдегід(1,21г, 10,0ммоль) та етилмагнійбромід(15,0мл, 15,0ммоль, 1,5еквів 1 М в ТГФ) дають 0,776г (51%) 2-(1-гідроксипропил)-4-метилпіридину

ТШХ (силикагель GF) R<sub>f</sub> = 0,28 ацетон-метиленхлорид (1 4)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 8,48(д, 1H, J=5,06Гц), 7,20(с, 1H), 7,11(д, 1H, J=5,05Гц), 4,75(т, 1H, J=7,12Гц), 4,55(розшир, с, 1H), 2,48(с, 3H), 2,07 - 1,91(м, 1H), 1,91 - 1,74(м, 1H), 1,06(т, 3H, J=5,09Гц)

Ультрафіолетовий спектр(λ max, етанол) 254 sh(2,320), 259(2,800), 265(2,280)

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 1610, 2965, 2934, 825, 3374, 3258, 984, 2876, 1454, 1462, 1127, 1052, 1564, 1095, 3056, 1428, 1407, 1003, 3019, 1379, 1477, 1328, 1348, 659, 680см<sup>-1</sup>

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) FAB 152(88), 134(24), 123(14), 109(41), 95(39), 81(48), 69(83), 55(100), 43(81)

Обробка 2-(1-гідроксипропил)-4-метилпіридину(0,775г, 5,13ммоль) метансульфонілхлоридом(0,659г, 5,78ммоль, 1,13еквів) та триетиламіном(0,570г, 5,64ммоль, 1,1еквів) при концентруванні у вакуумі дає 2-(1-метансульфонілокси)пропил-4-метилпіридин, який використовують безпосередньо в наступній реакції алкілювання

ТШХ (силикагель GF) R<sub>f</sub> = 0,62 ацетон-метиленхлорид (1 4)

Алкілювання мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину(1,32г, 5,13ммоль) 2-(1-метансульфонілокси)-пропил-4-метилпіридином(1,17г, 5,13ммоль, 1,0еквів) та NaH(0,431г, 10,77ммоль, 2,1еквів, 60% масляна дисперсія) дає 0,726г (48%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-придило)пропил)-тіопіримідину Обробка Сполуки №218(0,294г, 1,0ммоль) метансульфоною кислотою(0,096г, 1,0ммоль, 1,0еквів) в ефірі дає аналітична чисту мезилатну сіль Сполуки №218(0,372г, 95%)

ТШХ (силикагель GF) R<sub>f</sub> = 0,20 етилацетат-гексан (1 2) Сіль HCl

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 8,66(д, 1H, J=6,07Гц), 7,87(с, 1H), 7,63(д, 1H, J=6,04Гц), 6,22(с, 1H),

5,25(т, 1H, J=8,17Гц), 2,73(с, 3H), 2,30 - 2,01(м, 2H), 1,19(т, 3H, J=7,35Гц)

Температура плавлення 116 - 120°C

Ультрафіолетовий спектр(λ max, етанол) 230(22,500), 254(12,500), 267 sh(8,760), 287(6,940)

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 2924, 1567, 2955, 2855, 1528, 1633, 2870, 1374, 1461, 828, 3164, 3295, 1279, 1249, 3203, 1116, 3091, 3058, 2692, 2633, 986, 3453, 603, 1084, 1207см<sup>-1</sup>

Аналіз (вільна основа)

Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>4</sub>S С, 53,06, Н, 5,10, N, 19,05

Знайдено С, 52,68, Н, 5,29, N, 18,59

Мас-спектр M/Z (відносна інтенсивність %) 294(14), 279(13), 261(100), 233(24), 166(14), 134(90)

Мезилатна сіль Сполуки №218

Температура плавлення 172 - 175°C

Аналіз Розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> С, 43,08, Н, 4,87, N, 14,36 Знайдено С, 42,97, Н, 5,04, N, 14,03

Приклад 219 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-ацетил-2-придило)етил)-тіопіримідин, (Сполука №219)

4-Ціано-2-придинкарбоксальдегід(1,0г, 7,57ммоль) та метилмагнійбромід(6,31мл, 18,92ммоль, 2,5еквів, 3,0 М в ефірі) дають 0,729г (58%) 4-ацетил-2-(1-гідрокси)етилпіридину

ТШХ (силикагель GF) R<sub>f</sub> = 0,27 ацетон-метиленхлорид (1 4)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 8,68 (д, 1H, J=5,1Гц), 7,76(с, 1H), 7,61(д, 1H, J=1,49, 5,05Гц), 4,97(кв, 1H, J=6,42Гц), 4,20(розшир, с, 1H), 2,62(с, 3H), 1,52(д, 3H, J=6,52Гц)

Мас-спектр M/Z(відносна інтенсивність %) 165(7), 164(9), 150(100), 122(24)

4-Ацетил-2-(1-гідрокси)етил піридин (0,729г, 4,42ммоль), метан сульфонілхлорид(0,554г, 4,86ммоль, 1,1еквів) та триетиламін(0,536г, 5,30ммоль, 1,2еквів) дають при концентруванні за пониженого тиску 4-ацетил-2-(1-метансульфонілокси)етилпіридин

ТШХ (силикагель GF) R<sub>f</sub> = 0,59 ацетон-метиленхлорид (1 4)

Мезилатна сіль 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину(1,13г, 4,42ммоль), NaH(0,371г, 9,28ммоль, 2,1еквів, 60% масляна дисперсія) та 4-ацетил-2-(1-метансульфонілокси)етилпіридин(1,07г, 4,42ммоль, 1,0еквів) дають 0,774г(57%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-ацетил-2-придило)етил)-тіопіримідину (Сполука №219)

ТШХ (силикагель GF) R<sub>f</sub> = 0,17 ацетон-метиленхлорид (1 9)

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 8,75(д, 1H, J=3,79Гц), 7,96(с, =1H), 7,58(д, 1H, J=1,24, 3,79Гц), 6,11(с, 1H), 5,17 (кв, 1H, J=5,40Гц), 5,08(розшир, с, 2H), 2,63(с, 3H), 1,79(д, 3H, J=5,41)

Температура плавлення 149 - 150°C

Ультрафіолетовий спектр(λ max, етанол) 227(27,400), 249 sh(11,400), 288(9,370)

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 1568, 2925, 2954, 1692, 1555, 1526, 1653, 1275, 2855, 3208, 1369, 1115, 3372, 3329, 1284, 3224, 601, 815, 1460, 982, 1105, 1259, 621, 849, 1445см<sup>-1</sup>

Аналіз Розраховано для  $C_{13}H_{13}ClN_4OS$  С, 50,65, Н, 4,22, N, 18,18, Знайдено С, 50,40, Н, 4,28, N, 18,18,

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 308(4), 275(100), 148(33), 105(13)

Приклад 220 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-піридил)-1-карбомето-ксиметил)тіопіримідин (Сполука №220)

Колбу завантажують 2-(1-ціано-1-гідрокси)метил-4-метилпіридином(0,863г, 5,83ммоль) в 3,5мл метанолу, обробляють 1,8мл концентрованою  $Na_2SO_4$ , потім 0,30мл води, і суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 1,25 години. Вміст охолоджують, виливають в 50мл насиченого  $NaHCO_3$ , екстрагують двічі етилацетатом, об'єднані органічні екстракти сушать над безводним  $Na_2SO_4$  й фільтрат концентрують при пониженому тиску

Хроматографічне очищення виконують, використовуючи 75г силікагелю, набивку та елювання сумішшю ацетон-метиленхлорид (1/6), одержуючи 0,739г (70%) 2-(1-карбометокси-1-гідрокси)метил-4-метил-піридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,35$  ацетон-метиленхлорид (1/4)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,41(с, 1H), 7,30(с, 1H), 7,09(д, 1H,  $J=3,75$ Гц), 5,25(с, 1H), 3,76(с, 3H), 2,37(с, 3H)

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 181(0,4), 150(0,3), 122(100), 92(32)

2-(1-Карбометокси-1-гідрокси)метил-4-метилпіридин(0,735г, 4,06ммоль), метансульфонілхлорид(0,509г, 4,47ммоль, 1,1еквів) та триетиламін(0,492г, 4,87ммоль, 1,2еквів) дають 2-(1-карбометокси-1-метансульфонілокси)метил-4-метилпіридин за безпосередньої концентрації у вакуумі

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,70$  ацетон-метиленхлорид (1/9)

Алкілювання мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину(1,04г, 4,06ммоль)  $NaH$ (0,341г, 8,53ммоль, 2,1еквів, 60% масляна дисперсія) та 2-(1-карбометокси-1-метансульфонілокси)метил-4-метилпіридином(1,05г, 4,06ммоль, 1,0еквів) дає 0,765г (58%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-піридил)-1-карбометоксиметил)тіопіримідину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,26$  ацетон-метиленхлорид (1/6)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,44(д, 1H,  $J=4,99$ Гц), 7,36(с, 1H), 7,06(д, 1H,  $J=5,06$ Гц), 6,15(с, 1H), 5,77(с, 1H), 5,40(розшир, с, 2H), 3,79(с, 3H), 2,37(с, 3H)

Температура плавлення 137,5 - 139°C

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 228(25,77), 250 sh(12,300), 267 sh(7,650), 286(6,880)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 1573, 2925, 1645, 1736, 1532, 2955, 2964, 1188, 1167, 2855, 1282, 1292, 1603, 1368, 1124, 828, 1158, 835, 1430, 2869, 3461, 1467, 3188, 3315, 3163 $cm^{-1}$

Аналіз Розраховано для  $C_{13}H_{13}ClN_4O_2S$  С, 48,15, Н, 4,01, N, 17,28 Знайдено С, 47,99, Н, 4,10, N, 17,11

Мас-спектр  $M/Z$ (відносна інтенсивність %) 324(11), 293(42), 291(100), 265(37), 229(9), 196(7), 171(20), 136(39)

Приклад 221 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-(1-метилетеніл)-2-піридил)-етил)тіопіримідин, (Сполука №221)

Суспензію метилтрифенілфосфонійбромиду(14,90г, 0,0417моль, 2,2еквів) в 170мл ТГФ, охолоджену до 0 - 5°C, обробляють краплями н-бутилпітєм(26,1мл, 0,0417моль, 2,2еквів, 1,6 М у гексані) протягом періоду 20 хвилин. Після перемішування протягом додаткових 35хвил 4-ацетил-2-(2-гідрокси)етилпіридин(3,13г, 0,0190моль, 1,0еквів), розчинений в 25мл ТГФ, додають краплями до реакційної суміші протягом 20хвил періоду. За 3,5 години вміст виливають в 500мл води з льодом, екстрагують 4 рази етилацетатом та об'єднані органічні екстракти сушать з безводним  $Na_2SO_4$ . Концентрований фільтрат хроматографують на 500г силікагелю з набивкою та елюванням сумішшю етилацетат-гексан (1/1), одержуючи 2,55г (82%) 4-(1-метилетеніл)-2-(1-гідрокси)етилпіридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,23$  етилацетат-гексан (1/1)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,47(д, 1H,  $J=5,30$ Гц), 7,33(с, 1H), 7,24(дд, 1H,  $J=1,75, 5,21$ Гц), 5,58(с, 1H), 5,28(с, 1H), 4,90(кв, 1H,  $J=6,53$ Гц), 4,40(розшир, с, 1H), 2,15(с, 3H), 1,52(д, 3H,  $J=6,57$ Гц)

Мас-спектр  $M/Z$ (відносна інтенсивність %) 163(11), 162(13), 148(100), 146(40), 120(23)

4-(1-Метилетеніл)-2-(1-гідрокси)етилпіридин(0,775г, 4,75ммоль), метансульфонілхлорид(0,670г, 5,88ммоль, 1,24еквів) та триетиламін(0,576г, 5,70ммоль, 1,2еквів) дають 4-(1-метилетеніл)-2-(1-метансульфонілокси)етилпіридин при концентруванні за пониженого тиску

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,31$  етилацетат-гексан (1/1)

4-(1-Метилетеніл)-2-(1-метансульфонілокси)етилпіридин(1,14г, 4,75ммоль),  $NaH$ (0,399г, 9,98ммоль, 2,1еквів, 60% масляна дисперсія) та мезилатна сіль 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину(1,22г, 4,75ммоль, 1,0еквів) дають 0,801г (55%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-(1-метилетеніл)-2-піридил)етил)тіопіримідину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,22$  етилацетат-гексан (1/1)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,51(д, 1H,  $J=5,28$ Гц), 7,53(с, 1H), 7,19(дд, 1H,  $J=1,80, 5,20$ Гц), 6,10(с, 1H), 5,58(с, 1H), 5,30 - 5,09(м, 4H), 2,14(с, 3H), 1,77(д, 3H,  $J=7,19$ Гц)

Температура плавлення 133 - 135°C

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 231(28,200), 250 sh(19,900), 285(9,270)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 1569, 1529, 2925, 1642, 1281, 2953, 1359, 1119, 1600, 1367, 2855, 1467, 3184, 828, 3314, 3364, 1378, 902, 1052, 986, 3217, 2982, 1263, 603, 911 $cm^{-1}$

Аналіз Розраховано для  $C_{14}H_{15}ClN_4S$  С, 54,90, Н, 4,90, N, 18,30 Знайдено С, 54,61, Н, 5,11, N, 17,99

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 306(7), 291(1), 273(100), 211(4), 178(22), 146(53)

Приклад 223 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-(1-метилетил)-2-пиридил)етил)-тіопіримідин (Сполука №223)

Колбу, що має окремі вхідний та вихідний клапани, завантажують 4-(1-метилетил)-2-(1-гідрокси)етилпіридином (1,00г, 6,13ммоль) в 50мл 95% етанолу, 10% паладію на вугіллі (100мг) та приводять у зткнення з атмосферою водню за допомогою надувної камери при кімнатній температурі. Через 1 годину реакційну суміш фільтрують кризь паd з целіту, використовуючи метиленхлорид для промивання паду. Фільтрат концентрують у вакуумі та хроматографують на 100г силікагелю з набивкою та елююванням сумішшю етилацетат-гексан (1/1), одержуючи 91% виходу 4-(1-метилетил)-2-(1-гідрокси)етилпіридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,25$  ацетон-гексан (1/2)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,19(д, 1H,  $J=5,15$ Гц), 6,92(с, 1H), 6,84(дд, 1H,  $J=1,51, 5,17$ Гц), 4,65(кв, 1H,  $J=6,51$ Гц), 4,22(розшир, с, 1H), 2,69(м, 1H), 1,29(д, 3H,  $J=6,45$ Гц), 1,04(д, 6H,  $J=6,91$ Гц)

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 165(9), 164(14), 150(100), 148(45), 135(20), 122(21), 106(15)

Мезилування 4-(1-метилетил)-2-(1-гідрокси)етилпіридину (1,07г, 6,48ммоль) метансульфонілхлоридом (0,887г, 7,78ммоль, 1,2еквів) та триетиламіном (0,851г, 8,42ммоль, 1,3еквів) дає 4-(1-метилетил)-2-(1-метансульфонілокси)-етилпіридин

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,34$  етилацетат-гексан (1/1)

Алкілювання мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину (1,66г, 6,48ммоль)  $NaH$  (0,544г, 13,61ммоль, 2,1еквів, 60% масляна дисперсія) та 4-(1-метилетил)-2-(1-метансульфонілокси)етилпіридином [1,57г, 6,48ммоль, 1,0еквів] дає 1,02г (51%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-(1-метилетил)-2-пиридил)етил)тіопіримідину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,23$  ацетон-метиленхлорид (1/6)

Аналіз Розраховано для  $C_{14}H_{17}ClN_4S$  С, 54,54, Н, 5,52, N, 18,18 Знайдено С, 54,06, Н, 5,62, N, 17,77 Мезилатна сіль

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,83(д, 1H,  $J=6,14$ Гц), 7,90(с, 1H), 7,63(д, 1H,  $J=6,16$ Гц), 6,29(с, 1H), 5,33(кв, 1H,  $J=7,55$ Гц), 3,19(м, 1H), 2,98(с, 3H), 1,83(д, 3H,  $J=7,50$ Гц), 1,41(дд, 6H,  $J=1,37, 6,91$ Гц)

Температура плавлення 155 - 159°C

Ультрафіолетовий спектр ( $\lambda$  max, етанол) 229(21,300), 253(11,600), 267 sh(8,250), 286(6,530)

Інфрачервоний спектр ( $\nu$  max, мінеральне масло) 2925, 1571, 2955, 2855, 1633, 1162, 2870, 1217, 1041, 1528, 1376, 1465, 1117, 828, 3192, 3323, 3219, 1282, 3089, 3060, 1479, 3370, 986, 774, 2719  $cm^{-1}$

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 308(8), 293(2), 275(100), 180(34), 148(67), 132(55)

Приклад 224 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-пиридил)пентил)-тіопіримідин (Сполука №224)

Розчин  $n$ -бутилпітїо (6,71мл, 10,74ммоль, 1,3еквів, 1,6 M у гексані) в 60мл ефіру при 0 - 5°C,

обробляють краплями 4-метил-2-пиридинкарбоксальдегидом (1,0г, 8,26ммоль, 1,0еквів) в 40мл ефіру протягом періоду в 10хвип. Через 30 хвилин вміст випивають в 45мл 3N HCl, що містить 60мл подрібненого льоду. Холодну суміш нагрівають до кімнатної температури, перемішують протягом 20 хвилин, підлучнюють 15мл 29% водного розчину гідроксиду амонію та екстрагують один раз етилацетатом. Органічний шар сушать над безводним  $Na_2SO_4$  та концентрують за пониженого тиску. Хроматографія на 150г силікагелю з набивкою та елююванням сумішшю етилацетат-гексан (1/2) дає 0,364г (24%) 2-(1-гідрокси)пентил-4-метилпіридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,18$  етилацетат-гексан (1/2)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,24(д, 1H,  $J=5,05$ Гц), 6,92(с, 1H), 6,87(д, 1H,  $J=4,93$ Гц), 4,55(м, 1H), 4,01(розшир, с, 1H), 2,23(с, 3H), 1,75 - 1,45(м, 2H), 1,34 - 1,12(м, 4H), 0,76(т, 3H,  $J=7,19$ Гц)

Розчин 2-(1-гідрокси)пентил-4-метилпіридину (0,364г, 2,03ммоль) в 10мл метиленхлориду обробляють тїонілхлоридом (0,525г, 4,41ммоль, 2,17еквів) та триетиламіном (0,226г, 2,23ммоль, 1,1еквів). За 1 годину реакційну суміш випивають в 100мл насиченого  $NaHCO_3$ , екстрагують двічі метиленхлоридом, та об'єднані органічні екстракти сушать з безводним  $Na_2SO_4$ . Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи 2-(1-хлор)пентил-4-метилпіридин

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,78$  ацетон-метиленхлорид (1/6)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,25(д, 1H,  $J=5,06$ Гц), 7,10(с, 1H), 6,86(д, 1H,  $J=5,15$ Гц), 4,75(т, 1H,  $J=7,11$ Гц), 2,21(с, 3H), 2,02 - 1,91(м, 2H), 1,43 - 1,09(м, 4H), 0,73(т, 3H,  $J=6,73$ Гц)

Алкілювання мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину (0,514г, 2,0ммоль)  $NaH$  (0,176г, 4,4ммоль, 2,2еквів, 60% масляна дисперсія) та 2-(1-хлор)пентил-4-метилпіридином (0,394г, 2,0ммоль, 1,0еквів) дає 0,400г (82%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-пиридил)пентил)тіопіримідину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,25$  ацетон-метиленхлорид (1/6)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,35(д, 1H,  $J=5,00$ Гц), 7,20(с, 1H), 6,90(д, 1H,  $J=4,54$ Гц), 6,02(с, 1H), 5,12(розшир, с, 2H), 4,88(т, 1H,  $J=7,20$ ), 2,27(с, 3H), 2,13 - 1,92(м, 2H), 1,39 - 1,12(м, 4H), 0,81(т, 3H,  $J=6,90$ Гц)

Температура плавлення 139,5 - 141°C

Ультрафіолетовий спектр ( $\lambda$  max, етанол) 230(22,600), 254(12,600), 267 sh(8,830), 287(7,040)

Інфрачервоний спектр ( $\nu$  max, мінеральне масло) 1573, 2928, 2961, 1281, 1659, 1534, 1123, 3143, 2854, 1605, 1466, 990, 1367, 1271, 1362, 1264, 3314, 2872, 829, 1296, 1453, 1381, 824, 1097, 3231  $cm^{-1}$

Аналіз  $KF \cdot H_2O$  0,20%

Аналіз Розраховано для  $C_{15}H_{19}ClN_4S$  - 0,20%  $H_2O$  С, 55,80, Н, 5,93, N, 17,37 Знайдено С, 55,25, Н, 5,83, N, 17,62

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 322(11), 289(38), 279(25), 266(24), 233(54), 162(100)

Приклад 225 4-Аміно-5-бром-6-хлор-2-(1-(4-метилетил)-2-пиридил)-етилтіопіримідин, (Сполука №225)

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-(1-метилетил)-2-пиридил)-етилтіопіримідину(0,404г, 1,0ммоль) розчиняють в 10мл метанолу, охолодженого до 0 - 5°C, та обробляють краплями бромом(0,160г, 1,0ммоль, 1,0еквів) протягом 1хвил періоду. За 10 хвилин реакційну суміш виливають у суміш 50мл насиченого  $\text{NaHCO}_3$  плюс 75мл води та екстрагують один раз етилацетатом. Органічний екстракт сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують у вакуумі. Хроматографія на 75г силікагелю з набивкою та елюванням сумішшю ацетон-метиленхлорид (1/8) дають 0,308г (80%) 4-аміно-5-бром-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-пиридил)етилтіопіримідину (Сполука №225). Кристалізацію здійснюють з суміші розчинників метиленхлорид-гексан.

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,33$  ацетон-метиленхлорид (1/6)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,35(д, 1H,  $J=5,04\text{Гц}$ ), 7,19(с, 1H), 6,90(дд, 1H,  $J=1,70, 5,15\text{Гц}$ ), 5,54 (розшир, с, 2H), 4,91(кв, 1H,  $J=7,12\text{Гц}$ ), 2,85 - 2,69(м, 1H), 1,65(д, 3H,  $J=7,17\text{Гц}$ ), 1,14(д, 6H,  $J=6,91\text{Гц}$ )

Температура плавлення 124 - 125°C

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 230(19,600), 261(15,100), 297(8,440)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 1535, 2927, 1518, 2958, 1634, 1332, 2855, 1462, 3474, 2870, 1267, 838, 3132, 993, 1600, 3287, 758, 3178, 1245, 1248, 3062, 1480, 1443, 1364,

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{BrClN}_4\text{S}$  С, 43,41, Н, 4,13, N, 14,47 Знайдено С, 43,43, Н, 4,31, N, 14,15

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 388(15), 387(3), 386(11), 206(3), 180(47), 148(78), 132(47)

Приклад 226 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-пиридил)-1-циклопропимезилат (Сполука №226)

Реакція Гриньяра 4-метил-2-пиридинкарбоксальдегиду(1,21г, 10,0ммоль) та циклопропилмагнійброміду(24мл, 15,0ммоль, 1,5еквів, 1,6мл/ммоль) дає 1,42г(87%) 2-(1-гідрокси-1-циклопропилметил)-4-метилпиридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,21$  ацетон-метиленхлорид (1/6)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,47(д, 1H,  $J=5,08\text{Гц}$ ), 7,30(с, 1H), 7,12(д, 1H,  $J=5,14\text{Гц}$ ), 4,70(розшир, с, 1H), 4,16(д, 1H,  $J=7,92\text{Гц}$ ), 2,47(с, 3H), 1,26 - 1,12(м, 1H), 0,74 - 0,57(м, 4H)

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 163(34), 162(51), 146(51), 135(70), 122(100), 107(57), 92(98)

До розчину 2-(1-хлор-1-циклопропилметил)-4-метилпиридину(1,42г, 8,71ммоль) в 40мл хлороформу при кімнатній температурі додають тіонілхлорид(1,35г, 11,32ммоль, 1,3еквів). Через 1,5 години вміст виливають в 150мл насиченого  $\text{NaHCO}_3$ , екстрагують двічі метиленхлоридом, та об'єднані органічні екстракти сушать з безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Фільтрат концентрують за пониженого тиску та хроматографують, на 160г силікагелю, використовуючи набивку та елювання сумішшю етилаце-

тат-гексан (1/6), одержуючи 0,894г (56%) 2-(1-хлор-1-циклопропилметил)-4-метилпиридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,19$  етилацетат-гексан (1/8)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,21(д, 1H,  $J=5,03\text{Гц}$ ), 7,08(с, 1H), 6,83(д, 1H,  $J=4,13\text{Гц}$ ), 4,10(д, 1H,  $J=9,48\text{Гц}$ ), 2,16(с, 3H), 1,52 - 1,39(м, 1H), 0,68 - 0,55(м, 1H), 0,51 - 0,25(м, 3H)

Алкілювання мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину(1,27г, 4,94ммоль)  $\text{NaN}$ (0,435г, 10,87ммоль, 2,2еквів, 60% масляна дисперсія) та 2-(1-хлор-1-циклопропилметил)-4-метилпиридином(0,894г, 4,94ммоль, 1,0еквів) дає 0,762г (50%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-2-пиридил)-1-циклопропилметил)тіопіримідину. Обробка одним еквівалентом метансульфонової кислоти в ефірі дає аналітично чисту зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини.

ТШХ (силікагель GF) (Вільна основа)  $R_f = 0,31$  ацетон-метиленхлорид (1/4)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,51(д, 1H,  $J=6,08\text{Гц}$ ), 7,75(с, 1H), 7,31(д, 1H,  $J=5,89\text{Гц}$ ), 5,90(с, 1H), 4,22(д, 1H,  $J=10,75\text{Гц}$ ), 2,72(с, 3H), 2,45(с, 3H), 1,08 - 0,91(м, 1H), 0,76 - 0,60(м, 2H), 0,60 - 0,42(м, 2H)

Температура плавлення 192 - 193°C

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 229(22,500), 254(12,400), 268 sh(8,460), 287(6,840)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 2924, 1576, 1217, 1228, 1527, 1035, 2954, 1377, 2854, 827, 1242, 2869, 1653, 1638, 3187, 1160, 1169, 1116, 1256, 3348, 3323, 1182, 1461, 1466, 773  $\text{cm}^{-1}$

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S}_2$  С, 44,78, Н, 4,73, N, 13,93 Знайдено С, 44,58, Н, 4,85, N, 13,86

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 306(7), 273(13), 178(17), 164(19), 146(100), 131(40)

Приклад 227 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-(4-морфолініл)метил-2-пиридил)-етилтіопіримідин (Сполука №227)

Суспензію гідрохлориду 4-піколілхлориду(10,0г, 60,98ммоль) в 100мл метиленхлориду при кімнатній температурі обробляють морфоліном(26,52г, 304,9ммоль, 5,0еквів) за один раз. Після перемішування протягом 50 годин реакційну суміш виливають в 250мл води, екстрагують шість разів етилацетатом, три рази сумішшю етилацетат-метанол (9/1), та об'єднані органічні екстракти сушать над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Концентрований фільтрат хроматографують на 350г силікагелю з набивкою та елюванням сумішшю ацетон-метиленхлорид (1/2), одержуючи 9,17г (84%) 4-(4-морфолініл)метилпиридину у вигляді жовтої рідини.

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,28$  ацетон-метиленхлорид (1/2)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  8,59(д, 2H,  $J=6,04\text{Гц}$ ), 7,33(д, 2H,  $J=6,01\text{Гц}$ ), 3,77(т, 4H,  $J=4,55\text{Гц}$ ), 3,55(с, 2H), 2,50(т, 4H,  $J=4,66\text{Гц}$ )

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 178(77), 147(38), 134(16), 119(80), 100(100)

У спосіб, подібному до способу, що його описано для одержання 4-ціано-2-гідроксиметилпиридину, 4-(4-морфолініл)метилпиридин(9,15г, 51,40ммоль), пер-



сульфат амонію(23,44г, 102,81ммоль, 2,0еквів), метанол(92мл), вода(46мл) та концентрована  $H_2SO_4$ (11,59г, 118,2ммоль, 2,3еквів) дають 2,29г (21%) 2-гідроксиметил-4-(4-морфолініл)метилпіридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,25$  ацетон-метиленхлорид (2 1)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,45(д, 1H,  $J=5,05$ Гц), 7,27(с, 1H), 7,18(д, 1H,  $J=4,90$ Гц), 4,73 (3, 2H), 4,12(розшир, с, 1H), 3,70(т, 4H,  $J=4,76$ Гц), 3,48(с, 2H), 2,43(т, 4H,  $J=4,63$ Гц)

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 208(55), 177(28), 149(52), 123(100), 100(99), 86(51)

У спосіб, подібний до того, що його описано для одержання 4-ціано-2-піридинкарбоксальдегду, 2-гідроксиметил-4-(4-морфолініл)метилпіридин(2,29г, 11,01ммоль) дає 1,03г (45%) 4-(4-морфолініл)метил-2-піридинкарбоксальдегду

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,42$  ацетон-метиленхлорид (1 4)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  9,89(с, 1H), 8,54(д, 1H,  $J=4,87$ Гц), 7,76(с, 1H), 7,38(д, 1H,  $J=4,86$ Гц), 3,53(т, 4H,  $J=4,54$ Гц), 3,39(с, 2H), 2,27(т, 4H,  $J=4,65$ Гц)

Реакція Гриньяра між 4-(4-морфолініл)метил-2-піридинкарбоксальдегдом(1,03г, 5,00ммоль) та метилмагнійбромідом(2,50мл, 7,50ммоль, 1,5еквів, 3,0 М в ефірі) дає 1,05г (94%) 2-(1-гідроксиетил)-4-(4-морфолініл)метилпіридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,37$  ацетон-метиленхлорид (2 1)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,52(д, 1H,  $J=5,04$ Гц), 7,34(с, 1H), 7,27(д, 1H,  $J=5,04$ Гц), 4,95(кв, 1H,  $J=6,54$ Гц), 3,79(т, 4H,  $J=4,50$ Гц), 3,58(с, 2H), 2,52(кв, 4H,  $J=4,62$ Гц), 1,57(д, 3H,  $J=6,50$ Гц)

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 222(100), 207(11), 191(30), 177(13), 163(10), 149(76), 147(64), 137(74), 121(53), 100(92)

Обробка 2-(1-гідроксиетил)-4-(4-морфолініл)метилпіридину(1,05г, 4,73ммоль) тіопіридином(0,732г, 8,15ммоль, 1,3еквів) дає 1,08г (96%) 2-(1-хлоретил)-4-(4-морфолініл)метилпіридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,39$  ацетон-метиленхлорид (2 1)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,46(д, 1H,  $J=4,90$ Гц), 7,42(с, 1H), 7,19(д, 1H,  $J=5,08$ Гц), 5,09(кв, 1H,  $J=6,86$ Гц), 3,69(т, 4H,  $J=4,54$ Гц), 3,47(с, 2H), 2,42(т, 4H,  $J=4,64$ Гц), 1,84(д, 3H,  $J=6,88$ Гц)

Апелювання мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-тіопіридину(1,16г, 4,50ммоль)  $NaH$ (0,396г, 9,90ммоль, 2,2еквів, 80% масляна дисперсія) та 2-(1-хлоретил)-4-(4-морфолініл)метил піридином(1,08г, 4,50ммоль, 1,0еквів) дає 0,900г(68%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-(4-морфолініл)метил-2-піридил)етил)тіопіридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,33$  ацетон-метиленхлорид (1 2)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,31(д, 1H,  $J=4,90$ Гц), 7,26(с, 1H), 6,97(д, 1H,  $J=4,96$ Гц), 5,92(с, 1H), 5,01(розшир, с, 2H), 4,92(кв, 1H,  $J=7,13$ ), 3,53(т, 4H,  $J=4,49$ Гц), 3,30(с, 2H), 2,25(т, 4H,  $J=4,60$ Гц), 1,58(д, 3H,  $J=7,20$ Гц)

Температура плавлення 146 - 147,5°C

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 230(22,400), 250(12,200), 270 sh(8,290), 287(7,010)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 2924, 1566, 1559, 1533, 1109, 2957, 1374, 2855, 2885, 1639, 825, 885, 1464, 1454, 1255, 1604, 1291, 1117, 1272, 3400, 858, 1045, 604, 3301, 3155  $cm^{-1}$

Аналіз Розраховано для  $C_{16}H_{20}ClN_5OS$  С, 52,60, Н, 5,48, N, 19,18 Знайдено С, 52,74, Н, 5,68, N, 19,00

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 365(0,1), 332(9), 280(100), 247(9), (20)

Приклад 228 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-диметиламінометил-2-піридил)-етил)тіопіридин, (Сполука №228)

У спосіб, подібний до способу, що його описано для синтезу 4-(4-морфолініл)метилпіридину, гідрохлорид 4-пікопілхлорид(6,00г, 0,0366ммоль) та діетиламін(10,68г, 0,146ммоль, 4,0еквів) дають 5,28г (88%) 4-(N,N-діетиламінометил)піридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,32$  ацетон-метиленхлорид (1 2)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,44(д, 2H,  $J=4,48$ Гц), 7,20(д, 2H,  $J=5,89$ Гц), 3,48(с, 2H), 2,45(кв, 4H,  $J=7,14$ Гц), 0,960(т, 6H,  $J=7,13$ Гц)

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 164(12), 149(100), 92(87)

Обробка 4-(N,N-діетиламінометил)піридину(2,0г, 12,20ммоль) персульфатом амонію(5,56г, 24,4г, 2,0еквів), метанолом(22мл), водою(11мл) та концентрованою  $H_2SO_4$ (2,76г, 28,18ммоль, 2,31еквів), як описано для Сполуки №214, дає 0,697г (29%) 4-(N,N-діетиламінометил)-2-гідроксиметилпіридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,28$  ацетон-метиленхлорид (2 1)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,34(д, 1H,  $J=5,05$ Гц), 7,15(с, 1H), 7,10(д, 1H,  $J=5,13$ Гц), 4,63(с, 2H), 3,45(с, 2H), 2,41(кв, 4H,  $J=7,12$ Гц), 0,924(т, 6H,  $J=7,16$ Гц)

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 194(10), 179(100), 122(15), 86(30)

Окислення 4-(N,N-діетиламінометил)-2-гідроксиметилпіридину(0,695г, 3,58ммоль),  $SeO_2$ (0,220г, 1,98ммоль, 0,554еквів), як описано для Сполуки №214, дає 0,395г (57%) 4-(N,N-діетиламінометил)-2-піридинкарбоксальдегду

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,27$  ацетон-метиленхлорид (2 1)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  10,02(с, 1H), 8,64(д, 1H,  $J=4,88$ Гц), 7,89(с, 1H), 7,51(д, 1H,  $J=5,04$ Гц), 3,58(с, 2H), 2,47(кв, 4H,  $J=7,18$ Гц), 0,976(т, 6H,  $J=7,16$ Гц)

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 192(9), 177(100), 149(9), 134(8), 120(31), 86(32)

Реакція Гриньяра 4-(N,N-діетиламінометил)-2-піридинкарбоксальдегду(0,840г, 4,37ммоль) з метилмагнійбромідом(2,19мл, 6,56ммоль, 1,5еквів, 3,0 М в ефірі) дає 0,868г (73%) 4-(N,N-діетиламінометил)-2-(1-гідрокси)етилпіридин

ТШХ (силікагель GF)  $R_f = 0,36$  ацетон-метиленхлорид (2 1)

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , TMC)  $\delta$  8,43(д, 1H,  $J=5,04$ ), 7,30(с, 1H), 7,20(д, 1H,  $J=5,03$ Гц), 4,88(кв, 1H,  $J=6,56$ Гц), 4,52(розшир, с, 1H), 3,57(с, 2H), 2,52(кв, 4H,  $J=7,11$ Гц), 1,50(д, 3H,  $J=6,54$ Гц), 1,04(т, 6H,  $J=7,08$ Гц)

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 208(23), 193(100), 177(0,8), 149(3), 136(9), 121(53), 86(50)

Обробка 4-(N,N-діетиламінометил)-2-(1-гідрокси)етилпіридину(0,668г, 3,21ммоль) тіонілхлоридом(0,497г, 4,17ммоль, 1,3еквів) дає 0,687г (95%) 2-(1-хлор)етил-4-(N,N-діетиламінометил)піридину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f$  = 0,42 ацетон-метиленхлорид (1/4)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  8,45(д, 1H,  $J=4,97\text{Гц}$ ), 7,44(с, 1H), 7,21(д, 1H,  $J=5,01\text{Гц}$ ), 5,11(кв, 1H,  $J=6,81$ ), 3,55(с, 2H), 2,50(кв, 4H,  $J=7,15\text{Гц}$ ), 1,85(д, 3H,  $J=6,84\text{Гц}$ ), 1,02(т, 6H,  $J=7,12\text{Гц}$ )

Алкілювання мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину(0,781г, 3,04ммоль)  $\text{NaNH}$ (0,268г, 6,69ммоль, 2,20еквів, 60% масляна дисперсія) та 2-(1-хлор)етил-4-(N,N-діетиламінометил)піридином(0,687г, 3,04ммоль, 1,0еквів) дає 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-диметиламінометил-2-піридил)етил)тіопіримідин

ТШХ (силікагель GF)  $R_f$  = 0,26 ацетон-метиленхлорид (1/2)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  8,26(д, 1H,  $J=5,04\text{Гц}$ ), 7,26(с, 1H), 6,94(д, 1H,  $J=5,08\text{Гц}$ ), 5,88(с, 1H), 5,17(розшир, с, 2H), 4,88(кв, 1H,  $J=7,15\text{Гц}$ ), 3,34(с, 2H), 2,30(кв, 4H,  $J=7,12\text{Гц}$ ), 1,55(д, 3H,  $J=7,19\text{Гц}$ ), 0,816(т, 6H,  $J=7,15\text{Гц}$ )

Температура плавлення 92 - 94°C

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 230(22,900), 253(12,600), 286(7,190),

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 2925, 1570, 2955, 1561, 1278, 1529, 2855, 1117, 2871, 1366, 1658, 1462, 3144, 1604, 1453, 3297, 989, 1259, 1378, 825, 3228, 3058, 2826, 1099, 3013 $\text{см}^{-1}$

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{ClN}_5\text{S}$  С, 54,70, Н, 6,27, N, 19,94 Знайдено С, 54,52, Н, 6,35, N, 19,76

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 351(0,2), 336(47), 318(5), 280(100), 248(12), 190(33), 175(24), 119 (82), 86 (76)

Приклад 229 4-аміно-6-хлор-2-(1-(2-нафталініл)етил)тіопіримідин (Сполука №229)

Алкілювання мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину(1,49г, 5,81ммоль)  $\text{NaNH}$ (0,490г, 12,20ммоль, 2,1еквів, 60% масляна дисперсія) та мезилатом, отриманим з комерційно доступного  $\alpha$ -метил-2-нафталінметанолу(1,45г, 5,81ммоль, 1,0еквів), дає 0,363г (20%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(2-нафталініл)етил)тіопіримідину

ТШХ (силікагель GF)  $R_f$  = 0,27 етилацетат-гексан (1/3)

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  м д 7,82(с, 1H), 7,71(м, 3H), 7,48(дд, 1H,  $J=1,81$ , 8,53Гц), 7,36(м, 2H), 6,00(с, 1H), 5,09(кв, 1H,  $J=7,14\text{Гц}$ ), 5,04(розшир, с, 2H), 1,74(д, 3H,  $J=7,10\text{Гц}$ )

Температура плавлення 55 - 58°C

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол) 225(81,200), 256(18,300), 277(11,500), 286(11,400)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 1564, 1531, 2925, 2954, 1367, 1359, 1285, 2856, 1631, 1612, 820, 2867, 1118, 1457, 3311, 1241, 748, 3180, 3390, 3209, 1508, 3462, 3054, 3016, 857 $\text{см}^{-1}$

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClN}_3\text{S}$  С, 60,95, Н, 4,44, N, 13,33 Знайдено С, 60,66, Н, 4,49, N, 13,06

Мас-спектр  $M/Z$  (відносна інтенсивність %) 315(13), 282(20), 171(2), 155(100), 128(10), 115(6)

Приклад 230 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(3-ізохіноліл)етил)тіопіримідин, (Сполука №230)

Ізохінолін-3-карбонітрил(1,76г, 11,4ммоль) розчиняють в 10мл тетрагідрофурану в атмосфері азоту в 100-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі Розчин охолоджують до 0°C, розбавляють 5мл діетилового ефіру та обробляють метилмагнійбромідом в ефірі(5,7мл, 17,1ммоль) Реакційну суміш нагрівають із зворотним хоподильником протягом однієї години, охолоджують до 0°C та гасять 15мл 6 М соляної кислоти Реакційну суміш нагрівають до 50°C протягом однієї години, охолоджують та виливають в 75мл 2N гідроксиду натрію Суміш екстрагують 3 x 50мл етилацетату та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до сирого оранжевого твердого продукту Сирий продукт хроматографують на 60г силікагелю(230 - 400 меш), елюючи 20% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 22-мл-ві фракції Фракції 7 - 11 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,7г(87%) 3-ацетилізохіноліну

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  2,83(с, 3), 7,70 - 7,78(м, 2), 7,97 - 8,06(м, 2), 8,47(с, 1), 9,28(с, 1) м д

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  28,6, 120,2, 127,6, 128,6, 129,4, 130,1, 131,0, 135,5, 124,7, 151,9, 200,3 м д

ТШХ (силікагель-60, F-254)  $R_f$  = 0,37, 20% ацетон/гексан

Температура плавлення 90 - 91 °C

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 2925, 1689, 1418, 1386, 1220,944, 764 $\text{см}^{-1}$

Мас-спектр,  $[M/Z]$  (відносна інтенсивність) [171] (88)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}$  С, 77,17, Н, 5,30, N, 8,18 Знайдено С, 76,98, Н, 5,41, N, 8,29

3-Ацетил-ізохінолін(1,53г, 8,9ммоль) розчиняють в 42мл метанолу в 100-мл одnogорлій круглодонній колбі при 0°C Розчин обробляють частинами боргідром натрію(388мг, 10,3ммоль) та реакційну суміш перемішують 30хв при 0°C Леткі продукти випускають у вакуумі та залишок розподіляють між 1 x 100мл 1N гідроксиду натрію та 3 x 25мл дихлорметану Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до блідо-жовтого твердого продукту Сирий продукт хроматографують на 60г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 40% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 9 - 1мл-ві фракції Фракції 26 - 45 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,23г (80%) 3-(1-гідроксиетил)ізохіноліну

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  1,61(д,  $J=6,5\text{Гц}$ , 3), 3,91(розшир, с, 1), 5,07(кв,  $J=6,5$ , 12,9Гц, 1), 7,54 - 7,60(м, 1), 7,65 - 7,71(м, 2), 7,80(д,  $J=8\text{Гц}$ , 1), 7,95(д,  $J=8\text{Гц}$ , 1), 9,20(с, 1) м д

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,2, 69,6, 115,6, 126,6, 127,0, 127,6, 127,9, 130,6, 136,5, 151,6, 156,9 м д

ТШХ (силікагель-60, F-254)  $R_f$  = 0,46, 50% ацетон/гексан

Температура плавлення 104 - 106°C

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 3215, 2925, 1631, 1363, 1130, 1098, 959, 761  $\text{cm}^{-1}$

Мас-спектр Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_1\text{O}_1$  174,0919

Знайдено 174,0923

3-(1-Гідроксиетил)-ізохінолін(1,32г, 7,6ммоль) розчиняють в 20мл дихлорметану в атмосфері азоту в 100-мл односторонній круглодонній колбі. Розчин охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , обробляють краплями тіонілхлоридом(835мкл, 11,4ммоль) та перемішують 3 години при  $0^\circ\text{C}$ , потім 1 годину при кімнатній температурі. Суміш повторно охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , гасять 50мл насиченого бікарбонату натрію та шари розділяють. Водний шар екстрагують 3 x 25мл дихлорметану та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до білого-жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 60г силікагелю(230 - 400 меш), елюючи 20% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 17 - 26 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,39г (95%) 3-(1-хлоретил)-ізохіноліну у вигляді жовтого масла.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  1,99(д, J=6,8Гц, 3), 5,33(кв, J=6,8, 13Гц, 1), 7,58 - 7,63(м, 1), 7,67 - 7,72(м, 1), 7,78(с, 1), 7,82(д, J=8Гц, 1), 7,97(д, J=8Гц, 1), 9,24(с, 1) м д

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  24,9, 59,1, 117,2, 126,7, 127,4, 127,5, 127,9, 130,6, 136,1, 152,3, 154,0 м д

ТШХ (силікагель-60, F-254)  $R_f$  = 0,40, 20% ацетон/гексан

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, рідина) 2979, 1629, 1584, 1493, 1045, 947, 887, 752  $\text{cm}^{-1}$

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [191] (9), [156] (100)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ClN}$  C, 68,94, H, 5,26, N, 7,31 Знайдено C, 68,69, H, 5,39, N, 7,21

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину(1,79г, 6,94ммоль) розчиняють в 12мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл односторонній круглодонній колбі. Розчин обробляють 60% гідрідом натрію(605мг, 15,1ммоль) (екзотерм) та суміш перемішують одну годину. 3-(1-Хлоретил)-ізохінолін(1,33г, 6,94ммоль) в 2 x 3мл сухого диметилформаміду додають до реакційної суміші та суміш перемішують 6 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають в 300мл води та екстрагують етилацетатом 3 x 100мл. Об'єднані органічні шари піддають зворотному промиванню 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію. Органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 75г силікагелю(230 - 400меш), елюючи з 40% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 26 - 39 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,26г (57%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-ізохіноліл)етил)тіопіримідину у вигляді білого твердого продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6\text{DMCO}$ )  $\delta$  1,78(д, J=7Гц, 3), 5,19(кв, J=7,14Гц, 1), 6,18(с, 1), 7,38(розшир, с, 1), 7,63 - 7,69(м, 1), 7,75 - 7,80(м, 1), 7,94(д, J=8Гц, 1), 7,95(с, 1), 8,10(д, J=8Гц, 1), 9,31(с, 1) м д

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $d_6\text{DMCO}$ )  $\delta$  21,2, 45,0, 98,5, 117,6, 126,40, 127,1, 127,2, 127,4, 130,7, 135,5, 152,2, 154,2, 157,3, 164,1, 170,2 м д

ТШХ (силікагель-60, F-254)  $R_f$  = 0,50, 50% ацетон/гексан

Температура плавлення  $179 - 180^\circ\text{C}$

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол), нм ( $\epsilon$ ) 220 (73,300), 237 (31,500), 252 (16,500), 282 (9640), 325 (3,100), 312 (3,000)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 3306, 2925, 1642, 1572, 1533, 1465, 1366, 1288, 1121  $\text{cm}^{-1}$

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [316] (18), [283] (680)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{S}$  C, 56,87, H, 4,14, N, 17,68 Знайдено C, 56,93, H, 4,33, N, 17,25

Приклад 231 4-Аміно-5-бром-6-хлор-2-(1-(3-ізохіноліл)етил)тіопіримідин, (Сполука №231)

4-Аміно-6-хлор-2-(1-(3-ізохіноліл)етил)тіопіримідин(475мг, 1,5ммоль) суспендіують в 15мл метанолу в атмосфері азоту в 50-мл односторонній круглодонній колбі при  $0^\circ\text{C}$ . Суспензію обробляють поволі краплями бромом(85мкл, 1,65ммоль), та реакційну суміш перемішують 20хв при  $0^\circ\text{C}$ . Леткі продукти випускають у вакуумі та залишок розподіляють між 1 x 50мл дихлорметану та 1 x 50мл насиченого карбонату натрію, потім 1 x 50мл насиченого тіосульфату натрію. Органічний шар сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до білої піни. Кристалізація з діетилового ефіру/гексану 19 дає 513мг (86%) 4-аміно-5-бром-6-хлор-2-(1-(3-ізохіноліл)етил)тіопіримідину у вигляді білого твердого продукту.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $d_6\text{DMCO}$ )  $\delta$  1,87 (д, J=7Гц, 3), 5,23 (кв, J=7,14Гц, 1), 7,39 (розшир, с, 1), 7,71 - 7,77 (м, 1), 7,83 - 7,89 (м, 1), 8,03 (д J=8Гц, 1), 8,06 (с, 1), 8,18 (д, J=8Гц, 1), 8,21 (розшир, с, 1), 9,40 (с, 1) м д

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $d_6\text{DMCO}$ )  $\delta$  21,2, 45,7, 95,4, 117,9, 126,6, 127,4, 127,4, 127,6, 130,9, 135,7, 152,5, 154,1, 157,0, 161,5, 168,0 м д

ТШХ (силікагель-60, F-254)  $R_f$  = 0,42, 40% ацетон/гексан

Температура плавлення  $173 - 174^\circ\text{C}$

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол), нм ( $\epsilon$ ) 207 (35,100), 220 (71,100), 261 (18,600), 298 (10,400), 325 (3,300)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 3472, 3291, 2925, 1640, 1538, 1464, 1334, 1273, 757  $\text{cm}^{-1}$

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [394] (8)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{BrClN}_4\text{S}$  C, 45,53, H, 3,06, N, 14,16 Знайдено C, 45,65, H, 3,38, N, 13,87

Приклад 232 4-аміно-6-хлор-2-(1-(1-ізохіноліл)етил)тіопіримідин, (Сполука №232)

Метилмагнійбромід в ефірі(8,1мл, 24,3ммоль) розчиняють в 16мл тетрагідрофурану в атмосфері азоту в 100-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до  $0^\circ\text{C}$ , розбавляють 8мл діетилового ефіру та обробляють 1-ізохінолінкарбонітрилом(3,0г, 19,5ммоль). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником

протягом однієї години, охолоджують до 0°C та гасять 20мл 6 М соляної кислоти. Реакційну суміш нагрівають до 50°C протягом двох годин, охолоджують та виливають в 75мл 2н гідроксиду натрію. Суміш екстрагують 3 x 80мл етилацетату, та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до сирого янтарного масла. Сирий продукт хроматографують на 150г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 10% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 16 - 26 об'єднують та концентрують, одержуючи 2,1г (62%) 1-ацетилізохіноліну.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 2,87 (с, 3), 7,64 - 7,73 (м, 2), 7,80 (д, J=5,5Гц, 1), 7,83 - 7,88 (м, 1), 8,58 (д, J=5,5Гц, 1), 8,94 - 8,98 (м, 1) м д.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 28,6, 124,6, 125,7, 126,9, 127,0, 129,1, 130,3, 137,0, 141,0, 152,8, 202,7 м д.

ТШХ (силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,45, 20% ацетон/гексан.

Інфрачервоний спектр(ν max, рідина) 3054, 1694, 1582, 1358, 1239, 1133,940,833,750см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [171] (63).

Аналіз. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>NO С, 77,17, Н, 5,30, N, 8,18. Знайдено С, 77,09, Н, 5,33, N, 8,10.

1-Ацетилізохінолін(2,0г, 11,7ммоль) розчиняють в 50мл метанолу в 100-мл одnogорлй круглodonнй колбі при 0°C. Розчин обробляють частинами боргидриду натрію(495мг, 13,1ммоль), та реакційну суміш перемішують протягом 1 години при 0°C. Леткі продукти випускають у вакуумі, та залишок розподіляють між 1 x 50мл 1н гідроксиду натрію та 4 x 25мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до мутного масла. Сирий продукт хроматографують на 100г силікагелю(230 - 400меш), елюючи з 15% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 23 - 37 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,99г (98%) 1-(1-гідроксиетил)-ізохіноліну.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,62 (д, J=6,5Гц, 3), 5,29 (розшир, с, 1), 5,59 (кв, J=6,5Гц, 13Гц, 1), 7,58 - 7,73 (м, 3), 7,85 (д, J=8Гц, 1), 8,04 (д, J=8Гц, 1), 8,44 (д, J=5,7Гц, 1) м д.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 25,4, 66,0, 120,5, 124,2, 124,6, 127,3, 127,5, 130,2, 136,5, 140,4, 162,2 м д.

Температура плавлення 60 - 62°C.

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3179, 2925, 1592, 1444, 1367, 1077,751 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [173] (24), [158] (100).

Аналіз. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO С, 76,28, Н, 6,40, N, 8,09. Знайдено С, 76,15, Н, 6,38, N, 8,00.

1-(1-Гідроксиетил)-ізохінолін(1,9г, 11ммоль) розчиняють в 30мл дихлорметану в атмосфері азоту в 100-мл одnogорлй круглodonнй колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють краплями тiонiлхлоридом(1,2мл, 16,4ммоль) та перемішують 2 години при 0°C, потім 1 годину при кімнатній температурі. Суміш повторно охолоджують до 0°C, гасять 50мл насиченого бікарбонату натрію, та шари розділяють. Водний шар екстрагують 3 x 25мл дихлорметану та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні

шари концентрують у вакуумі до коричневого масла. Сирий продукт хроматографують на 100г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 15% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 17 - 26 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,99г (94%) 1-(1-хлоретил)-ізохіноліну.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 2,10 (д, J=6,7Гц, 3), 5,93 (кв, J=6,7, 13Гц, 1), 7,61 - 7,72(м, 3), 7,84(м, 1), 8,30 (м, 1), 8,52 (д, J=5,5Гц, 1) м д.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 22,8, 54,3, 121,4, 124,5, 125,8, 127,6, 130,1, 136,7, 141,6, 158,1 м д.

ТШХ (силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,63, 50% ацетон/гексан.

Інфрачервоний спектр(ν max, рідина) 3054, 1624, 1584, 1563, 1376, 1224,828,747,620см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр, [M/7] (відносна інтенсивність) [191] (2), [156] (100).

Аналіз. Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>ClN С, 68,94, Н, 5,26, N, 7,31. Знайдено С, 68,65, Н, 5,32, N, 7,21.

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідину(1,29г, 5ммоль) розчиняють в 8мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл одnogорлй круглodonнй колбі. Розчин обробляють 60% гідридом натрію(400мг, 10ммоль) (екзотерм) та суміш перемішують 45хв. 1-(1-Хлоретил)-ізохінолін(958мг, 5ммоль) в 2 x 2мл сухого диметилформаміду додають до реакційної суміші, й суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають в 200мл води та екстрагують етилацетатом 4 x 50мл. Об'єднані органічні шари піддають зворотному промиванню 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію. Органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 100г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 27 - 39 об'єднують та концентрують, одержуючи блідо-жовту піну. Кристалізація з діетилового ефіру дає 847мг (54%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(1-ізохінопіл)етил)тіопіримідину (Сполука №232) у вигляді не зовсім білого твердого продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>DMCO) δ 1,79 (д, J=7Гц, 1), 5,97 (кв, J=7,14Гц, 1), 6,19 (с, 1), 7,39 (розшир, с, 2), 7,64 - 7,76 (м, 3), 7,94 (д, J=8Гц, 1), 8,28 (д, J=8Гц, 1), 8,44(д, J=5,5Гц, 1) м д.

<sup>13</sup>C-ЯМР (d<sub>6</sub>DMCO) δ 21,6, 40,7, 98,8, 120,2, 124,3, 124,8, 127,5, 127,8, 130,3, 135,9, 141,5, 157,5, 159,9, 164,3, 170,1 м д.

Температура плавлення 179 - 180°C.

Ультрафіолетовий спектр(λ max, етанол), nm (ε) 203 (25,400), (27,100), 219 (70,300), 236 (23,800), 250 (13,600), 277 (10,400), 286 (11,100), 295 (8,430), 311 (4,950), 323 (5,240).

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3295, 3193, 2925, 1655, 1571, 1531, 1368, 1276, 1117, 825 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [316] (14).

Аналіз. Розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>S С, 56,87, Н, 4,14, N, 17,68. Знайдено С, 56,74, Н, 4,22, N, 17,59.

Приклад 233 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(5,6,7,8-тетрагідроізохінопіл))-етил)тіопіримідин, (Сполука №233).

3-Метил-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-N-оксид(4,3г, 26,3ммоль) розчиняють в 10мл оцтового ангідриду та додають повопі краплями до 40мл оцтового ангідриду в атмосфері азоту в 100-мл одnogорлії круглодонній колбі при 140°C. По закінченні додання(20 хвил) чорну реакційну суміш перемішують протягом 1 години при 140°C та леткі продукти вилучають за пониженого тиску.

Запишок хроматографують на 150г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 40% етилацетат/гексаном, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 24 - 37 об'єднують та концентрують, одержуючи 2,33г мутного масла. Масло розчиняють в 60мл метанолу в 200-мл одnogорлії круглодонній колбі. Розчин обробляють карбонатом калію(3,14г, 22,7ммоль), перемішують 1,5 години та леткі продукти вилучають у вакуумі. Залишок дістають 50мл дихлорметану, нерозчинні продукти вилучають шляхом фільтрування та фільтрат концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на силікагелі(230 - 400меш), елюючи 5,5% метанол/дихлорметаном, збираючи 9-мл-ві фракції.

Фракції 35 - 66 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,37г (32%) 3-гідроксиметил-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,80 (м, 4), 2,73 (м, 4), 3,48 (розшир, с, 1), 4,67 (с, 2), 6,95 (с, 1), 8,22 (с, 1) м д.

ТШХ (силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,16, 33% ацетон/хлороформ + 0,6% гідроксид амонію.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 22,4, 22,6, 26,0, 28,8, 64,0, 120,6, 131,8, 147,1, 149,0, 155,6 м д.

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3228, 2925, 1608, 1437, 1069 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO+H 164,1075, Знайдено 164,1074,

Аналіз Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>NO С, 73,59, Н, 8,03, N, 8,58 Знайдено С, 73,53, Н, 8,14, N, 8,52.

3-Гідроксиметил-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін(1,73г, 10,6ммоль) розчиняють в 30мл діоксану в атмосфері азоту в 100-мл одnogорлії круглодонній колбі. Розчин обробляють діоксидом селену(647мг, 5,8ммоль) та реакційну суміш нагрівають до 80 - 85°C протягом 1,5 години. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють 30мл дихлорметану та фільтрують крізь целіт. Відфільтровану лепешку ретельно промивають свіжим дихлорметаном та фільтрат концентрують у вакуумі до темно-янтарного масла. Сирий продукт хроматографують крізь 25г шару силікагелю(230 - 400меш), елюючи 20% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 50-мл-ві фракції. Фракції 1 - 3 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,20г (70%) 5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-3-карбальдегіду.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,86 (м, 4), 2,83 (м, 4), 7,67 (с, 1), 8,46 (с, 1), 10,02 (с, 1) м д.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 22,1, 22,2, 26,7, 28,8, 122,2, 138,6, 147,3, 150,3, 150,9, 193,6 м д.

ТШХ (силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,46, 40% ацетон/гексан.

Температура плавлення 35 - 36°C.

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 2925, 1709, 1592, 1434, 1217, 1128, 931, 748 см<sup>-1</sup>.

Аналіз Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO С, 74,51, Н, 6,88, N, 8,69 Знайдено С, 74,60, Н, 7,03, N, 8,66.

5,6,7,8-Тetraгідроізохінолін-3-карбальдегід(1,2г, 7,44ммоль) розчиняють в 15мл тетрагідрофурану в атмосфері азоту при 0°C в 100-мл двогорлії круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин обробляють метилмагнійбромідом в діетиловому ефірі(3,7мл, 11,2ммоль), потім 10мл діетилового ефіру. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, і потім - із зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш охолоджують, гасять 20мл 10% соляної кислоти, та встановлюють рН 9 за допомогою 2н гідроксиду натрію. Шари розділяють, водний шар промивають 4 x 25мл дихлорметану, та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 1,30г (99%) 3-(1-гідроксиетил)-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,47 (д, J=6,5Гц, 3), 1,81 (м, 4), 2,72 (м, 4), 4,15 (розшир, с, 1), 4,81 (кв, J=6,5,13Гц, 1), 6,95 (с, 1), 8,22 (с, 1) м д.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 22,4, 22,6, 24,3, 26,0, 28,9, 68,5, 119,7, 131,7, 147,2, 159,6 м д.

ТШХ (силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,12, 10% ацетон/хлороформ.

Температура плавлення 44 - 45°C.

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3341, 3098, 2925, 1604, 1434, 1142, 1108, 1077 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [177] (2), [162] (100).

Аналіз Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO С, 74,54, Н, 8,53, N, 7,90 Знайдено С, 74,41, Н, 8,83, N, 7,84.

3-(1-Гідроксиетил)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін(360мг, 2,0ммоль) розчиняють в 4мл дихлорметану в атмосфері азоту в 25-мл одnogорлії круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють краплями тіонілхлоридом(218мкл, 3,0ммоль) в 3мл дихлорметану та перемішують 2 години при 0°C, потім 1,5 години при кімнатній температурі. Суміш повторно охолоджують до 0°C, гасять насиченим бікарбонатом натрію 20мл та шари розділяють. Водний шар екстрагують 4 x 10мл дихлорметану та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до янтарного масла. Сирий продукт хроматографують на 30г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 20% ацетон/гексану, збираючи 5-мл-ві фракції. Фракції 11 - 16 об'єднують та концентрують, одержуючи 339мг (87%) 3-(1-хлоретил)-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,81 (м, 4), 1,86 (д, J=7Гц, 3), 2,75 (м, 4), 5,08 (кв, J=7,14Гц, 1), 7,14 (с, 1), 8,26 (с, 1) м д.

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 22,3, 22,5, 24,9, 26,1, 28,8, 59,1, 121,2, 132,6, 147,2, 149,7, 157,4 м д.

ТШХ (силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,42, 20% ацетон/гексан.

Інфрачервоний спектр(ν max, рідина) 2932, 1599, 1436, 1398, 1238, 1050, 601 см<sup>-1</sup>.

Мас-спектр Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN+H 196,0893 Знайдено 196,0896.

Мезилатну сіплю 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину (482 мг, 1,9 ммоль) розчиняють в 4 мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 25-мл односторонній круглодонній колбі. Розчин обробляють 60% підридом натрію (150 мг, 3,74 ммоль) (екзотерм) та суміш перемішують 40 хвилин.

3-(1-Хлоретил)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін (325 мг, 1,7 ммоль) в 2 x 1 мл сухого диметилформаміду додають до реакційної суміші та суміш перемішують 3 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають в 100 мл води та екстрагують 4 x 25 мл етилацетату. Об'єднані органічні шари піддають зворотному промиванню 4 x 50 мл 50% насиченого хлориду натрію. Органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 25 г силікагелю (230 - 400 меш), елюючи 40% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 5-мл-ві фракції. Фракції 15 - 21 об'єднують та концентрують, одержуючи 335 мг не зовсім білої піни. Кристалізація з діетилового ефіру дає 261 мг (48%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(5,6,7,8-тетрагідроізохінолін)етил)піримідину у вигляді білого твердого продукту.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{DMCO}$ )  $\delta$  1,51 (д, J=6,5 Гц, 3), 1,59 (м, 4), 2,54 (м, 4), 4,80 (кв, J=6,5, 13 Гц, 1), 6,05 (с, 1), 7,04 (с, 1), 7,21 (розшир, с, 2), 8,08 (с, 1) м д.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{DMCO}$ )  $\delta$  21,4, 21,8, 22,1, 25,3, 28,0, 44,7, 98,6, 121,9, 131,3, 146,2, 149,6, 157,4, 164,3, 170,4 м д.

ТШХ (силікагель-60, F-254)  $R_f$  = 0,55, 50% ацетон/гексан.

Температура плавлення 155 - 156°C.

Ультрафіолетовий спектр ( $\lambda$  max, етанол), нм ( $\epsilon$ ) 229 (25,100), 253 (12,600), 275 (8,050), 286 (7,260).

Інфрачервоний спектр ( $\nu$  max, мінеральне масло) 3303, 3156, 2925, 1641, 1571, 1535, 1462, 1368, 1283, 1124  $\text{cm}^{-1}$ .

Аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_4\text{S}$  С, 56,15, Н, 5,34, N, 17,46. Знайдено С, 55,94, Н, 5,49, N, 17,35.

Приклад 234 4-Аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(5,6,7,8-тетрагідроізохінолін)етил)піримідин (Сполука №234).

Зазначену в заголовку сполуку одержують у спосіб прикладу 233, за винятком того, що алкілювання 3-(1-хлоретил)-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну проводять з мезилатною сіллю 4-аміно-6-трифторметил-2-меркаптопиримідину. Температури плавлення 80 - 161°C.

Приклад 235 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(1-(5,6,7,8-тетрагідроізохінолін)-етил)піримідин, (Сполука №235).

5,6,7,8-Тетрагідроізохінолін (13,3 г, 100 ммоль) розчиняють в 35 мл льодяної оцтової кислоти в 200-мл односторонній круглодонній колбі. Розчин нагрівають до 95 - 100°C та обробляють краплями 30% перекисом водню (28 мл). Реакційну суміш перемішують при 95 - 100°C протягом 6 годин, обробляють частинами параформальдегіду, аж доки не отримають негативну реакцію на крохмальному йодидному папері, та леткі продукти вилучають у вакуумі. Залишок азеотропно переганяють з 2 x 100 мл толуолу, та сирий продукт хроматографують на 500 г силікагелю (230 - 400 меш), елю-

ючи 4 л 6% метанол/дихлорметану, потім 1 л 10% метанол/дихлорметану, збираючи 50-мл-ві фракції. Фракції 39 - 82 об'єднують та концентрують, одержуючи 12,8 г (86%) 5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-N-оксиду.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  1,77 - 1,97 (м, 4), 2,70 (м, 4), 6,98 (м, 1), 7,98 (м, 2) м д.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21,4, 21,8, 27,6, 28,3, 125,7, 135,7, 135,9, 137,4, 138,2 м д.

ТШХ (силікагель-60, F-254)  $R_f$  = 0,39, 10% метанол/дихлорметан.

Температура плавлення 94 - 98°C.

Інфрачервоний спектр ( $\nu$  max, мінеральне масло) 2926, 1485, 1450, 1260, 1141, 740  $\text{cm}^{-1}$ .

Мас-спектр. Розраховано для  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO} + \text{H}$  150,0919, Знайдено 150,0918.

5,6,7,8-Тетрагідроізохінолін-N-оксид (12,7 г, 85 ммоль) розчиняють в 250 мл дихлорметану в атмосфері азоту в 500-мл односторонній круглодонній колбі. Розчин обробляють триметиліоксонітетрафторборатом (12,6 г, 85 ммоль), та реакційну суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. Леткі продукти вилучають у вакуумі, одержуючи мутний маслянистий залишок. Залишок розчиняють в 225 мл метанолу, та розчин нагрівають із зворотним холодильником. Персульфат амонію (8 г, 34 ммоль) в 34 мл води швидко додають краплями до суміші, нагрітої із зворотним холодильником. Реакційну суміш перемішують 30 хвилин та обробляють другою порцією персульфату амонію (8 г, 34 ммоль) в 34 мл води. Реакційну суміш перемішують ще годину, нагріваючи із зворотним холодильником, охолоджують та основну масу метанолу вилучають у вакуумі. Залишок виливають в 100 мл льоду, що містить 100 мл 10% соляної кислоти. Суміш промивають 2 x 50 мл етилацетату, встановлюють pH 9 за допомогою 45% гідроксиду калію, й суміш екстрагують 4 x 50 мл дихлорметану. Галогенорганічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до коричневої твердої речовини. Сирий продукт хроматографують на 350 г силікагелю (230 - 400 меш), елюючи 3 л 20% ацетон/хлороформу + 0,6% конц гідроксиду амонію, потім 1 л 32% ацетон/хлороформа + 0,6% конц гідроксиду амонію, збираючи 50-мл-ві фракції. Фракції 19 - 27 об'єднують та концентрують, одержуючи 4,3 г (31%) 1-гідроксиметил-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  1,83 (м, 4), 2,50 (м, 2), 2,76 (м, 2), 4,60 (с, 1), 4,95 (розшир, с, 1), 6,94 (д, J=5 Гц, 1), 8,24 (д, J=5 Гц, 1) м д.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  21,8, 22,1, 23,0, 28,9, 60,9, 122,9, 128,7, 143,8, 146,3, 155,6 м д.

ТШХ (силікагель-60, F-254)  $R_f$  = 0,50, 33% ацетон/хлороформ + 0,6% гідроксид амонію.

Температура плавлення 81 - 82°C.

Інфрачервоний спектр ( $\nu$  max, мінеральне масло) 3325, 2925, 1595, 1459, 1426, 1397, 1074, 839  $\text{cm}^{-1}$ .

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [163] (93).

Аналіз. Розраховано для  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{NO}$  С, 73,59, Н, 8,03, N, 8,58. Знайдено С, 73,77, Н, 7,89, N, 8,69.

1-Гідроксиметил-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін (4,14 г, 25,4 ммоль) розчиняють

в 75мл діоксану в атмосфері азоту в 200-мл односторонній круглодонній колбі. Розчин обробляють діоксидом сепену(1,56г, 14,0ммоль) та реакційну суміш нагрівають до 80 - 85°C протягом 2,5 годин. Суміш охолоджують до кімнатної температури, розбавляють 125мл дихлорметану та фільтрують крізь целіт. Відфільтровану лепешку ретельно промивають свіжим дихлорметаном, та фільтрат концентрують у вакуумі до янтарного масла. Сирий продукт хроматографують на 200г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 154 ацетон/хлороформ/гексаном, збираючи 50-мл-ві фракції. Фракції 11 - 18 об'єднують та концентрують, одержуючи 3,69г (90%) 5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-карбальдегіду.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,81 (м, 4), 2,84 (м, 2), 3,19 (м, 2), 7,18 (д, J=4,7Гц, 1), 8,49 (д, J=4,7Гц, 1), 10,18 (с, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 21,5, 22,3, 25,3, 29,5, 127,6, 135,9, 146,4, 148,4, 149,6, 195,8 м д

ТШХ (силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,62, 50% ацетон/гексан

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 2928, 1710, 1581, 1484, 846см<sup>-1</sup>

Мас-спектр Розраховано для C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO+H 162,0919 Знайдено 162,0921

Метилмагнійбромід в діетиловому ефірі(9,3мл, 28ммоль) розчиняють в 10мл тетрагідрофурану при 0°C в атмосфері азоту в 100-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин обробляють 5,6,7,8-тетрагідроізохінолін-1-карбальдегідом(3,61г, 22,4ммоль), потім 10мл діетилового ефіру. Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури, а потім - із зворотним холодильником протягом 1 години. Суміш охолоджують, гасять 20мл 10% соляної кислоти та встановлюють рН 9 за допомогою 2н гідроксиду натрію. Шари розділяють, водний шар промивають 4 x 50мл дихлорметану, та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 3,47г (87%)

1-(1-гідроксиетил)-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,38 (д, J=6,5Гц, 3), 1,73 - 1,97 (м, 4), 2,52 - 2,80 (м, 4), 4,92 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 6,92 (розшир, с, 1), 6,91 (д, J=5Гц, 1), 8,21 (д, J=5Гц, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 22,0, 22,6, 23,7, 24,5, 29,3, 65,4, 123,3, 128,5, 144,4, 147,0, 160,6 м д

ТШХ (силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,54, 50% ацетон/гексан

Температура плавлення 60 - 61°C

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3053, 2923, 1590, 1457, 1401, 1118, 838см<sup>-1</sup>

Мас-спектр [M/Z] (відносна інтенсивність) [177] (26), [162] (100)

Аналіз Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO С, 74,54, Н, 8,53, N, 7,90 Знайдено С, 74,45, Н, 8,42, N, 7,83

1-(1-Гідроксиетил)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін(1,77г, 10ммоль) розчиняють в 30мл дихлорметану в атмосфері азоту в 100-мл односторонній круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють краплями тійлхлоридом(1,1мл, 15ммоль) в 5мл дихлорметану та перемішують 2 години при 0°C, потім 1 годину при

кімнатній температурі. Суміш повторно охолоджують до 0°C, гасять 50мл насиченого бікарбонату натрію та шари розділяють. Водний шар екстрагують дихлорметаном 3 x 25мл, та об'єднані органічні екстракти сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 50г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 10% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 10 - 24 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,96г (100%) 1-(1-хлоретил)-5,6,7,8-тетрагідроізохіноліну

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,68 - 1,94 (м, 7), 2,68 - 3,01 (м, 4), 5,32 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 6,93 (д, J=5Гц, 1), 8,31 (д, J=5Гц, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 21,8, 22,6, 22,8, 24,6, 29,4, 54,3, 124,1, 130,4, 145,7, 147,2, 157,1 м д

ТШХ (силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,65, 20% ацетон/гексан

Інфрачервоний спектр(ν max, рідина) 2932, 1586, 1435, 1042, 844, 654 см<sup>-1</sup>

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [160] (100)

Аналіз Розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>ClN С, 67,52, Н, 7,21, N, 7,16 Знайдено С, 67,12, Н, 7,16, N, 6,99

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідину(1,29г, 5ммоль) розчиняють в 8мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл односторонній круглодонній колбі. Розчин обробляють 60% гідридом натрію(400мг, 10ммоль) (екзотерм) та суміш перемішують 1 годину. 1-(1-Хлоретил)-5,6,7,8-тетрагідроізохінолін(978мг, 5ммоль) в 2 x 2мл сухого диметилформаміду додають до реакційної суміш та суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають в 300мл води та екстрагують 4 x 50мл етилацетату. Об'єднані органічні шари піддають зворотному промиванню 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію. Органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до жовтої піни. Сирий продукт хроматографують на 100г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 30% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 18 - 24 об'єднують та концентрують, одержуючи білу піну. Кристалізація з діетилового ефіру дає 945мг (59%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(1-(5,6,7,8-

тетрагідроізохінолін))етил)тіопіримідину у вигляді білого твердого продукту

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>DMCO) δ 1,67 - 1,85 (м, 7), 2,73 - 2,97 (м, 4), 5,24 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 6,22 (с, 1), 7,01 (д, J=5Гц, 1), 7,36 (розшир, с, 1), 8,24 (д, J=5Гц, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (d<sub>6</sub>DMCO) δ 21,4, 21,5, 21,6, 22,5, 24,5, 41,2, 98,9, 123,3, 129,6, 145,5, 146,6, 157,6, 158,6, 164,5, 171,0 м д

ТШХ (силікагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,46, 50% ацетон/гексан

Температура плавлення 186 - 187°C

Ультрафіолетовий спектр(λ max, етанол), нм (ε) 229 (23,800), 257 (11,900), 265 (10,800), 273 (9,690), 285 (7,840)

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3280, 3138, 2931, 1661, 1573, 1532, 1366, 1275, 1113, 829 см<sup>-1</sup>

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [320] (18), [283] (26), [160] (100)

Аналіз Розраховано для  $C_{15}H_{17}ClN_4S$  С, 56,15, Н, 5,34, N, 17,46 Знайдено С, 58,30, Н, 5,65, N, 17,09

Приклад 236 4-Аміно-5-бром-6-хлор-2-(1-(5,6,7,8-тетрагідроізохінолін))етил)тіопіримідин (Сполука №236)

1-[(4-Аміно-6-хлорпіримідин-2-іл)піл]етан(400мг, 1,25ммоль) суспендують в 6мл метанолу в 25-мл одnogорлій круглодонній колбі в атмосфері азоту при 0°C. Суспензію поволі обробляють краплями бромом(74мкл, 1,44ммоль) та реакційну суміш перемішують 20 хвилин при 0°C. Леткі продукти випускають у вакуумі та залишок розподіляють між 4 x 25мл дихлорметану та 1 x 25мл насиченого карбонату натрію. Органічний шар сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до біло-жовтої піни. Сирий продукт хроматографують на 25г силікагелю(230 - 400меш) елюючи 30% сумішшю ацетон/гексан, збираючи 5-мл-ві фракції. Фракції 17 - 24 об'єднують та концентрують, одержуючи 379мг білої піни. Кристалізація з гексану дає 325мг (65%) 4-аміно-5-бром-6-хлор-2-(1-(5,6,7,8-тетрагідроізохінолін))етил)тіопіримідину у вигляді не зовсім білого твердого продукту.

$^1H$ -ЯМР ( $d_6$ ДМСО)  $\delta$  1,72 - 1,91 (м, 7), 2,69 - 2,77 (м, 3), 3,04 - 3,14 (м, 1), 5,55 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 5,96 (розшир, с, 2), 6,87 (д, J=5Гц, 1), 8,27 (д, J=5Гц, 1) м д

$^{13}C$ -ЯМР ( $d_6$ ДМСО)  $\delta$  20,8, 21,8, 22,8, 24,8, 29,5, 42,0, 96,4, 123,0, 129,9, 145,6, 146,7, 158,0, 158,8, 160,8, 169,5 м д

ТШХ (силікагель-60, F-254)  $R_f$  = 0,53, 50% ацетон/гексан

Температура плавлення 175 - 176°C

Ультрафіолетовий спектр( $\lambda$  max, етанол), нм (є) 230 (20,700), 265 (15,600), 297 (9,290)

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 3482, 3283, 2922, 1632, 1537, 1520, 1459, 1339, 1274, 845  $cm^{-1}$

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [398] (13)

Аналіз Розраховано для  $C_{15}H_{16}ClBrN_4S$  С, 45,07, Н, 4,03, N, 14,02 Знайдено С, 45,03, Н, 4,10, N, 19,94

Приклад 237 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлорфуро[2,3-с]піридин-5-іл)-етил)тіопіримідин (Сполука №237)

2-Хлор-3-піридинол(60г, 0,46ммоль) розчиняють в 700мл води, що містить карбонат калію(220г, 1,6ммоль) в 2-л одnogорлій круглодонній колбі. Розчин обробляють йодом(141г, 0,56ммоль) та реакційну суміш перемішують 4 години при кімнатній температурі. Надлишок йоду гасять насиченим тиосульфатом натрію та встановлюють рН суміші 2 за допомогою 12н соляної кислоти. Суміш екстрагують 3 x 250мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію й концентрують у вакуумі до жовтого твердого продукту. Сирий твердий продукт перекристалізують з 150мл етилацетату та 700мл гептану, одержуючи 69г (58%) 2-хлор-3-гідрокси-6-йодпіридину. Маточну рідину концентрують до жовтого твердого продукту, який перекристалізують з 60мл етилацетату

та 370мл гептану, одержуючи 15,5г (13%)

$^1H$ -ЯМР ( $d_6$ ДМСО)  $\delta$  6,90 (д, J=8Гц, 1), 7,43 (д, J=8Гц, 1), 10,87 (розшир, с, 1) м д

$^{13}C$ -ЯМР ( $d_6$ ДМСО)  $\delta$  100,7, 126,5, 134,5, 137,6, 150,2 м д

Температура плавлення 142 - 143°C

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 3056, 2925, 1554, 1457, 1398, 1289, 1226, 1086  $cm^{-1}$

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [255] (80)

Аналіз Розраховано для  $C_9H_9ClINO$  С, 23,51, Н, 1,18, N, 5,48 Знайдено С, 23,44, Н, 1,22, N, 5,39

Висушену в полум'ї 500-мл трьохгорлу круглодонну колбу завантажують в атмосфері азоту 100мл тетрагідрофурану та бутиллітєм(82мл, 132ммоль). Розчин охолоджують до -78°C, обробляють краплями 2-хлор-3-гідрокси-6-йодпіридином(15,3г, 60ммоль) в 100мл сухого тетрагідрофурану та перемішують 1 годину при -78°C. Суміш обробляють краплями ацетальдегідом(7,4мл, 132ммоль) та перемішують 1 годину при -78°C, а потім дають температурі поволі піднятися до -40°C. Реакційну суміш гасять 100мл води та шари розділяють. рН водного шару встановлюють 3,5 10% соляною кислотою й суміш екстрагують 4 x 50мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до сирого білого твердого продукту. Сирий продукт абсорбують на 25г силікагелю(280 - 400меш), і цей шар хроматографують на 500г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 50% етилацетат/гексаном, збираючи 50-мл-ві фракції. Фракції 58 - 92 об'єднують та концентрують, одержуючи 4,75г (46%) 2-хлор-3-гідрокси-6-(1-гідроксиетил)піридину.

$^1H$ -ЯМР ( $d_6$ ДМСО)  $\delta$  1,10 (д, J=6,5Гц, 3), 4,40 (м, 1), 5,10 (д, J=4,5Гц, 1), 7,12(с, 2), 10,27(с, 1) м д

$^{13}C$ -ЯМР ( $d_6$ ДМСО)  $\delta$  24,0, 68,4, 119,6, 124,6, 136,2, 147,9, 156,0 м д

ТШХ (силікагель-60, F-254)  $R_f$  = 0,26, 50% етилацетат/гексан

Температура плавлення 89 - 92°C, розкл

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 3334, 2925, 2569, 1558, 1090,840,761  $cm^{-1}$

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [173] (12)

2-Хлор-3-гідрокси-6-(1-гідроксиетил)піридин(4,5г, 28,6ммоль) суспендують 70мл води в 200-мл одnogорлій круглодонній колбі. Суспензію обробляють послідовно карбонатом калію(6,5г, 47,2ммоль) та йодом(12,0г, 47,2ммоль), й реакційну суміш перемішують 4 години при кімнатній температурі. Надлишок йоду гасять насиченим тиосульфатом натрію та встановлюють рН реакційної суміші 3 за допомогою 10% соляної кислоти. Твердий продукт збирають, промивають водою та добувають етилацетатом. Органічний шар сушать над сульфатом магнію та концентрують у вакуумі до жовтого твердого продукту. Твердий продукт промивають хлороформом та сушать, одержуючи 4,4г (62%) 2-хлор-3-гідрокси-4-йод-6-(1-гідроксиетил)піридину.

$^1H$ -ЯМР ( $d_6$ ДМСО)  $\delta$  1,10 (д, J=6,5Гц, 3), 4,38



(кв,  $J=6,5, 13\text{Гц}$ , 1), 5,22 (розшир, с, 1), 7,59 (с, 1), 10,2 (розшир, с, 1) м д  
 $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $d_6\text{DMCO}$ )  $\delta$  24,0, 68,1, 100,1, 129,6, 136,3, 148,1, 157,7 м д

ТШХ (силикагель-60, F-254)  $R_f = 0,24$ , 50% етилацетат/гексан

Температура плавлення 114 - 116°C, розкл  
 Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 3078, 2926, 1689, 1537, 1458, 1377, 1256, 1075,874  $\text{cm}^{-1}$

Мас-спектр,  $[M/Z]$  (відносна інтенсивність) [299] (16)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClINO}_2$  С, 28,07, Н, 2,36, N, 4,68 Знайдено С, 27,96, Н, 2,28, N, 4,55

2-Хлор-3-гідрокси-4-йод-6-(1-гідроксиетил)-піридин(6,2г, 20,7ммоль) розчиняють в 60мл хлороформу в атмосфері азоту в 250-мл одnogорлїй круглodonнїй колбї Розчин розбавляють 80мл триетиламіну та обробляють триметилсилїлацетиленом(3,2мл, 22,8ммоль), потім біс(трифенїлфосфін) паладійдихлоридом (435мг, 0,62ммоль) та йодидом мідї(59мг, 0,31ммоль) Реакційну суміш перемішують 4 години при кімнатній температурі, леткі продукти випучають у вакуумі та залишок розбавляють 50мл води рН суміші встановлюють 2,5 за допомогою 5% соляної кислоти, та суміш екстрагують 4 x 50мл етилацетату Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію та концентрують у вакуумі до янтарного масла Сирий продукт хроматографують на 150г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 30% етилацетат/гексаном, збираючи 22-мл-ві фракції Фракції 21 - 44 об'єднують та концентрують, одержуючи 3,82г (67%) 2-хлор-3-гідрокси-6-(1-гідроксиетил)-4-триметилсилїлетинїлпіридину

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  0,20 (с, 9), 1,39 (д,  $J=6,5\text{Гц}$ , 3), 2,77 (розшир, с, 1), 4,71 (кв,  $J=6,5, 13\text{Гц}$ , 1), 6,07 (розшир, с, 1), 7,16 (с, 1) м д

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -2, 23,8, 68,8, 98,2, 107,0, 119,6, 121,3, 137,1, 147,6, 154,8 м д

ТШХ (силикагель-60, F-254)  $R_f = 0,49$ , 50% етилацетат/гексан

Температура плавлення 97 - 98°C

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 3155, 2924, 2182, 1598, 1461, 1323, 1253, 1198, 1081,959  $\text{cm}^{-1}$

Мас-спектр,  $[M/Z]$  (відносна інтенсивність) [269] (14)

Аналіз Розраховано для  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{ClINO}_2\text{Si}$  С, 53,32, Н, 5,99, N, 5,18 та знайдено 0,18% води

Знайдено С, 52,85, Н, 5,99, N, 5,02,

2-Хлор-3-гідрокси-6-(1-гідроксиетил)-4-триметилсилїлетинїлпіридин(3,82г, 14,2ммоль) розчиняють в 125мл тетрагідрофурану в атмосфері азоту в 200-мл одnogорлїй круглodonнїй колбї Розчин охолоджують до 0°C, обробляють трифторацетатом ртутї(8,2г, 19,1ммоль) та перемішують 20 хвилин при 0°C Реакційну суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі, розбавляють 75мл насиченого хлориду натрію та суміш енергійно перемішують протягом 1 години Встановлюють рН суміші 8 за допомогою 2н гідроксиду натрію та шари розділяють Водний шар екстрагують 10% 4 x 50мл метанол/дихлорметану, об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію та концент-

рують у вакуумі, одержуючи жовту піну Кристалізація з ефіру дає 5,69г сирого проміжного меркурїохлориду Сирий твердий продукт розчиняють в 77мл етанолу в атмосфері азоту в 200-мл одnogорлїй круглodonнїй колбї при 50°C Розчин обробляють триетилсиланом(4,9мл, 30,6ммоль) та реакційну суміш перемішують 30хвил при кімнатній температурі Реакційну суміш фільтрують крізь целїт та відфільтровану лепешку ретельно промивають метанол/дихлорметаном 1:1 Фільтрат концентрують у вакуумі до жовтого масла, яке розподіляють між 1 x 75мл насиченого бікарбонату натрію та 4 x 25мл дихлорметану Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до жовтого масла Сирий продукт хроматографують на 125г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном, збираючи 22-мл-ві фракції Фракції 18 -33 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,93г (50%) 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-2-триметилсилїлфуро[2,3с]піридину

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  0,40 (с, 9), 1,53 (д,  $J=6,5\text{Гц}$ , 3), 3,45 (розшир, с, 1), 4,97 (кв,  $J=6,5, 13\text{Гц}$ , 1), 6,98 (с, 1), 7,46 (с, 1) м д

$^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -1,6, 24,5, 89,5, 110,8, 115,8, 132,6, 137,3, 149,8, 156,6, 170,1 м д

ТШХ (силикагель-60, F-254)  $R_f = 0,29$ , 50% етилацетат/гексан

Інфрачервоний спектр( $\nu$  max, мінеральне масло) 3319, 2924, 1607, 1586, 1255, 1298, 1143, 1078, 901  $\text{cm}^{-1}$

Мас-спектр,  $[M/Z]$  (відносна інтенсивність) [269] (3)

Одержання 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-фуро[2,3с]піридину

Спосіб А

Розчин 2-хлор-3-гідрокси-6-(1-гідроксиетил)-4-триметилсилїлетинїл-піридину(2,16г, 8ммоль) в 32мл суміші 1:1 триетиламіну/етанол обробляють йодидом мідї(76мг, 0,4ммоль) та реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при 75°C Суміш розбавляють 32мл метанолу та обробляють 16мл 2н гідроксиду натрію Суміш перемішують протягом 25хвил при 75°C, охолоджують і леткі продукти випучають у вакуумі Залишок розчиняють в 50мл метанолу, обробляють DARCO, та нагрівають із зворотним холодильником протягом 20 хвилин Суміш фільтрують крізь целїт та лепешку ретельно промивають метанолом Фільтрат концентрують у вакуумі та сирий продукт хроматографують на 150г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 35% етилацетат/гексаном, одержуючи 1,33г (82%) 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)фуро[2,3с]піридину

Спосіб В

7-Хлор-5-(1-гідроксиетил)-2-триметилсилїлфуро[2,3 с]піридин (809мг, 3,0ммоль) розчиняють в 18мл абсолютного етанолу в 100-мл одnogорлїй круглodonнїй колбї Розчин обробляють 2н гідроксидом натрію(6мл, 12ммоль) і реакційну суміш перемішують 45хвил при кімнатній температурі Об'єм етанолу випучають за пониженого тиску та залишок розподіляють між 50% насиченим 1 x 25мл хлориду натрію та 4 x 25мл дихлорметану Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 542мг (92%) 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-

фууро-[2,3с]пиридину

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,54 (д, J=6,5Гц, 3), 3,55 (розшир, с, 1), 4,97(кв, J=6,5, 13Гц, 1), 6,84 (д, J=2Гц, 1), 7,53 (с, 1), 7,81 (д, J=2Гц, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 24,4, 69,5, 107,2, 111,3, 132,8, 136,8, 146,8, 149,2, 157,3 м д

ТШХ (силикагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,35, 50% етилацетат/гексан

Температура плавлення 71 - 73°C

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3205, 2925, 1611, 1572, 1445, 1342, 1122, 1034, 985 см<sup>-1</sup>

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [197] (3)

Аналіз Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClNO<sub>2</sub> С, 54,70, Н, 4,08, N, 7,09 Знайдено С, 54,46, Н, 4,01, N, 7,04

7-Хлор-5-(1-

гідроксиетил)фууро[2,3с]пиридин(510мг, 2,58ммоль) розчиняють в 5мл дихлорметану в атмосфері азоту в 25-мл одnogорлії круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тiонілхлоридом(281мкл, 3,87ммоль) в 2мл дихлорметану та реакційну суміш перемішують 30хв при 0°C, потім 1 годину при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасять 1 x 10мл насиченого бікарбонату натрію, шари розділяють та водний шар екстрагують 3 x 10мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 525мг (94%) 7-хлор-5-(1-хлоретил)фууро[2,3с]пиридину

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,91 (д, J=6,5Гц, 3), 5,24 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 6,88 (д, J=2Гц, 1), 7,70 (с, 1), 7,82 (д, J=2Гц, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 25,4, 58,4, 107,3, 113,2, 133,1, 136,7, 147,2, 149,3, 154,1 м д

ТШХ (силикагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,65, 50% етилацетат/гексан

Інфрачервоний спектр(ν max, рідина) 2981, 1610, 1571, 1451, 1316, 1137, 1031, 886см<sup>-1</sup>

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [215] (6)

Аналіз Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>NO С, 50,03, Н, 3,27, N, 6,48 Знайдено С, 50,27, Н, 3,23, N, 6,34

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-

меркаптопиримідину(565мг, 2,2ммоль) розчиняють в 4мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 25-мл одnogорлії круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють 60% пiдридом натрію(175мг, 4,38ммоль) та суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. 7-Хлор-5-(1-хлоретил)-фууро[2,3с]пиридин(474мг, 2,2ммоль) в 2 x 1мл сухого диметилформаміду додають до реакційної суміші й суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють 1 x 50мл діетилового ефіру та органічний шар промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію. Органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 30г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 35% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 12 - 24 об'єднують та концентрують, одержуючи 484мг білої піни. Кристалізація з діетилового ефіру дає 457мг (61%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-

хлорфууро-[2,3с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідину (Сполука №237) у вигляді білого твердого продукту

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>DMCO) δ 1,49 (д, J=6,5Гц, 3), 4,89 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 5,97 (с, 1), 6,92 (д, J=2Гц, 1), 7,16 (розшир, с, 2), 7,65 (с, 1), 8,12 (д, J=2Гц, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (d<sub>6</sub>DMCO) δ 21,5, 44,5, 99,0, 107,8, 115,0, 131,9, 137,0, 146,2, 151,2, 154,6, 157,6, 164,5, 170,2 м д

ТШХ (силикагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,34, 50% етилацетат/гексан

Температура плавлення 156°C

Ультрафіолетовий спектр(λ max, етанол), nm (ε) 212 (36,800), 230 (27,000), 249 (18,000), 285 (12,000)

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3471, 3152, 2926, 1649, 1537, 1441, 1365, 1286, 1117, 864см<sup>-1</sup>

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [340] (41)

Аналіз Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>OS С, 45,76, Н, 2,95, N, 16,42 Знайдено С, 45,71, Н, 2,75, N, 16,45

Приклад 238 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(фууро[2,3с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин (Сполука №238)

7-хлор-5-(1-

гідроксиетил)фууро[2,3с]пиридин(1,1г, 4,1ммоль) розчиняють в 10мл етанолу в 50-мл одnogорлії круглодонній колбі в атмосфері азоту. Розчин обробляють 20% гідроксидом паладію на вугіллі(820мг), потім циклогексаном(4,05мл, 40,8ммоль) та реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 3,5 годин. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт та відфільтровану лепешку промивають 16мл етанолу. Фільтрат розбавляють 2н гідроксидом натрію(8мл, 16ммоль) й реакційну суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. Етанол вилучають за пониженого тиску і залишок розподіляють між 1 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію та 4 x 25мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до безбарвного масла. Сирий продукт хроматографують на 25г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 70% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 11 - 24 об'єднують та концентрують, одержуючи 504мг (76%) 5-(1-гідроксиетил)фууро[2,3с]пиридину

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,55 (д, J=6,5Гц, 3), 4,19 (розшир, с, 1), 5,01 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 6,78 (д, J=2Гц, 1), 7,56 (с, 1), 7,76 (д, J=2Гц, 1), 8,76 (с, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 24,7, 69,6, 106,1, 111,8, 132,0, 135,0, 148,8, 151,4, 156,5 м д

ТШХ (силикагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,18, 50% етилацетат/гексан

Інфрачервоний спектр(ν max, рідина) 3355, 2973, 1614, 1465, 1280, 1130, 1096, 1034, 880см<sup>-1</sup>

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [163] (2)

5-(1-Гідроксиетил)фууро[2,3с]пиридин(450мг, 2,76ммоль) розчиняють в 6мл дихлорметану в атмосфері азоту в 25-мл одnogорлії круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тiонілхлоридом (300мкл, 4,14ммоль) в 2мл дихлорметану, та реакційну суміш перемішують 20хв

при 0°C, потім 1 годину при кімнатній температурі Реакційну суміш гасять 1 x 10мл насиченого бікарбонату натрію, шари розділяють та водний шар екстрагують 3 x 10мл дихлорметану Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 478мг (96%) 5-(1-хлоретил)-фуро[2,3с]піридину

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,94 (д, J=6,5Гц, 3), 5,30 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 6,81 (д, J=2Гц, 1), 7,73 (с, 1), 7,78 (д, J=2Гц, 1), 8,84 (с, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 25,4, 59,3, 106,3, 113,6, 133,0, 134,9, 148,8, 151,5, 153,8 м д

ТШХ (силикагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,55, 50% етилацетат/гексан

Інфрачервоний спектр(ν max, рідина) 2980, 1610, 1462, 1303, 1127, 1033, 760см<sup>-1</sup>

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [181] (4)

Аналіз Розраховано для C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ClNO С, 59,32, Н, 4,46, N, 7,69 та знайдено 0,34% води Знайдено С, 59,05, Н, 4,39, N, 7,58

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідину(602мг, 2,3ммоль) розчиняють в 4мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 25-мл одногорпій круглодонній колбі Розчин охолоджують до 0°C, обробляють 60% гібридом натрію(186мг, 4,66ммоль) та суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі 5-(1-хлоретил)-фуро[2,3с]піридин(424мг, 2,3ммоль) в 2 x 1мл сухого диметилформаміду додають до реакційної суміші й суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі Реакційну суміш розбавляють 1 x 50мл діетилового ефіру та органічний шар промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію Органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до жовтого масла Сирий продукт хроматографують на 30г силикагелю(230 -400меш), елюючи 50% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції Фракції 14 - 24 об'єднують та концентрують, одержуючи 509мг білої піни Кристалізація з діетилового ефіру дає 432мг (60%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(фуро[2,3с]-піридин-5-іл)етил)тіопіримідину (Сполука №238) у вигляді білого твердого продукту

<sup>1</sup>H-ЯМР (d<sub>6</sub>DMCO) δ 1,66 (д J=6,5Гц, 3), 5,08 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 6,11 (с, 1), 6,96 (д, J=2Гц, 1), 7,29 (розшир, с, 2), 7,74 (с, 1), 8,16 (д, J=2Гц, 1), 8,84 (с, 1) м д

<sup>13</sup>C-ЯМР (d<sub>6</sub>DMCO) δ 21,9, 44,9, 98,6, 106,3, 114,2, 132,9, 134,3, 149,8, 150,7, 153,7, 157,4, 164,2, 170,4 м д

ТШХ (силикагель-60, F-254) R<sub>f</sub> = 0,20,50% етилацетат/гексан

Температура плавлення 187 - 188°C

Ультрафіолетовий спектр(λ max, етанол), нм (ε) 231 (26,000), 248 (18,900), 281 (10,200), 287 (10,300), 296 (6,340)

Інфрачервоний спектр(ν max, мінеральне масло) 3453, 2925, 1640, 1567, 1532, 1467, 1370, 1284, 821см<sup>-1</sup>

Мас-спектр, [M/Z] (відносна інтенсивність) [306] (8)

Аналіз Розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>4</sub>OS С, 50,90, Н, 3,61, N, 18,26 Знайдено С, 50,82, Н, 3,66, N, 18,28

Приклад 239 4-Аміно-6-трифторметил-2-(1-

(фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин, (Сполука №239)

Зазначену в заголовку сполуку одержують у спосіб, описаний для 4-аміно-6-хлор-2-(1-(фуро[2,3с]піридин-7-іл)етил)тіопіримідину за винятком того, що алкілювання 7-(1-хлоретил)-фуро[2,3с]піридину проводять з 4-аміно-6-трифторметил-2-меркаптопіримідином (Приклад 238) Температура плавлення 180 - 181,5°C

Приклад 242 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(2-метилфуро[2,3с]піридин-5-іл)-етил)тіопіримідин, (Сполука №242)

2-Хлор-3-гідрокси-4-йод-6-(1-гідроксиетил)піридин(3,60г, 12ммоль) та пропарп-лтриметилсилан(2,5мл, 16,8ммоль) об'єднують з оксидом міді(930мг, 6,5ммоль) в 20мл піридину у пробірці високого тиску з кришкою, що закручується Реакційну суміш нагрівають до 110°C протягом 9 годин, охолоджують до кімнатної температури, та леткі продукти вилучають у вакуумі Запишок розбавляють 50мл етилацетату, фільтрують крізь целіт та фільтрат концентрують у вакуумі Сирий продукт хроматографують на 125г силикагелю(230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном, одержуючи 1,21г (48%) 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-2-метилфуро[2,3с]піридину (Температура плавлення 77 - 79°C)

Розчин 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-2-метилфуро[2,3с]-піридину(269мг, 1,27ммоль) в 4мл етанолу обробляють поспідовно 269мг 20% пададію на вугіллі та циклогексادیеном(1,2мл, 12,7ммоль) Реакційну суміш нагрівають до 85°C протягом 45 хвилин, фільтрують крізь целіт, та лепешку ретельно промивають метанолом Фільтрат концентрують у вакуумі до масла, що його розподіляють між 25мл насиченого бікарбонату натрію та 4 x 15мл етилацетату Органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 198мг (88%) 5-(1-гідроксиетил)-2-метилфуро[2,3с]піридину

Розчин 5-(1-гідроксиетил)-2-метилфуро[2,3с]піридину(207мг, 1,17ммоль) в 5мл метиленхлориду при 0°C обробляють тіонілхлоридом(0,127мл, 1,75ммоль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 години Суміш гасять 10мл насиченого бікарбонату натрію Водний шар екстрагують 3 x 10мл метиленхлориду та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію Органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 215мг (94%) 5-(1-хлоретил)-2-метилфуро[2,3с]піридину

Розчин мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідину(283мг, 1,1ммоль) в 2мл N,N-диметилформаміду при 0°C обробляють 97мг(60% в масі, 2,4ммоль) гібриду натрію та нагрівають до кімнатної температури протягом 1 години Розчин 5-(1-хлоретил)-2-метилфуро[2,3с]піридину(211мг, 1,1ммоль) в 2 x 1мл N,N-диметилформаміду додають до суміші і реакційну суміш перемішують протягом 3 днів Реакційну суміш розбавляють 25мл етилацетату, промивають 3 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію й сушать над карбонатом калію Органічні шари концентрують у вакуумі та сирий продукт хроматографують на 20г силикагелю(230 - 400меш), елюючи 60% етилацетат/гексаном, одержуючи 220г продукту, який кри-

талізують з ефіру, одержуючи 180мг (52%) Сполуки №242 (Температура плавлення 161 - 163°C)

Додержуючись загального способу прикладу 242 та включаючи неістотні зміни, але використовуючи проміжні продукти з цього отримання та/або відповідний попередник піримідину, синтезують такі сполуки

Приклад 240/Сполука №240 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-2-метилфуоро[2,3с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин, температура плавлення 174 - 175°C

7-Хлор-5-(1-гідроксиетил)-2-метилфуоро[2,3с]піридин(634мг, 3,0ммоль) розчиняють в 5мл дихлорметану в атмосфері азоту в 10-мл одnogорлії круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тіонілхлоридом(327мкл, 4,5ммоль), та реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при 0°C, потім 1 годину при кімнатній температурі. Реакційну суміш додають до 25мл насиченого бікарбонату натрію, розбавляють 15мл дихлорметану і суміш енергійно перемішують. Водний шар промивають 3 x 10мл дихлорметану, та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 640мг (93%) 7-хлор-5-(1-хлоретил)-2-метилфуоро[2,3с]піридину у вигляді жовтого твердого продукту (Температура плавлення 48 - 50°C)

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідину(442мг, 1,7ммоль) суспендують в 4мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 10-мл одnogорлії круглодонній колбі. Суспензію охолоджують до 0°C, обробляють пдридодом натрію(137мг, 3,44ммоль) та суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. 7-хлор-5-(1-хлоретил)-2-метилфуоро[2,3с]піридин(395мг, 1,7ммоль) в 1 x 2мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші, та суміш перемішують протягом 60 годин. Реакційну суміш розбавляють 50мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію, й органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до янтарного масла. Сирий продукт хроматографують на 20г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 30% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 17 - 30 об'єднують та концентрують, одержуючи 410мг не зовсім білого твердого продукту, який промивають 20мл 1:1 гексан/діетиловим ефіром, одержуючи 385мг (64%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-2-метил-фуоро[2,3с]піридин-5-іл)етилтіо)піримідину - Сполука №240 (Температура плавлення 174 - 175°C)

Приклад 241/Сполука №241 4-Аміно-6-трифторметил-2-(1-(7-хлор-2-метилфуоро[2,3с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин, температура плавлення 160 - 161°C

Мезилатну сіль 4-аміно-2-меркапто-6-трифторметилпіримідину(740мг, 2,5ммоль) суспендують в 8мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 25-мл одnogорлії круглодонній колбі. Суспензію охолоджують до 0°C, обробляють пдридодом натрію(220мг, 5,5ммоль) та суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. 7-Хлор-5-(1-хлоретил)-2-

метилфуоро[2,3с]піридин(585мг, 2,5ммоль) в 2 x 2мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші та суміш перемішують 18 годин. Реакційну суміш розбавляють 60мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію та органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 50г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 19 - 39 об'єднують та концентрують, одержуючи 410мг не зовсім білого твердого продукту, який промивають 20мл 1:1 гексан/діетиловим ефіром, одержуючи 385мг (63%) 4-аміно-2-(1-(7-хлор-2-метилфуоро[2,3с]піридин-5-іл)етилтіо)-6-трифторметилпіримідину(Сполука №241) у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 160 - 161°C)

Приклад 243/Сполука №243 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(2-метилфуоро[2,3с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин, температура плавлення 180 - 181°C

Мезилатну сіль 4-аміно-2-меркапто-6-трифторметилпіримідину(616мг, 2,1ммоль) суспендують в 8мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл одnogорлії круглодонній колбі. Суспензію охолоджують до 0°C, обробляють пдридодом натрію(176мг, 4,4ммоль) та суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. 5-(1-Хлоретил)-2-

метилфуоро[2,3с]піридин(413мг, 2,1ммоль) в 2 x 2мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші та суміш перемішують 18 годин. Реакційну суміш розбавляють 50мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію та органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 30г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 30% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 24 - 48 об'єднують та концентрують, одержуючи 562мг не зовсім білого твердого продукту, який промивають діетиловим ефіром, одержуючи 478мг (67%) 4-аміно-2-(1-(2-метил-фуоро[2,3с]піридин-5-іл)етилтіо)-6-трифторметилпіримідину(Сполука № 243) (Температура плавлення 180 - 181°C)

Приклад 244 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(6-хлор-5-метокси-4-вініл-2-піридил)етил)тіопіримідин, (Сполука №244)

Розчин 2-хлор-3-гідрокси-4-йод-6-(1-гідроксиетил)піридину(3,6г, 12ммоль) в 36мл N,N-диметилформаміду обробляють біс(трифенілфосфін)паладійдихлоридом(632мг, 0,9ммоль) та тетравінілоловом(2,7мл, 15ммоль), та нагрівають при 50°C протягом 24 годин і при кімнатній температурі протягом 40 годин. Суміш виливають в 300мл етилацетату, фільтрують крізь пад целпту та фільтрат промивають 4 x 50мл насиченого хлориду натрію. Органічні шари концентрують у вакуумі та сирий продукт хроматографують на 150г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном, одержуючи 1,68г (70%) 2-хлор-3-гідрокси-4-вініл-6-(1-гідроксиетил)піридину

Розчин 2-хлор-3-гідрокси-4-вініл-6-(1-гідроксиетил)піридину(1,46г, 7,31ммоль) в 12мл N,N-диметилформаміду обробляють пдридом натрію(292мг, 60% в маслі, 7,31ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години Суміш обробляють метилйодидом(0,5мл, 8,04ммоль) та перемішують протягом 2 годин Реакційну суміш розбавляють 125мл етилацетату та промивають 4 x 50мл насиченого хлориду натрію Органічні шари сушать над карбонатом калію і концентрують у вакуумі Сирий продукт хроматографують на 150г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% сумішшю етилацетат/гексан, одержуючи 1,09г (78%) 2-хлор-3-метокси-4-вініл-6-(1-гідроксиетил)піридину

Розчин 2-хлор-3-метокси-4-вініл-6-(1-гідроксиетил)піридину(446мг, 2,09ммоль) в 10мл метиленхлориду при 0°C обробляють тiонілхлоридом(0,227мл, 3,13ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години Реакційну суміш гасять 15мл насиченого бікарбонату натрію Водний шар екстрагують 3 x 10мл метиленхлориду Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 447мг (92%) 2-хлор-3-метокси-4-вініл-6-(1-хлоретил)піридину

Розчин мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідину(433мг, 1,68ммоль) в 4мл N,N-диметилформаміду при 0°C обробляють 141мг(60% в маслі, 3,53ммоль) пдриду натрію та нагрівають до кімнатної температури протягом 1 години Розчин 2-хлор-3-метокси-4-вініл-6-(1-хлоретил)-піридину(390мг, 1,68ммоль) в 2 x 1мл N,N-диметилформаміду додають до суміші і реакційну суміш перемішують протягом 20 годин Реакційну суміш розбавляють 50мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію та сушать над карбонатом калію Органічні шари концентрують у вакуумі, та сирий продукт хроматографують на 20г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном, одержуючи 122мг (20%) Сполуки №244 (Температура плавлення 157 - 158°C)

Приклад 245 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-етил-5-метокси-2-піридил)-етил)тiопіримідин, (Сполука №245)

Розчин 2-хлор-3-метокси-4-вініл-6-(1-гідроксиетил)піридину(485мг, 2,27ммоль) в 10мл етанолу обробляють 485мг 20% паладію на вугіллі та 1,4-циклогексادیеном(2,0мл, 21ммоль) та реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 4 годин Каталізатор випускають шляхом фільтрування крізь целіт та фільтруючий пад ретельно промивають метанолом Фільтрат концентрують у вакуумі та залишок розподіляють між 25мл насиченого бікарбонату натрію та 4 x 25мл етилацетату Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі Сирий продукт хроматографують на 20г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 100мл 50% етилацетат/гексаном, потім 80% етилацетат/гексаном, одержуючи 256мг (63%) 3-метокси-4-етил-6-(1-гідроксиетил)піридину

Розчин 3-метокси-4-етил-6-(1-гідроксиетил)піридину(236мг, 1,3ммоль) в 5мл метиленхлориду при 0°C обробляють тiонілхлори-

дом(0,141мл, 1,95ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години Реакційну суміш гасять 12мл насиченого бікарбонату натрію Водний шар екстрагують 3 x 10мл метиленхлориду Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 249мг (96%) 3-метокси-4-етил-6-(1-хлоретил)піридину

Розчин мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідину(290мг, 1,1ммоль) в 2мл N,N-диметилформаміду при 0°C обробляють 92мг(60% в маслі, 2,3ммоль) пдриду натрію та нагрівають до кімнатної температури протягом 1 години Розчин 3-метокси-4-етил-6-(1-хлоретил)-піридину(225мг, 1,1ммоль) в 2 x 1мл N,N-диметилформаміду додають краплями до суміші та реакційну суміш перемішують протягом 18 годин Реакційну суміш розбавляють 50мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію й сушать над карбонатом калію Органічні шари концентрують у вакуумі та сирий продукт хроматографують на 20г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 50% етилацетат/гексаном, одержуючи 256мг масла, кристалізація якого з ефіру дає 188мг (53%) Сполуки №245 (Температура плавлення 136 - 137°C)

Приклад 246 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфури[2,3с]піридин-5-іл)етил)тiопіримідин (Сполука №246)

Розчин 2-хлор-3-гідрокси-4-йод-6-(1-гідроксиетил)-піридину(3,6г, 12ммоль) в 24мл N,N-диметилформаміду при 0°C обробляють 480мг(60% в маслі, 12ммоль) пдриду натрію та перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години Реакційну суміш обробляють 1,14г(13,2ммоль) алілброміду та перемішують протягом 2 годин Суміш виливають в 125мл етилацетату та промивають 4 x 50мл насиченого хлориду натрію, 2 x 25мл 50% насиченого карбонату натрію, та сушать над карбонатом калію Висушені органічні шари концентрують у вакуумі, розбавляють 20мл гексану та швидко охолоджують до -15°C Твердий продукт фільтрують, одержуючи 3,61г (89%) 2-хлор-3-(1-пропен-3-іл)-4-йод-6-(1-гідроксиетил)-піридину

Спосіб А

Розчин 2-хлор-3-(1-пропен-3-іл)-4-йод-6-(1-гідроксиетил)піридин(3,50г, 10,3ммоль) в 30мл N,N-диметилформаміду обробляють послідовно форміатом натрію(872мг, 12,8ммоль), карбонатом натрію(3,28г, 30,9ммоль), тетрабутиламонійхлоридом(3,91г, 14,1ммоль) та ацетатом паладію(130мг, 0,6ммоль) Реакційну суміш нагрівають до 50°C протягом 2 годин, охолоджують до кімнатної температури та розбавляють 150мл етилацетату Органічні шари промивають 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію, сушать над карбонатом калію, та концентрують у вакуумі Сирий продукт розчиняють в 50мл метанолу, обробляють DARCO та нагрівають із зворотним холодильником протягом 20 хвилин Суміш фільтрують крізь целіт та концентрують у вакуумі Сирий продукт хроматографують на 50г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном, одержуючи 631мг (29%) 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфури[2,3с]піридину (Температура плавлення 67 - 68°)

Розчин 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфуоро[2,3с]-пиридину (550мг, 2,8ммоль) в 12мл етанолу обробляють 20% гідроксидом паладію на вугіллі (550мг) та циклогексаноном (2,6мл, 28ммоль) і реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш охолоджують, фільтрують крізь целіт, та фільтруваний пасту ретельно промивають метанолом. Фільтрат концентрують у вакуумі та залишок розподіляють між 25мл насиченого бікарбонату натрію й 4 x 20мл метиленхлориду. Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 422мг (92%) 5-(1-гідроксиетил)-3-метилфуоро[2,3с]-пиридину (Температура плавлення 56 - 58°C).

#### Спосіб В

Частина 1 3-(1-пропен-3-іл)-2-хлор-6-(1-гідроксиетил)-4-йодпиридин (40г, 117,8ммоль) об'єднують з N,N'-азо-біс(ізобутирил)нітрилом (1,94г, 11,8ммоль) в 260мл бензолу в атмосфері азоту в 500-мл одnogорлій круглодонній колбі, що її висушено в полум'ї. Розчин нагрівають із зворотним холодильником та швидко обробляють краплями піридом трибутилового (34,2мл, 127,2ммоль) в 80мл сухого бензолу. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години, нагріваючи із зворотним холодильником, охолоджують та бензол вилучають у вакуумі. Залишок хроматографують на 750г силікагелю (230 - 400меш), елюючи 2л 10% етилацетат/гексану, 2л 20% етилацетат/гексану, потім 3л 35% етилацетат/гексану та по проходженні 2л мертвого об'єму елюенту, збирають 50-мл-ві фракції. Фракції 54 - 102 об'єднують та концентрують, одержуючи 22,2г (88%) 7-хлор-2,3-дигідро-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфуоро[2,3с]-пиридину у вигляді блідо-жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,37 (д, J=7Гц, 3), 1,48 (д, J=6,5Гц, 3), 2,91 (розшир, с, 1), 3,65 (розшир, с, 1), 4,24 (т, J=8,8Гц, 1), 4,83 (м, 2), 7,12 (м, 1) м д.

#### Частина 1 (більш прийнятна альтернативна)

Розчин 2-хлор-3-(1-пропен-3-іл)-4-йод-6-(1-гідроксиетил)пиридину (1,06г, 3,14ммоль) в ТГФ (5мл) обробляють 50% фосфорноватистою кислотою (2,13г, 15,73ммоль), триетиламіном (1,75г, 17,33ммоль) та 2,2'-азобіс(2-метилпропіоннітрилом) (AIBN, 192мг, 1,23ммоль). Розчин перемішують, нагріваючи із зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчину дають охолодитися та концентрують у вакуумі. Додають насичений NaHCO<sub>3</sub> та суміш екстрагують 3 x EtOAc. Органічні шари сушать над MgSO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі. Сире світло-жовте масло хроматографують (SiO<sub>2</sub>, гексан/етилацетат, 2:1), одержуючи 650мг (97%) 7-хлор-2,3-дигідро-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфуоро[2,3с]-пиридину, т пл 67 - 68°C.

Частина 2 7-Хлор-2,3-дигідро-5-(1-гідроксиетил)-3-метил-фуоро[2,3с]-пиридин (26г, 122ммоль) розчиняють в 200мл метанолу в 500-мл одnogорлій круглодонній колбі, обробляють 5,5г DARCO та нагрівають із зворотним холодильником протягом 20 хвилин. Суміш фільтрують крізь целіт та відфільтровану лепешку промивають метанолом. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи 25г блідого масла. Масло розчиняють в 160мл абсолютного етанолу, обробляють 5,5г 20% гідро-

ксиду паладію на вугіллі та розбавляють 60мл (120ммоль) 2н водного гідроксиду натрію. Суміш гідрогенують при 22 фунт/кв дюйм (1364г/кв см) протягом 20 годин. Каталізатор вилучають шляхом фільтрування, та відфільтровану лепешку промивають свіжим абсолютним етанолом. Фільтрат концентрують у вакуумі до пастоподібного залишку та розподіляють між 1 x 200мл 50% насиченого бікарбонату натрію та 4 x 100мл дихлорметану.

Органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 20,1г (93%) 2,3-дигідро-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфуоро[2,3с]-пиридину у вигляді блідо-жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,36 (м, 3), 1,48 (м, 3), 3,56 (м, 1), 4,05 (розшир, с, 1), 4,13 (м, 1), 4,86 (т, J=9Гц, 1), 4,87 (кв, J=6,4, 12,9Гц, 1), 7,15 (с, 1), 8,03 (с, 1) м д.

2,3-Дигідро-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфуоро[2,3с]-пиридин (20,1г, 112ммоль) розчиняють в 112мл пиридину в атмосфері азоту в 200-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин обробляють оцтовим ангідридом (31,2мл, 336ммоль) та перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Пиридин вилучають у вакуумі та залишок добувають в 200мл етилацетату. Розчин енергійно перемішують протягом однієї години з 200мл насиченого бікарбонату натрію, що містить 35г твердого бікарбонату натрію. Шари розділяють та органічний шар екстрагують 4 x 100мл 50% насиченого хлориду натрію. Органічні шари сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують у вакуумі, одержуючи 24,8г (кільк.) 5-(1-ацетоксиетил)-2,3-дигідро-3-метилфуоро[2,3с]-пиридину у вигляді блідого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,36 (м, 3), 1,58 (м, 3), 2,11 (м, 3), 3,57 (м, 1), 4,14 (т, J=8,4Гц, 1), 4,75 (т, J=8,4Гц, 1), 5,89 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 7,18 (м, 1), 8,12 (с, 1) м д.

5-(1-Ацетоксиетил)-2,8-дигідро-3-метилфуоро[2,3с]-пиридин (24,3г, 110ммоль) об'єднують з 2,3,5,6-тетрахлорбензохіноном (29,6г, 120,4ммоль) в 500мл діоксану в атмосфері азоту в 1000-мл одnogорлій круглодонній колбі. Реакційну суміш обережно нагрівають із зворотним холодильником протягом 24 годин, охолоджують до кімнатної температури, фільтрують та відфільтровану лепешку ретельно промивають етилацетатом. Фільтрат концентрують у вакуумі до червонувато-коричневої суспензії, яку розбавляють 100мл діоксану, фільтрують та відфільтровану лепешку промивають діетиловим ефіром. Фільтрат концентрують до коричневого масла, розбавляють 500мл метанолу, потім 185мл (370ммоль) 2н гідроксиду натрію, та реакційну суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. Метанол вилучають у вакуумі, водний залишок розбавляють 300мл води та суміш екстрагують 4 x 100мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари піддають зворотному промиванню 1н гідроксидом натрію 2 x 100мл, сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до зеленуватого масла. Масло розчиняють в 200мл метанолу та нагрівають із зворотним холодильником з DARCO протягом 20хв. Суміш фільтрують крізь целіт, відфільтровану лепешку

ретельно промивають метанолом, і фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи 18,4г (94%) 5-(1-гідроксиетил)-3-метилфуоро-[2,3с]піридину (Температура плавлення 56 - 58°C)

Розчин 5-(1-гідроксиетил)-3-метилфуоро[2,3с]піридин(436мг, 2,46ммоль) в 10мл метиленхлориду при 0°C обробляють тіонілхлоридом(0,268мл, 3,69ммоль) та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 години. Суміш гасять 15мл насиченого бікарбонату натрію. Водний шар екстрагують 3 x 10мл метиленхлориду та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 467мг (97%) 5-(1-хлоретил)-3-метилфуоро[2,3с]піридину.

Розчин мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопіримідину(589мг, 2,28ммоль) в 6мл N,N-диметилформаміду при 0°C обробляють 192мг (60% в маслі, 4,8ммоль) гідриду натрію та нагрівають до кімнатної температури протягом 1 години.

Розчин 5-(1-хлоретил)-3-метилфуоро[2,3с]піридину(447мг, 2,28ммоль) в 2 x 2мл N,N-диметилформаміду додають до суміші та реакційну суміш перемішують протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляють 70мл етилацетату, промивають 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію та сушать над карбонатом калію. Органічні шари концентрують у вакуумі, та сирий продукт хроматографують на 25г силікагелю(230 - 400 меш), елюючи 40% етилацетат/гексаном, одержуючи 460мг продукту, який промивають ефіром, одержуючи 369мг (50%) Сполуки №246 (Температура плавлення 184 - 185°C)

Приклад 247 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(2,3-дигідрофуоро[2,3с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин, (Сполука №247)

5-(1-Гідроксиетил)фуоро[2,3с]піридин(489мг, 3,0ммоль) розчиняють в невеликій посудині PARR, струшуючи, що її заздалегідь обробляють 0,239мл(3,6ммоль) ацетилхлориду. Розчин обробляють 210мг 20% каталізатора гідроксиду паладію на вугіллі та реакційну суміш струшують при 20 фунт/кв дюйм(1406г/кв см) (до 14 фунт/кв дюйм (984г/кв см)) водню протягом 2 годин. Каталізатор вилучають шляхом фільтрування крізь целіт, та фільтруючий пуд шар ретельно промивають метанолом. Фільтрат концентрують та розподіляють між 20мл насиченого бікарбонату натрію та 4 x 10мл метиленхлориду. Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують. Сирий продукт хроматографують на 20г силікагелю(230 - 400меш), елюючи сумішшю хлороформ/етилацетат/ацетон 4:2:1, одержуючи 495мг (99%) 5-(1-гідроксиетил)-(2,3-дигідро)фуоро[2,3с]піридину.

Розчин 5-(1-гідроксиетил)-(2,3-дигідро) фуоро[2,3с]піридину(495мг, 3,0ммоль) в 10мл метиленхлориду при 0°C обробляють тіонілхлоридом та перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш гасять 10мл насиченого бікарбонату натрію та розподіляють між 10мл насиченого бікарбонату натрію та 4 x 10мл метиленхлориду. Об'єднані органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 495мг (89%) 5-(1-хлоретил)-(2,3-дигідро)фуоро-[2,3с]піридину.

Розчин мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-

меркаптопіримідину(783мг, 3,0ммоль) в 8мл N,N-диметилформаміду при 0°C обробляють 243мг(60% в маслі, 6,1ммоль) гідриду натрію та нагрівають до кімнатної температури протягом 1 години. Розчин 5-(1-хлоретил)-(2,3-дигідро)фуоро[2,3с]піридину(495мг, 2,7ммоль) в 2 x 2мл N, N-диметилформаміду додають краплями до суміші та реакційну суміш перемішують протягом ночі. Суміш розбавляють 60мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію та сушать над карбонатом калію. Органічні шари концентрують у вакуумі та сирий продукт хроматографують на 50г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 35% етилацетат/гексаном, одержуючи 600мг (66%) Сполуки №247. Температура плавлення 155 - 156°C.

Приклад 248 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро-[2,3с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин, (Сполука №248)

Розчин 2-хлор-3-гідрокси-4-йод-6-(1-гідроксиетил)піридину(4,49г, 15ммоль) в 25мл N,N-диметилформаміду при 0°C обробляють 600мг(60% в маслі, 15ммоль) гідриду натрію та перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш обробляють 1,7мл(16,5ммоль) 2-метил-3-бромпропену та перемішують протягом 2 годин. Суміш розбавляють 150мл етилацетату та промивають 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію/бікарбонату натрію 1:1, та сушать над карбонатом калію. Сирий продукт хроматографують на 150г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном, одержуючи 3,94г(74%) 2-хлор-3-(2-метил-1-пропен-3-іл)-4-йод-6-(1-гідроксиетил)піридину.

Розчин 2-хлор-3-(2-метил-1-пропен-3-іл)-4-йод-6-(1-гідроксиетил)піридину(3,8г, 10,9ммоль) в 18мл N,N-диметилформаміду обробляють послідовно форміатом натрію(742мг, 10,9ммоль), триетиламіном(4,6мл, 32,7ммоль), тетрабутиламонійхлоридом(3,03г, 10,9ммоль) та ацетатом паладію(122мг, 0,54ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 60°C протягом 3 годин та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють 100мл етилацетату, промивають 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію, сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі.

Сирий продукт розчиняють в метанолі, обробляють DARCO та нагрівають із зворотним холодильником протягом 20хв. Суміш фільтрують крізь целіт та концентрують у вакуумі. Сирий продукт хроматографують на 100г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном, одержуючи 1,41г (55%) 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-2,3-дигідро-3,3-диметилфуоро[2,3с]піридину.

Розчин 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-2,3-дигідро-3,3-диметилфуоро-[2,3с]піридину(425мг, 1,87ммоль) в 20мл етанолу обробляють 20% гідроксидом паладію на вугіллі(200мг) та струшують в атмосфері водню(20 - 14фунт/кв дюйм(1406 - 984г/кв см)) протягом 3 годин. Суміш фільтрують крізь целіт. Фільтрат концентрують у вакуумі та залишок розподіляють між 20мл насиченого бікарбонату натрію та 4 x 20мл метиленхлориду. Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 305мг (85%) 5-

(1-гідроксиетил)-2,3-дигідро-3,3-диметилфуоро[2,3с]піридину

Розчин 5-(1-гідроксиетил)-2,3-дигідро-3,3-диметилфуоро[2,3с]піридину(805мг, 4,17ммоль) в 15мл метилхлориду при 0°C обробляють тіонілхлоридом(0,439мл, 6,25ммоль), та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш гасять 25мл насиченого бікарбонату натрію. Водний шар екстрагують 3 x 20мл метилхлориду, та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію/сульфатом магнію. Органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 880мг (99%) 5-(1-хлоретил)-2,3-дигідро-3,3-диметилфуоро[2,3с]піридину.

Розчин мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину(1,04г, 4,04ммоль) в 12мл N,N-диметилформаміду при 0°C обробляють 339мг (60% в маслі, 8,5ммоль) пдриди натрію та нагрівають до кімнатної температури протягом 1 години.

Розчин 5-(1-хлоретил)-2,3-дигідро-3,3-диметилфуоро[2,3с]піридину(856мг, 4,04ммоль) в 2 x 3мл N,N-диметилформаміду додають до суміші, й реакційну суміш перемішують протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляють 100мл етилацетату, промивають 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію та сушать над карбонатом калію. Органічні шари концентрують у вакуумі та сирий продукт хроматографують на 100г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 40% етилацетат/гексаном, одержуючи 1г продукту, який кристалізують з ефіру, одержуючи 878мг (65%) Сполуки №248 (Температура плавлення 169 - 170°C).

Приклад 250/Сполука №250 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин, температура плавлення 203 - 205°C

7-Хлор-2,3-дигідро-3,3-диметил-5-(1-гідроксиетил)фуоро[2,3с]піридин(1,12г, 4,9ммоль) розчиняють в 10мл дихлорметану в атмосфері азоту в 50-мл односторонній круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тіонілхлоридом(520мкл, 7,4ммоль), та реакційну суміш перемішують протягом 20хв при 0°C, потім 1 годину при кімнатній температурі. Реакційну суміш додають до 20мл насиченого бікарбонату натрію, водний шар промивають 3 x 10мл дихлорметану та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 1,14г (94%) 7-хлор-5-(1-хлоретил)-2,3-дигідро-3,3-диметилфуоро[2,3с]піридину у вигляді білого жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,39 (с, 3), 1,40 (с, 3), 1,85 (д, J=6,6Гц, 3), 4,40 (с, 2), 5,10 (кв, J=6,6, 13,2Гц, 1), 7,23 (с, 1) м д

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину(541мг, 2,1ммоль) розчиняють в 8мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють пдридом натрію(176мг, 4,4ммоль) та суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі.

7-Хлор-5-(1-хлоретил)-2,3-дигідро-3,3-диметилфуоро[2,3с]піридин(492мг, 2,0ммоль) в 2 x 2мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші та суміш перемішують протя-

гом 24 годин. Реакційну суміш розбавляють 70мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію, потім 1 x 25мл насиченого хлориду натрію, та органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до світло-янтарного масла. Сирий продукт хроматографують на 100г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 35% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 22 - 33 об'єднують та концентрують, одержуючи не зовсім білий твердий продукт. Промивання твердого продукту діетиловим ефіром дає 318мг (43%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-2,3-дигідро-3,3-диметилфуоро[2,3с]піридин-5-іл)етилтіо)пиримідину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 203 - 205°C).

Приклад 249/Сполука №249 4-аміно-6-хлор-2-(1(3-етилфуоро[2,3с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин, температура плавлення 125 - 126°C

2-Хлор-3-гідрокси-6-(1-гідроксиетил)-4-йодпиримідин(4,49г, 15ммоль) розчиняють в 25мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють пдридом натрію(600мг, 15ммоль) та суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. Суміш обробляють кротилхлоридом(1,6мл, 16,5ммоль) та одним кристаликом літіййодиду та реакційну суміш перемішують 20 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють 100мл етилацетату, промивають 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію/бікарбонату натрію 1:1 та сушать над безводним сульфатом магнію/карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла, яке кристалізують з гексану, одержуючи 4,72г (89%) 3-(2-бутенілокси)-2-хлор-6-(1-гідроксиетил)-4-йодпиримідину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 61 - 62,5°C).

2-хлор-3-(2-бутенілокси)-6-(1-гідроксиетил)-4-йодпиримідин(2,12г, 6ммоль) об'єднують з тетрабутиламонійхлоридом(2,28г, 8,2ммоль), форміатом натрію(507мг, 7,5ммоль), карбонатом натрію(1,91г, 18ммоль) та ацетатом паладію(78мг, 0,35ммоль) в 18мл диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Реакційну суміш нагрівають до 80°C протягом 2 годин, розбавляють 100мл етилацетату та суміш екстрагують 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію/бікарбонату натрію 1:1. Органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до коричневого масла. Сире масло добувають 50мл метанолу, нагрівають із зворотним холодильником з Daigo протягом 20 хвилин та фільтрують кризь целіт. Фільтрат концентрують у вакуумі до сирого янтарного масла, яке хроматографують на 50г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 37,5% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 26 - 37 об'єднують та концентрують, одержуючи 484мг (36%) 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-етилфуоро[2,3с]піридину у вигляді білого масла, яке кристалізують при вистоюванні (Температура плавлення 43 - 45°C).

7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-етилфуоро[2,3с]піридин(600мг, 2,7ммоль) об'єдну-



ють з 20% гідроксидом паладію на вугіллі (600мг) в 20мл абсолютного етанолу в атмосфері азоту в 100-мл одnogорлій круглодонній колбі. Суміш обробляють 1,4-циклогексادیеном (2,5мл, 27ммоль) та реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником (швидк екзотерм) протягом 2,5 годин. Суміш фільтрують крізь целит, та лепешку ретельно промивають свіжим метанолом. Фільтрат концентрують у вакуумі, і залишок розподіляють між 1 x 25мл насиченого бікарбонату натрію та 4 x 20мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 484мг (91%) 5-(1-гідроксиетил)-3-етилфуоро[2,3с]піридину у вигляді не зовсім білого твердого продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,19 (т, J=7,5Гц, 3), 1,51 (д, J=6,9Гц, 3), 2,75 (м, 2), 4,45 (розшир, с, 1), 4,99 (кв, 6,9, 13,8Гц, 1), 7,44 (с, 1), 7,51 (с, 1), 8,02 (с, 1) м д

5-(1-Гідроксиетил)-3-етил-фуоро[2,3с]піридин (434мг, 2,3ммоль) розчиняють в 10мл дихлорметану в атмосфері азоту в 50-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тіонілхлоридом (247мкл, 3,4ммоль) та реакційну суміш перемішують 20 хвилин при 0°C, потім 3 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш додають до 25мл насиченого бікарбонату натрію, шари розділяють, водний шар промивають 3 x 170 10мл дихлорметану та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 467мг (98%) 5-(1-хлоретил)-3-етилфуоро[2,3с]піридину у вигляді блідо-жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,34 (т, J=7,5Гц, 3), 1,95 (д, J=7,0Гц, 3), 2,72 (м, 2), 5,30 (кв, J=7,0, 14Гц, 1), 7,53 (м, 1), 7,66 (м, 1), 8,77 (м, 1) м д

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину (553мг, 2,2ммоль) розчиняють в 6мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 25-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють гідридом натрію (180мг, 4,5ммоль), та суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. 5-(1-Хлоретил)-3-етил-фуоро[2,3с]піридин (450мг, 2,2ммоль) в 2 x 4мл сухого диметилформаміду, додають краплями до реакційної суміші, та суміш перемішують 24 години. Реакційну суміш розбавляють 75мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію, потім 1 x 25мл насиченого хлориду натрію, та органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 50г силікагелю (230 - 400 меш), елюючи 35% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 51 - 84 об'єднують та концентрують, одержуючи білу піну. Кристалізація з діетилового ефіру дає 382мг (53%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-етилфуоро[2,3с]піридин-5-іл)етилтіо)пиримідину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 125 - 126°C).

Приклад 251/Сполука №251 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-ети-лфуоро[2,3с]піридин-5-іл)етил)тіопиримідин, температура плавлення 165 - 166°C

#### 7-Хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-

етилфуоро[2,3с]піридин (904мг, 4,0ммоль) розчиняють в 10мл дихлорметану в атмосфері азоту в 50-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тіонілхлоридом (422мкл, 6,0ммоль), та реакційну суміш перемішують 20хвил при 0°C, потім 1 годину при кімнатній температурі. Реакційну суміш додають до 20мл насиченого бікарбонату натрію, шари розділяють, водний шар промивають 3 x 10мл дихлорметану та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 965мг (98%) 7-хлор-5-(1-хлоретил)-3-етил-фуоро[2,3с]піридину у вигляді жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,31 (т, J=7,5Гц, 3), 1,90 (д, J=6,9Гц, 3), 2,70 (м, 2), 5,23 (кв, J=6,9, 13,8Гц, 1), 7,58 (м, 1), 7,69 (с, 1) м д

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину (1,03г, 4,0ммоль) розчиняють в 12мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють гідридом натрію (336мг, 8,4ммоль) та суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. 7-Хлор-5-(1-хлоретил)-3-

етилфуоро[2,3с]піридин (924мг, 3,8ммоль), в 2 x 3мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші та суміш перемішують 60 годин. Реакційну суміш розбавляють 100мл етилацетату, промивають 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію, потім 1 x 50мл насиченого хлориду натрію, та органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 50г силікагелю (230 - 400 меш), елюючи 30% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 21 - 33 об'єднують та концентрують, одержуючи білий твердий продукт. Твердий продукт промивають діетиловим ефіром, одержуючи 782мг (56%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-етилфуоро[2,3с]піридин-5-іл)етилтіо)пиримідину (Температура плавлення 165 - 166°C).

Приклад 252/Сполука №252 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(3-(1-метилетил)фуоро[2,3с]піридин-5-іл)етил)тіопиримідин, Температура плавлення 115 - 117°C

2-хлор-3-гідрокси-6-(1-гідроксиетил)-4-йодпиримідин (2,99г, 10ммоль) розчиняють в 15мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 100-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений у печі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють гідридом натрію (400мг, 10ммоль), та суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. Суміш обробляють 1-хлор-3-метил-2-бутеном (1,2мл, 11ммоль) та йодидом натрію (150мг, 1ммоль) і реакційну суміш перемішують 18 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють 100мл етилацетату, промивають 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію/бікарбонату натрію 1:1 та сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла, яке кристалізують з 25мл гексану, одержуючи 3,2г (87%) 2-хлор-3-(3-метил-2-бутенілокси)-6-(1-гідроксиетил)-4-йодпиримідину у вигляді не зовсім білого твердого продукту, температура плавлення

80 - 81°C

2-Хлор-3-(3-метил-2-бутенилокси)-6-(1-гідроксиетил)-4-йодпіридин(3,12г, 8,5ммоль) об'єднують з тетрабутиламонійхлоридом(2,36г, 8,5ммоль), форміатом натрію(577мг, 8,5ммоль), триетиламіном(3,6мл, 25ммоль) та ацетатом паладію(95мг, 0,42ммоль) в 18мл диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Реакційну суміш нагрівають до 60°C протягом 2 годин, розбавляють 125мл етилацетату та суміш екстрагують 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію. Органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до коричневого масла. Сире масло добувають 50мл метанолу, нагрівають із зворотним холодильником з Dargo протягом 20 хвилин та фільтрують крізь целіт. Фільтрат концентрують у вакуумі до сирого янтарного масла, яке хроматографують на 100г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 30% етилацетат/гексаном, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 14 - 21 об'єднують та концентрують, одержуючи 698мг (34%) 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-ізопропілфуро[2,3с]піридину у вигляді жовтого масла, яке кристалізується при виставленні (Температура плавлення 45 - 46,5°C).

7-Хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-ізопропілфуро[2,3с]піридин(678мг, 2,8ммоль) об'єднують з 20% гідроксидом паладію на вугіллі(678мг) в 20мл абсолютного етанолу в атмосфері азоту в 50-мл одnogорлій круглодонній колбі. Суміш обробляють 1,4-циклогексادیеном(2,7мл, 28ммоль) та реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником(швидк. екзотерм.) протягом 2 годин. Суміш фільтрують крізь целіт, та лепешку ретельно промивають зі свіжим метанолом. Фільтрат концентрують у вакуумі, та залишок розподіляють між 1 x 20мл насиченого бікарбонату натрію та 4 x 15мл дихлорметану.

Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 554мг (96%) 5-(1-гідроксиетил)-3-ізопропілфуро[2,3с]піридину у вигляді білого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,33 (д, 6), 1,56 (д, J=6,5Гц, 1), 3,09 (м, 1), 4,16 (розшир. с, 1), 5,02 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 7,50 (м, 1), 7,54 (с, 1), 8,72 (с, 1) м д.

5-(1-Гідроксиетил)-3-ізопропілфуро[2,3с]піридин(544мг, 2,6ммоль) розчиняють в 10мл дихлорметану в атмосфері азоту в 50-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тіонілхлоридом(279мкл, 4,0ммоль) та реакційну суміш перемішують 20 хвилин при 0°C, потім 1 годину при кімнатній температурі. Реакційну суміш додають до 15мл насиченого бікарбонату натрію, шари розділяють, водний шар промивають 3 x 10мл дихлорметану і об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 554мг (93%) 5-(1-хлоретил)-3-ізопропілфуро[2,3с]піридину у вигляді біло-жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,37 (д, 6), 1,96 (д, J=6,5Гц, 3), 3,10 (м, 1), 5,23 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 7,51 (м, 1), 7,70 (м, 1), 8,78 (м, 1) м д.

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-

меркаптопіримідину(785мг, 3,0ммоль) розчиняють в 8мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють гідридом натрію(267мг, 6,7ммоль) та суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. 5-(1-Хлоретил)-3-ізопропілфуро[2,3с]піридин(524мг, 2,3ммоль) в 2 x 3мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші та суміш перемішують 24 години. Реакційну суміш розбавляють 100мл етилацетату, промивають 3 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію, потім 1 x 25мл насиченого хлориду натрію, та органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 45г силікагелю(230 - 400 меш), елюючи 35% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції після 120мл виведеного мертвого об'єму. Фракції 16 - 39 об'єднують та концентрують, одержуючи 631мг білої піни. Кристалізація з діетилового ефіру/гексану(краплі) дає 564мг (69%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-ізопропілфуро[2,3с]піридин-5-іл)етилтіо)піримідину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 115 - 117°C).

Приклад 253 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-(1-(4-циклопентил)-2-піридил)етилтіопіримідину, (Сполука №253)

Частина А 1-(2-(4-циклопентил)піридил)етанол(100мг, 0,52ммоль) розчиняють в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2мл) при 0°C, потім обробляють триетиламіном(0,1мл, 0,72ммоль) та MsCl(60мкл, 0,65ммоль). Після перемішування при 20°C протягом 30хвилин додають насичений NaHCO<sub>3</sub>(1мл), та водний шар екстрагують три рази CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, органічні шари об'єднують, промивають насиченим NaHCO<sub>3</sub> та насиченим NaCl, сушать над MgSO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі 120мг(0,44ммоль, 85%) т.пл 141 - 143°C.

Частина В Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-тіопіримідину(Сполука №110А, 100мг, 0,39ммоль) в EtOH(0,5мл) при 40°C обробляють 3,25 M NaOH(0,25мл, 0,8ммоль) та перемішують протягом 15 хвилин. Додають мезилат з Частини А(120мг, 0,44ммоль) та перемішують протягом 1 години. Після охолодження до 20°C додають воду, і реакційну суміш фільтрують. Твердий продукт промивають водою та етанолом, потім сушать 46мг(0,14ммоль, 35%) Сполука №253, т.пл 144 - 146°C.

Додержуючись загального способу прикладу 253 та, здійснюючи несуттєві зміни, але, використовуючи як вихідний продукт відповідний спирт, синтезують такі сполуки.

Приклад 255 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-циклопропіл)-2-піридил)етилтіопіримідин, т.пл 148 - 149°C

Приклад 256 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-метилпропіл)-2-піридил)-етилтіопіримідин, т.пл 108 - 110°C

Приклад 257 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-циклогексил)-2-піридил)етилтіопіримідин, т.пл 62 - 64°C

Приклад 258 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-(1-пірил))-2-піридил)етилтіопіримідин, т.пл 189°C

Приклад 259 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-

диметиламіно)-2-пиридил)етил)-тіопіримідин,

ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,20 - 8,21 (д, J=5,90, 1H), 6,71 (м, 1H), 6,37 - 6,39 (м, 1H), 6,10 (с, 1H), 5,00 - 5,02 (м, 3H), 3,01 (с, 6H), 1,76 - 1,77 (д, J=7,13,3H)

Приклад 260 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(5-(1-метилетил)-3-пиридил)етил)-тіопіримідин, т пл 123 - 124°C

Приклад 261 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-(1-етилпропил)-2-пиридил)етил)-тіопіримідин, т пл 146 - 147°C

Приклад 262 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-метил-6-(1-пірил))-2-пиридил)-етил)-тіопіримідин, т пл 155 - 157°C

Приклад 263 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-(2-пропилокси))-2-пиридил)-етил)-тіопіримідин,

ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 8,34 - 8,36 (д, J=5,76, 1H), 6,97 (м, 1H), 6,63 - 6,65 (м, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 5,03 - 5,08 (кв, J=7,13, 1H), 4,61 - 4,67 (м, 1H), 1,74 - 1,76 (д, J=7,18, 3H), 1,34 - 1,36 (м, 6H)

Приклад 264 Одержання 4-гідрокси-6-трифторметил-2-пиримідин-тіолу (Сполука №264)

До розчину 25% NaOMe/MeOH(23мл, 0,10моль) та етанолу(27мл) додають тіосечовину(5,33г, 0,70моль) та етил-4,4,4-трифторацетат(7,3мл, 50моль), потім реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 16 годин. Суміш охолоджують до 22°C, концентрують у вакуумі, та залишок розчиняють у воді(50мл), підкислюють HCl(7мл) та фільтрують. Твердий продукт збирають, промивають водою та сушать 6,58г(32,5моль, 65%)

Приклад 265 Одержання 6-трифторметил-2-(4-метокси-феніл-метил)-тіо-4-пиримідинолу, (Сполука №265)

4-гідрокси-6-трифторметил-2-пиримідинтіол(Сполука №264, 4,90г, 25,0моль) в етанолі(8мл) обробляють 3,25н NaOH(8мл, 26,0моль), потім 4-метоксибензилхлоридом(3,5мл, 25,7моль). Після нагрівання із зворотним холодильником протягом 1 години реакційну суміш розбавляють водою та фільтрують. Твердий продукт перекристалізовують з етанолу 4,63г(14,6моль, 58%), т пл 169 - 170°C

Приклад 266 Одержання 4-хлор-6-трифторметил-2-(4-метоксифенілметил)тіопіримідину

6-Трифторметил-2-(4-метоксифенілметил)тіо-4-пиримідинол(Сполука №265, 7,9г, 25моль), PO-Cl<sub>3</sub>(19мл) та 2-піколін(2,5мл) об'єднують та нагрівають із зворотним холодильником протягом 18 годин. Реакційну суміш виливають на лід, екстрагують тричі з етилацетатом, сушать з MgSO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі

Приклад 267 Одержання 4-аміно-6-трифторметил-2-(4-метоксифенілметил)тіопіримідину

Сире масло прикладу 266(Сполука №266) розчиняють в ацетонітрилі(75мл) та гідроксиді амонію(150мл), потім перемішують протягом 18 годин при 22°C. Реакційну суміш екстрагують тричі етилацетатом, сушать з MgSO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі 7,20г(22,8моль, 91%)

ЯМР  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 7,35 (д J=8,5, 1H), 6,83 (д, J=8,5, 1H), 6,41 (с, 1H), 5,2 (с, 2H), 4,33 (с, 2H), 3,79 (с, 3H)

Приклад 268 Одержання мезилатної солі 4-аміно-6-трифторметил-2-пиримідинтіолу, (Сполука №268)

4-Аміно-6-трифторметил-2-(4-метоксифенілметил)тіопіримідин (Сполука №267, 7,20г, 22,8моль) розчиняють в метиленхлориді(100мл) та обробляють метансульфоною кислотою(14,3мл, 220моль), і перемішують протягом 21 години. Твердий продукт фільтрують, промивають водою та сушать у вакуумі. Температура плавлення 222 - 223°C

Приклад 269 Одержання 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(4-(1-диметилетил)-2-пиридил)етил)тіопіримідину (Сполука №269)

Мезилатну сіль 4-аміно-6-трифторметил-2-пиримідинтіолу(Сполука №268, 400мг, 2,05моль) в EtOH(0,63мл) при 40°C обробляють 3,25 M NaOH(0,63мл, 2,05моль) та перемішують протягом 15 хвилин. Додають 1-(4-(1,1-диметилетил)-2-пиридил)етилхлорид(550мг, 2,30моль) та перемішують протягом 1 години. Після охолодження до 20°C додають воду та реакційну суміш фільтрують. Твердий продукт промивають водою та етанолом, потім сушать 315мг (0,88моль, 43%), т пл 162 - 163°C

Додержуючись загального способу прикладу 269 та виконуючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт відповідний галогенід, синтезують такі сполуки

Приклад 270/Сполука №270 4-Аміно-6-трифторметил-2-(2-нафтилметил)тіопіримідин, т пл 144 - 145°C

Приклад 271/Сполука №271 4-Аміно-6-трифторметил-2-((4-(1-метилетил)-2-пиридил)метил)тіопіримідин, т пл 150°C

Приклад 272/Сполука №272 4-Аміно-6-трифторметил-2-(1-(4-(1-метилетил)-2-пиридил)етил)тіопіримідин, т пл 145°C

Приклад 273/Сполука №273 4-Аміно-6-трифторметил-2-((4-(1,1-диметилетил)-2-пиридил)метил)тіопіримідин, т пл 164°C

Приклад 274 Одержання 4-(діетоксиметил)-6-гідрокси-2-(2-нафтилметил)тіопіримідину, (Сполука №274)

Етил(4,4-діетокси)ацетат(12,4г, 56,8моль) та тіосечовину(4,57г, 60моль) в етанолі(45мл) обробляють 25% NaOMe/MeOH(13мл, 56,8моль), потім нагрівають із зворотним холодильником протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляють з водою(50мл), потім обробляють 2-бромметилнафтиленом(12,00г, 54,3 моль). Через 1 годину реакційну суміш розбавляють водою та фільтрують 11,17 г (30,1моль, 55%)

ЯМР  $\delta$  ( $\text{DMCO}$ ) 7,94 (с, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,58 (дд, J<sub>dd</sub>=8,4, J<sub>d2</sub>=1,6, 1H), 7,47 (м, 3H), 6,15 (с, 1H), 5,21 (с, 1H), 4,56 (с, 2H), 3,58 (м, 4H), 1,14(м, 6H)

Приклад 275 Одержання 6-гідрокси-2-(2-нафтилметил)тіо-4-пиримідинкарбоксальдегідоксиму, (Сполука №275)

4-(Діетоксиметил)-6-гідрокси-2-(2-нафтилметил)тіопіримідин(Сполука №274, 1,00г, 2,7моль) суспендують в 50% HOAc(20мл) та нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин, потім концентрують у вакуумі. Залишок суспендують в гарячому етанолі(25мл), обробляють NaOAc(1,5г), потім розчином гідроксиламінігідрокс-

лориду(1,0г) у воді(25мл) Розчин нагрівають із зворотним холодильником протягом 30хв, потім охолоджують до 0°C та фільтрують 720мг(2,31ммоль, 86%)

ЯМР δ (DMSO) 12,0 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,9 (с, 1H), 7,85 (м, 3H), 7,58 (д, J=8,4, 1H), 7,48 (м, 3H), 6,3 (с, 1H), 4,56 (с, 2H)

Приклад 276 Одержання 6-хлор-2-(2-нафтилметил)тіо-4-піримідин-карбонтрилу (Сполука №276)

6-гідрокси-2-(2-нафтилметил)тіо-4-піримідинкарбосальдегідоксим(720мг, 2,31ммоль), POCl<sub>3</sub>(3мл) та 2-піколін(0,5мл) нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин Реакційну суміш виливають на лід/воду, екстрагують тричі етилацетатом, сушать з MgSO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі Продукт очищають за допомогою хроматографії (SiO<sub>2</sub> етилацетат/гексан, 5/95) 524мг(1,87ммоль, 73%), т пл 120 - 121°C

Приклад 277 Одержання 6-аміно-2-(2-нафтилметил)тіо-4-піримідинкарбонтрилу, (Сполука №277)

6-Хлор-2-(2-нафтилметил)тіо-4-піримідинкарбонтрил Сполука №276, (60мг, 3,07ммоль) перемішують в ТГФ/NH<sub>4</sub>OH(1 1,15мл) при 22°C протягом 6 годин Реакційну суміш розбавляють етилацетатом, промивають насиченим сольовим розчином, сушать з MgSO<sub>4</sub>, потім концентрують у вакуумі 871мг(2,97ммоль, 97%), т пл 154 - 155°C

Приклад 278 4-Аміно-6-гідрокси-2-тіо-5-піримідинілетанол, (Сполука №278)

Металевий натрій(3,91г, 0,17моль) додають до абсолютного етанолу(535мл), і після остаточного розчинення металу додають разом тiosеочовину(7,74г, 0,102моль) та α-ціано-γ-бутиролактон(11,325г, 0,102моль)<sup>1</sup> [Fissekis, Myles та Brown, G B, J Org Chem, 29, 2670 (1964)] Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 18 годин Після охолодження та концентрації у вакуумі залишок розчиняють в холодній воді(75мл), та водний шар промивають 2х діетиловим ефіром Водний шар нейтралізують льодяною оцтовою кислотою, і одержаний осад збирають шляхом фільтрування 13,08г(70ммоль, 88%), т пл 293 - 295°C (розкл)

Приклад 279 Одержання 2-(4-аміно-6-гідрокси-2-[2-нафтилметил]-тіо-5-піримідиніл)-етанолу (Сполука №279)

4-Аміно-6-гідрокси-2-тіо-5-піримідинілетанол (Сполука №278, 2,33г, 12,8ммоль) суспендують в етанолі(3,9мл) та обробляють 3,25 M NaOH(3,92мл, 12,8ммоль) Додають 2-бромметилнафталін(2,88г, 13,0ммоль) та перемішують протягом 18 годин при 22°C Розчин охолоджують до 0°C та фільтрують 3,87г(11,9ммоль, 93%), т пл 192 - 193°C

Приклад 280 Одержання 2-(4-аміно-6-гідрокси-2-(2-нафтилметил)-тіо-5-піримідиніл)-1-(диметил-трет-бутилсилілокси)етану, (Сполука №280)

2-(4-Аміно-6-гідрокси-2-[2-нафтилметил]-тіо-5-піримідиніл)-етанол (Сполука №279, 106мг, 0,32ммоль) розчиняють в піридині(0,64мл) і розчин охолоджують до 0°C, потім обробляють трет-бутилдиметилсилілхлоридом(0,058г, 0,39ммоль)

Розчин перемішують при 0°C протягом 2 годин, та дві нових плями з'являються у суміші Реакційну суміш випаровують в метиленхлорид та промивають 3х 1 M HCl, 10% HCl, 3х H<sub>2</sub>O, 2х 6% NaHCO<sub>3</sub>, сушать з MgSO<sub>4</sub> потім концентрують у вакуумі Сирій продукт потім очищають за допомогою хроматографії(SiO<sub>2</sub> 1 1 гексан/етилацетат) 60мг(0,18ммоль, 57%), т пл 156 - 158°C

Приклад 281 Одержання 4-хлор-2-(нафтилметил)тіо-5,6-дигідро-7Н-піроло[2,3-с]піримідину, (Сполука №281)

2-(4-Аміно-6-гідрокси-2-(2-нафтилметил)-тіо-5-піримідиніл)-1-диметил-трет-бутилсилілокси)етан(Сполука №280, 104мг, 0,23ммоль) обробляють 2-піколіном(28мл, 0,28ммоль) та оксихлоридом фосфору(0,22мл, 2,3ммоль) Розчин нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин, перемішують протягом ночі при 22°C, потім знову нагрівають із зворотним холодильником додатково ще протягом години Розчин охолоджують та додають лід Отриманий твердий продукт фільтрують, промивають холодним 50% етанолом та сушать у вакуумі Добути тверді продукти, 81мг, очищають шляхом хроматографії(SiO<sub>2</sub>, 4 1 гексан/етилацетат) 64мг (0,19ммоль, 85%), т пл 107 - 110°C

Приклад 282 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-хлорфуоро[2,3с]-піридин-5-іл)етил)тіопіримідину

Розчин 5-(1-гідроксиетил)фуоро[2,3с]піридину(2,64г, 16,2ммоль) в 50мл метиленхлориду при 0°C обробляють триетиламіном(2,7мл, 19,4ммоль), потім ацетилхлоридом(1,38мл, 19,4ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин Суміш промивають 2 х 50мл насиченого бікарбонату натрію, органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі Сирій продукт хроматографують на 150г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 15% етилацетат/гексаном, одержуючи 2,4г (72%) 5-(1-ацетилоксиетил)фуоро[2,3с]піридину

Розчин 5-(1-ацетилоксиетил)-фуоро[2,3с]піридину(616мг, 3,0ммоль) в 30мл метиленхлориду при 0°C насичують хлором(газ) та дають поволі нагрітися до кімнатної температури Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин, нашаровують 30мл насиченого бікарбонату натрію та обережно перемішують протягом 1,5 години Суміш далі розбавляють 20мл насиченого бікарбонату натрію та енергійно перемішують протягом 20 хвилин Водний шар екстрагують 3 х 15мл метиленхлориду, та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі Сирій продукт(856мг) об'єднують з 256мг у подібний спосіб отриманого продукту та хроматографують на 50г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 15% сумішшю етилацетат/гексан, одержуючи 757мг (69%) 5-(1-ацетилоксиетил)-2,3-дихлор-2,3-дигідрофуоро[2,3с]піридину

Розчин 5-(1-ацетилоксиетил)-2,3-дихлор-2,3-дигідрофуоро[2,3с]піридину(680мг, 2,46ммоль) в 18мл етанолу обробляють 2,04г(14,8ммоль) карбонату калію та енергійно перемішують протягом 2 годин Леткі продукти випаровують у вакуумі, та залишок розподіляють між 25мл 50% насиченого

хлориду натрію та 4 x 25мл метиленхлориду Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі Сирий продукт хроматографують на 25г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 50% етилацетат/гексаном, одержуючи 395мг(81%) 5-(1-гідроксиетил)-3-хлорфуро[2,3с]пиридину

Хлорування 370мг (1,9ммоль) 5-(1-гідроксиетил)-3-хлорфуро[2,3с]пиридину тіонілхлоридом, як описано для Сполуки №246, дає 378мг (92%) 5-(1-хлоретил)-3-хлорфуро[2,3с]пиридину

Алкілювання 365мг(1,70ммоль) 5-(1-хлоретил)-3-хлорфуро[2,3с]пиридину 657мг(2,55ммоль) мезилатної солі 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину(Сполука №110А), як описано для Сполуки №246, дає 286мг (49%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-хлорфуро[2,3с]пиридин-5-іл)етил)тіопиримідину (Температура плавлення 184 - 188°C)

Приклад 283 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3,7-дихлорфуро[2,3с]пиридин-5-іл)етил)тіопиримідину, температура плавлення 190 - 191°C

7-Хлор-5-(1-гідроксиетил)-фуро[2,3с]пиридин(1,98г, 10ммоль) розчиняють в 4мл пиридину в атмосфері азоту в 50-мл одnogорлій круглодонній колбі Розчин обробляють з оцтовим ангідридом(2мл, 22ммоль) та реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі Об'єм частини летких продуктів вилучають у вакуумі, та залишок розподіляють між 1 x 50мл насиченого бікарбонату натрію та 4 x 25мл дихлорметану Органічні шари сушать над безводним карбонатом калію, концентрують у вакуумі до білого масла Сирий продукт хроматографують на 40г силікагелю, елюючи 16% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції Фракції 17 - 33 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,10г(92%) 5-(1-ацетоксиетил)-7-хлорфуро[2,3с]пиридину у вигляді безбарвного масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,63(д, J=6,6Гц, 3), 2,13 (с, 3), 5,97 (кв, J=6,6, 13,2Гц, 1), 6,85 (д, J=2,1), 7,55 (с, 1), 7,81 (д, J=2,1) м д

5-(1-Ацетоксиетил)-7-хлорфуро[2,3с]пиридин(1,05г, 4,4ммоль) розчиняють в 30мл дихлорметану в атмосфері азоту в 100-мл одnogорлій круглодонній колбі Реакційну суміш охолоджують до 0°C, насичують газоподібним хлором, дають поволі нагрітися до кімнатної температури та перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі На розчин нашаровують 40мл насиченого бікарбонату натрію, обережно перемішують протягом 6 годин, потім перемішують енергійно протягом 15хв Суміш додатково розбавляють 10мл насиченого бікарбонату натрію Водний шар екстрагують 2 X 20мл дихлорметану, та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію Висушені органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 1,34г (98%) 5-(1-ацетоксиетил)-2,3-дигідро-2,3,7-трихлорфуро[2,3с]пиридину у вигляді білого жовтого масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,59 (м, 3), 2,13 (м, 3), 5,44 (м, 1), 5,90 (м, 1), 6,53 (с, 1), 7,43 (м, 1) м д

5-(1-Ацетоксиетил)-2,3-дигідро-2,3,7-

трихлорфуро[2,3с]-пиридин(1,34г, 4,3ммоль) розчиняють в 18мл абсолютного етанолу в атмосфері азоту в 100-мл одnogорлій круглодонній колбі Розчин обробляють карбонатом калію(3,5г, 25ммоль) та реакційну суміш енергійно перемішують протягом ночі Суспензію доводять до гомогенності з водою, розбавляють 5мл 2н гідроксиду натрію, та леткі продукти вилучають у вакуумі Залишок розподіляють між 1 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію та 4 x 25мл дихлорметану Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до жовтої пасти Сирий продукт хроматографують на 50г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 20% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції Фракції 27 - 48 об'єднують та концентрують, одержуючи 857мг (84%) 5-(1-ацетоксиетил)-3,7-дихлор-2,3-дигідрофуро[2,3с]пиридину (9) у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 98 - 101 °C)

3-Хлор-(1-гідроксиетил)-фуро[2,3с]пиридин(800мг, 3,5ммоль) розчиняють в 10мл дихлорметану в атмосфері азоту в 50-мл одnogорлій круглодонній колбі Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тіонілхлоридом(375мкл, 5,2ммоль), та реакційну суміш перемішують протягом 20 хвилин при 0°C, потім 1 годину при кімнатній температурі Реакційну суміш додають до 50мл насиченого бікарбонату натрію, водний шар промивають 3 x 10мл дихлорметану, та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію Висушені органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 847мг жовтого масла Сирий продукт хроматографують на 40г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 10% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції Фракції 6 - 16 об'єднують та концентрують, одержуючи 807мг (93%) 5-(1-хлоретил)-3,7-дихлорфуро[2,3с]пиридину у вигляді безбарвного масла

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,93 (д, J=6,7Гц, 3), 5,23 (кв, J=6,7Гц, 13,4Гц, 1), 7,72 (с, 1), 7,85 (с, 1) м д

Мезилатну соль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину(1,12г, 4,4ммоль) розчиняють в 8мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі Розчин охолоджують до 0°C, обробляють піридом натрію(224мг, 5,6ммоль) та суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі

5-(1-Хлоретил)-3,7-дихлорфуро[2,3с]пиридин(780мг, 3,1ммоль), в 2 x 2мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші, та суміш перемішують протягом 72 годин Реакційну суміш розбавляють 100мл етилацетату, промивають 4 x 50мл 50% насиченим 1:1 хлоридом натрію/бікарбонатом натрію, потім 1 x 25мл насиченого хлориду натрію, і органічні шари сушать над безводним карбонатом калію Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтої пасти Сирий продукт хроматографують на 60г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції Фракції 14 - 21 об'єднують та концентрують, одержуючи 800мг білого твердого продукту Промивання діетиловим ефіром дає 696мг (60%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3,7-

дихлорфуро[2,3с]пиридин-5-іл)етилтію)-піримідину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 190 - 191°C)

Приклад 284 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-бромфуро[2,3с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідину, температура плавлення 175 - 176,5°C 5-(1-Ацетоксиетил)-фуро[2,3с]пиридин(1,32г, 6,4ммоль) розчиняють в 30мл хлорметану в атмосфері азоту в 100-мл одnogорлїй круглodonнїй колбї. На розчин нашаровують 50мл насиченого бїкарбонату натрію та обробляють бромом(1,99мл, 38,6ммоль) весь разом. Реакційну сумїш обережно перемїшують протягом 5 годин при кїмнатнїй температурї, та водний шар промивають 2 x 20мл дихлорметану. Об'єднанї органїчні шари концентрують у вакуумї до янтарного масла. Масло розподїляють мїж 1 x 50мл насиченого бїкарбонату натрію та 4 x 25мл дихлорметану. Органїчні шари сушать над карбонатом калїю та концентрують у вакуумї, одержуючи 2,15г (93%) 5-(1-ацетоксиетил)-2,3-дїбром-2,3-дїдгїрофуро[2,3с]-пїрїдїну у виглядї блїдо-жовтого масла.

5-(1-Ацетоксиетил)-2,3-дїбром-2,3-дїдгїрофуро[2,3с]пїрїдїн(2,15г, 5,9ммоль) розчиняють в 20мл абсолютного етанолу в атмосферї азоту в 50-мл одnogорлїй круглodonнїй колбї. Розчин обробляють карбонатом калїю(4,9г, 35,6ммоль), та реакційну сумїш енергїйно перемїшують протягом 18 годин. Сумїш фїльтрують, фїльтрат концентрують до жовтого масла та, вдфїльтровану лепешку, що мїстить карбонат калїю, розподїляють мїж 1 x 50мл води та 4 x 25мл дихлорметану. Органїчні шари об'єднують з вдфїльтрованим залишком та сушать над карбонатом калїю, і концентрують у вакуумї до жовтої пастї. Сирій продукт хроматографують на 50г силїкагелю(230 - 400меш), елюючи 40% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-вї фракції. Фракції 24 - 51 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,04г (всього 67%) 3-бром-5-(1-гїдроксиетил)фуро[2,3с]пїрїдїну у виглядї блїдого жовтуватого-коричневого твердого продукту (Температура плавлення 108 - 110°C).

3-Бром-(1-

гїдроксиетил)фуро[2,3с]пїрїдїн(1,01г, 4,2ммоль) розчиняють в 15мл дихлорметану в атмосферї азоту в 50-мл одnogорлїй круглodonнїй колбї. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тїонїлхлоридом(454мкл, 6,2ммоль) та реакційну сумїш перемїшують протягом 20 хвїлїн при 0°C, а потїм 1,5 години при кїмнатнїй температурї. Реакційну сумїш додають до 25мл насиченого бїкарбонату натрію, водний шар промивають 3 x 25мл дихлорметану, та об'єднанї органїчні шари сушать над карбонатом калїю. Висушенї органїчні шари концентрують у вакуумї, одержуючи 1,05г (97%) 3-бром-5-(1-хлоретил)-фуро[2,3с]пїрїдїну у виглядї жовтого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,95 (д, J=6,8Гц, 3), 5,31 (кв, J=6,8, 13,7Гц, 1), 6,68 (м, 1), 7,80 (с, 1), 8,83 (м, 1) м д

Мезїлатну сїпь 4-амїно-6-хлор-2-меркаптопїрїмїдїну(1,48г, 5,7ммоль) розчиняють в 15мл сухого дїметїлформамїду в атмосферї азоту в 100-мл двогорлїй круглodonнїй колбї, висушенї в печї. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють

гїдрїдом натрію(505мг, 12,6ммоль), та сумїш перемїшують протягом 1 години при кїмнатнїй температурї.

5-(1-Хлоретил)-3-бромфуро[2,3с]пїрїдїн(856мг, 4,0ммоль) в 2 x 2мл сухого дїметїлформамїду додають краплями до реакційної сумїшї, та сумїш перемїшують протягом 68 годин. Реакційну сумїш розбавляють 125мл етилацетату, промивають 4 x 50мл 50% насиченого хлорїду натрію, потїм 1 x 25мл насиченого хлорїду натрію, і органїчні шари сушать над безводним карбонатом калїю. Висушенї органїчні шари концентрують у вакуумї до янтарного масла. Сирій продукт хроматографують на 100г силїкагелю(230 - 400 меш), елюючи 40% етилацетат/гексаном, збираючи 22-мл-вї фракції. Фракції 14 - 23 об'єднують та концентрують, одержуючи 978мг не зовсїм блїлого твердого продукту. Промивання дїетїловим ефіром дає 880мг (58%) 4-амїно-6-хлор-2-(1-(3-бромфуро[2,3с]пїрїдїн-5-їл)-етїлтію)-пїрїмїдїну у виглядї блїлого твердого продукту (Температура плавлення 175 - 176,5°C).

Приклад 285 Одержання 4-амїно-6-хлор-2-(1-(3-бром-7-хлорфу-ро[2,3с]пїрїдїн-5-їл)етїл)тіопїрїмїдїну, температура плавлення 181 - 182°C

5-(1-Ацетоксиетил)-7-

хлорфуро[2,3с]пїрїдїн(1,4г, 5,8ммоль) розчиняють в 35мл дихлорметану в атмосферї азоту в 200-мл одnogорлїй круглodonнїй колбї. На розчин нашаровують 75мл насиченого бїкарбонату натрію та обробляють бромом(4,7мл, 90,6ммоль) весь разом. Реакційну сумїш обережно перемїшують протягом 24 годин при кїмнатнїй температурї, обробляють твердим бїкарбонатом натрію(3г, 36ммоль) та енергїйно перемїшують протягом 6 годин. Водний шар промивають 3 x 30мл дихлорметану. Об'єднанї органїчні шари концентрують у вакуумї до янтарного масла. Масло розподїляють мїж 1 x 50мл насиченого бїкарбонату натрію та 4 x 25мл дихлорметану. Органїчні шари сушать над карбонатом калїю та концентрують у вакуумї, одержуючи 1,66г (71%) 5-(1-ацетоксиетил)-7-хлор-2,3-дїбром-2,3-дїдгїрофуро[2,3с]пїрїдїну у виглядї блїдого масла.

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMS) δ 1,80 (м, 3), 2,15 (м, 3), 5,67 (м, 1), 5,90 (м, 1), 6,94 (с, 1), 7,43 (м, 1) м д

5-(1-Ацетоксиетил)-7-хлор-2,3-дїбром-2,3-дїдгїрофуро-[2,3с]пїрїдїн(1,66г, 4,2ммоль) розчиняють в 20мл 95% етанолу в атмосферї азоту в 100-мл одnogорлїй круглodonнїй колбї. Розчин обробляють карбонатом калїю(4,9г, 35,6ммоль) та реакційну сумїш енергїйно перемїшують протягом 18 годин. Сумїш фїльтрують, фїльтрат концентрують до жовтого масла та вдфїльтровану лепешку, що мїстить карбонат калїю, розподїляють мїж 1 x 50мл води та 4 x 25мл дихлорметану. Органїчні шари об'єднують з залишком фїльтрату та сушать над карбонатом калїю, і концентрують у вакуумї до жовтої пастї. Сирій продукт адсорбують на 2г силїкагелю(230 - 400меш), який хроматографують на 50г силїкагелю(230 - 400меш), елюючи 20% етилацетат/гексаном, збираючи 8-мл-вї фракції. Фракції 27 - 60 об'єднують та концентрують, одержуючи 806мг (70% всього) 3-бром-7-хлор-5-(1-гїдроксиетил)фуро[2,3с]-пїрїдїну у виглядї блїлого твердого продукту (Температура плавлення 125 -

126°C)

3-Бром-(1-гідроксиетил)фуоро[2,3с]пиридин (430мг, 1,6ммоль) розчиняють в 5мл дихлорметану в атмосфері азоту в 25-мл одnogорлії круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тіонілхлоридом (169мкл, 2,3ммоль) та реакційну суміш перемішують протягом 20 хвилин при 0°C, потім 3 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш додають до 20мл насиченого бікарбонату натрію, та органічний шар сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до білого масла. Сирий продукт хроматографують на 25г силікагелю (230 - 400меш), елюючи 20% етилацетат/гексаном, збираючи 5-мл-ві фракції. Фракції 6 - 12 об'єднують та концентрують, одержуючи 406мг (88%) 3-бром-7-хлор-5-(1-хлоретил)фуоро[2,3с]пиридину у вигляді безбарвного масла, яке кристалізується при вистояванні (Температура плавлення 62 - 64°C).

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину (437мг, 1,7ммоль) розчиняють в 6мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлії круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють гідридом натрію (142мг, 3,6ммоль) та суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. 5-(1-хлоретил)-3-бром-7-хлорфуоро[2,3с]пиридин (385мг, 1,3ммоль) в 2 x 2мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші, та суміш перемішують протягом 48 годин. Реакційну суміш розбавляють 75мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію, потім 1 x 25мл насиченого хлориду натрію, і органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтої пасту. Сирий продукт хроматографують на 40г силікагелю (230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 26 - 39 об'єднують та концентрують, одержуючи 347мг не зовсім білого твердого продукту. Промивання діетиловим ефіром дає 267мг (49%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-бром-7-хлорфуоро[2,3с]пиридин-5-іл)-етилтіо)пиримідину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 181 - 182°C).

Приклад 286 Одержання 4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-метилфуоро[2,3с]пиридин-5-іл)етилтіо)пиримідину, температура плавлення 198 - 199,5°C

7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфуоро[2,3с]пиридин (2,3г, 10,9ммоль) розчиняють в 100мл дихлорметану в атмосфері азоту в 200-мл одnogорлії круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тіонілхлоридом (1,2мл, 16,3ммоль), та реакційну суміш перемішують 20 хвилин при 0°C, потім 3 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш додають до 85мл насиченого бікарбонату натрію, шари розділяють, водний шар промивають 3 x 25мл дихлорметану, та об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі, одержуючи 2,36г (94%) 7-хлор-5-(1-хлоретил)-3-метилфуоро[2,3с]пиридину у вигляді блідо-жовтого масла, яке кристалізується при вистояванні (Температура плавлення 49 - 53°C).

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину (1,29г, 5,0ммоль) суспендують в 20мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 100-мл одnogорлії круглодонній колбі. Суспензію охолоджують до 0°C, обробляють підридом натрію (430мг, 10,8ммоль) та суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. 7-хлор-5-(1-хлоретил)-3-метилфуоро[2,3с]пиридин (920мг, 4,0ммоль) в 2 x 4мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші, та суміш перемішують 48 годин. Реакційну суміш розбавляють 125мл етилацетату, промивають 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію, потім 1 x 25мл насиченого хлориду натрію, і органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 100г силікагелю (230 - 400меш), елюючи 30% етилацетат/гексаном, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 25 - 36 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,04г білого твердого продукту, який промивають 10мл 20% діетилового ефіру/гексану, одержуючи 1,02г 4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-метилфуоро[2,3с]пиридин-5-іл)етилтіо)пиримідину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 198 - 199,5°C).

Приклад 287 Одержання 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(7-хлор-3,3-диметил-2,3-дигідрофуоро[2,3с]пиридин-5-іл)етилтіо)пиримідину, температура плавлення 170 - 172°C

Мезилатну сіль 4-аміно-2-меркапто-6-трифторметилпиримідину (742мг, 2,5ммоль) розчиняють в 8мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлії круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють гідридом натрію (210мг, 5,3ммоль) та суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. 7-Хлор-5-(1-хлоретил)-2,3-дигідро-3,3-диметилфуоро(2,3с]пиридин (569мг, 2,3ммоль) в 2 x 2мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші, та суміш перемішують протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляють 75мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію, потім 1 x 25мл насиченого хлориду натрію, і органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 50г силікагелю (230 - 400меш), елюючи 30% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 13 - 30 об'єднують та концентрують, одержуючи білу пилу. Кристалізація з гексану/діетилового ефіру дає 786мг (84%) 4-аміно-2-(1-(7-хлор-2,3-дигідро-3,3-диметил фуоро[2,3с]пиридин-5-іл)етилтіо)-6-трифторметилпиримідину у вигляді не зовсім білого твердого продукту (Температура плавлення 170 - 172°C).

Приклад 288

У загальний спосіб прикладу 277 та включаючи неістотні зміни, але використовуючи відповідний амін, одержують таку сполуку

Сполука №288 6-метиламіно-2-(2-нафтилметил)тіо-4-пиримідин карбонілрил, т пл 169 - 171°C

Коли R<sub>12</sub> та R<sub>13</sub> є різними, сполуки формули I (так само, як ІА та ІВ) добуваються як рацемічна

суміш та включають R і S ізомери, що їх може бути виділено з рацемічної суміші шляхом ВЕРХ, використовуючи колонку з хіральною фазою, таку як Chiralcel OD-H, елюювання відповідною сумішшю розчинників, такою як ізопропанол/гексан(дивись, наприклад, процедуру А) R і S ізомери формули І(коли R<sub>12</sub> та R<sub>13</sub> є різними) можна одержати з відповідного хірального галогеніду(або мезилату) ІІ(дивись схему І) Відповідний хіральний галогенід(або мезилат) ІІ одержують з хірального спирту ІV Відповідний хіральний спирт ІV може бути одержано з відповідного кетону V, використовуючи хіральний відновний агент, такий як (+) або (-)-діізопрокамфелхлорборан або інший хіральний відновний агент, відомий фахівцям у цій галузі Відповідний хіральний спирт ІV також одержують при розділенні рацемічного спирту ІV шляхом ферментативного гідролізу відповідного рацемічного ацетату VI відповідним ферментом, таким як аміноліпаза PS-30 або L1754 тип VII з candidae cylindracea або інших ферментів, відомих фахівцям у цій галузі Відповідний хіральний спирт ІV також одержують при розділенні рацемічного спирту ІV шляхом ферментативної етерифікації(такої як ацетилювання або бутилювання) рацемічного спирту, використовуючи відповідний фермент, такий як ліпаза з підшлункової залози свині, тип ІІ, або інші ферменти, відомі фахівцям у цій галузі

Приклади 289 та 290 (R)-(+)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфурано[2,3 с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин (Сполука №289) та (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфурано[2,3 с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин (Сполука №290)

Спосіб А Сполуку №246 розділяють на (+) та (-) енантіомери, використовуючи ВЕРХ колонку з хіральною фазою, Chiralcel OD-H, елюючи 20% ізопропанол/гексаном, зі швидкістю потоку 0,5мл/хвиль Сполука №289 [α]<sub>D</sub> + 278° (с 0,91, хлороформ), Сполука №290[α]<sub>D</sub> - 276° (с 0,91, хлороформ)

Спосіб В

Частина 1

Розчин рацемічного 5-(1-гідроксиетил)-3-метил-фурано[2,3 с]пиридину(15,3г, 0,0864моль) в 200мл ефіру при кімнатній температурі обробляють 2,2,2-трифторетилбутиратом(58,8г, 0,3458моль, 4,0 еквів) та PPL(ліпаза з підшлункової залози свині, тип ІІ, Sigma Chemical Co, 22,3г), та перемішують протягом 7 днів в закупореній колбі Вміст розбавляють 150мл ефіру плюс 10г целіту, фільтрують через пад з целіту(50г) та ретельно промивають пад ефіром Фільтрат концентрують за пониженого тиску та відкачують протягом ночі при високому вакуумі Хроматографія на 400г силікагелю з набивкою та елюванням сумішшю ацетон-метиленхлорид (1 6), (1 5) та, наприкінці, (1 4), дають 10,8г (50,6%) (R)-(+)-5-(1-бутирилоксиетил)-3-метил-фурано[2,3 с]пиридину (обертання [α]<sub>D</sub> = +76,5°(с = 1,50, CHCl<sub>3</sub>)), 99,9% ст чистоти), <sup>1</sup>H-ЯМР(CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 8,78(с, 1H), 7,50(с, 2H), 6,04(кв, 1H, 6,62Гц), 2,35(т, 2H, J = 7,45Гц), 2,23(с, 3H), 1,72 - 1,57(м, 2H), 1,64(д, 3H, J = 4,65Гц), 0,92(т, 3H, J = 7,42Гц) м д та 7,51г (49,1%) (S)-(-)-5-(1-гідроксиетил)-3-

метилфурано[2,3 с]пиридину (обертання [α]<sub>D</sub> = 38,6°(с = 0,725, CHCl<sub>3</sub>)), 99% ст чистоти, <sup>1</sup>H-

ЯМР(CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 8,69(с, 1H), 7,51(с, 1H), 7,46(с, 1H), 5,00(кв, 1H, J = 6,46Гц), 2,23(с, 3H), 1,55(д, 3H, J = 6,49Гц) м д

Частина 2 (R)-(+)-5-(1-Бутирилоксиетил)-3-метилфурано[2,3 с]пиридин(1,75г, 7,085ммоль) в 100мл метанолу, охолодженого до 0-5°C, обробляють K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1,955г, 14,17ммоль, 2,0 еквів) в 25мл води Баню, що охолоджує, вилучають через 30 хвилин та реакційну суміш залишають перемішуватись при температурі доквилля протягом 4 годин Додання 120мл подрібненого льоду супроводжується подальшим підкислюванням за допомогою 2н NaHSO<sub>4</sub>(14,17мл, 28,34ммоль) до pH 5 Вміст випавають в 125мл насиченого NaHCO<sub>3</sub>, екстрагують три рази етилацетатом, об'єднані органічні екстракти сушать з безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та концентрують у вакуумі Хроматографія, використовуючи 50г силікагелю з набивкою та елюванням сумішшю ацетон-метиленхлорид(1 6), дає 1,12г(89%) (R)-(+)-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфурано[2,3 с]пиридину у вигляді білого твердого продукту(обертання [α]<sub>D</sub> = +42,4°(с = 0,870, CHCl<sub>3</sub>)), <sup>1</sup>H-ЯМР(CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 8,66(с, 1H), 7,47(с, 1H), 7,40(с, 1H), 4,95(кв, 1H, J = 6,45Гц), 3,77(розшир, с, 1H), 2,19(с, 3H), 1,50(д 3H, J = 6,43Гц) м д )

Розчин (R)-(+)-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфурано[2,3 с]пиридину(0,100г, 0,565ммоль) в 2мл сухого тетрагідрофурану обробляють трифенілфосфіном(0,148г, 0,565ммоль, 1,0 еквів), бензойною кислотою(0,069г, 0,565ммоль, 1,0 еквів) Додають краплями діетилазодикарбоксилат(0,098г, 0,656ммоль, 1,0 еквів) протягом 30-секундного періоду Після перемішування протягом 2 годин при кімнатній температурі додають ще по 20% кожного реагенту Ще через 30 хвилин, вміст концентрують за пониженого тиску, розчиняють в етилацетаті, обробляють 600мг силікагелю та повторно концентрують у вакуумі Порошок, що вільно пересипається, вводять в колонку з силікагелем з набивкою та елюванням сумішшю етилацетат-гексан(1 9), одержуючи 136мг(85%) (S)-(+)-5-(1-бензоілоксиетил)-3-метилфурано[2,3 с]пиридину (обертання [α]<sub>D</sub> = +56,8°(с = 1,05, CHCl<sub>3</sub>)), <sup>1</sup>H-ЯМР(CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 8,79(с, 1H), 8,13(с, 1H), 8,11(с, 1H), 7,63 - 7,38(м, 5H), 6,30(кв, 1H, J = 6,59Гц), 2,22(с, 3H), 1,78(д, 3H, J = 6,58Гц) м д

Розчин (S)-(+)-5-(1-бензоілоксиетил)-3-метилфурано[2,3 с]пиридину(0,134г, 0,477ммоль) в 9мл метанолу при 0-5°C обробляють K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0,132г, 0,954ммоль, 2,0 еквів) в 2,2мл води Через 5 хвилин баню, що охолоджує, вилучають, та реакційну суміш перемішують протягом 4 годин Вміст охолоджують на льодяній бані, обробляють 2н NaHSO<sub>4</sub>(0,954мл, 1,91ммоль), виливають в 20мл насиченого NaHCO<sub>3</sub> екстрагують двічі етилацетатом, та об'єднані органічні екстракти сушать з безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрат концентрують у вакуумі та хроматографують на 10г силікагелю з набивкою та елюванням сумішшю ацетон-метиленхлорид(1 6), одержуючи 83мг(99%) (S)-(-)-5-(1-гідроксиетил)-3-метил-фурано[2,3с]-пиридину (обертання [α]<sub>D</sub> = 40,6°(с = 0,675, CHCl<sub>3</sub>))

Частина 3 Оксалілхлорид(1,01мл, 11,5ммоль) розчиняють в 40мл сухого дихлорметану в атмосфері азоту в 100-мл двогорлій круглдонній колбі, висушений в печі Розчин охолоджують до -



60°C, обробляють краплями диметилсульфоксиду (1,63мл, 23ммоль) в 1 х 5мл дихлорметану та перемішують протягом 20 хвилин. Суміш обробляють

7-хлор-2,3-дигідро-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфурано[2,3-с]піридином (2,14г, 10ммоль) в 1 х 5мл дихлорметану, і реакційну суміш перемішують протягом 20 хвилин при -60°C. Реакційну суміш обробляють краплями триетиламіном (7,0мл, 50ммоль), перемішують протягом 20 хвилин при -60°C, потім 1 годину при кімнатній температурі. Суміш розбавляють 125мл етилацетату, промивають 2 х 50мл 1% 5% соляною кислотою/насиченим хлоридом натрію, та органічні шари сушать над безводним сульфатом магнію. Органічні шари концентрують у вакуумі до темно-жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 75г силікагелю (280 - 400 меш), елюючи 12% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 41 - 72 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,80г (85%) 5-ацетил-7-хлор-2,3-дигідро-3-метилфурано[2,3-с]піридину у вигляді білого твердого продукту.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  1,38 (д, J = 7Гц, 3), 2,65 (с, 3), 3,70 (м, 10), 4,31 (дд, J = 7,5, 9Гц, 1), 4,91 (т, J = 9,2Гц, 1), 7,88 (с, 1) м д.

5-Ацетил-7-хлор-2,3-дигідро-3-метилфурано[2,3-с]піридин (1,8г, 8,5ммоль) розчиняють в 15мл сухого тетрагідрофурану в атмосфері азоту в 100-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до -30°C, та отриману суспензію обробляють поволі краплями (-)-діізопіно-камфеїлборанхлоридом (5,9г, 18,3ммоль) в 1 х 16мл сухого тетрагідрофурану. Реакційну суміш розмішують на бані з льоду/ацетону (-18°C) та залишають перемішуватись протягом ночі, аж доки баня, що охолоджує, не нагріється до кімнатної температури та ацетон не випариться. Реакційну суміш повторно охолоджують до -18°C, обробляють краплями розчином, що містить 15мл насиченого бікарбонату натрію та 4,5мл 30% перекису водню, і суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш розбавляють 120мл етилацетату, шари розділяють, та органічний шар промивають 2 х 50мл насиченого бікарбонату натрію, 1 х 50мл води та 1 х 50мл насиченого хлориду натрію. Органічні шари сушать над безводним карбонатом калію/безводним сульфатом магнію 1 та концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 125г силікагелю (230 - 400 меш), елюючи 1л 20% етилацетат/гексану, потім 1л 33% етилацетат/гексану, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 47 - 77 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,73г (95%) (5)-7-хлор-2,3-дигідро-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфурано[2,3-с]піридину у вигляді білого масла.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  1,36 (м, 3), 1,47 (д, J = 6,4Гц, 3), 2,86 (розшир, с, 1), 3,65 (м, 1), 4,22 (т, J = 8,0Гц, 1), 4,82 (м, 2), 7,09 (м, 1) м д.

7-Хлор-2,3-дигідро-5-(1-(S)-гідроксиетил)-3-метилфурано[2,3-с]піридин (1,61г, 7,5ммоль) розчиняють в 25мл абсолютного етанолу, що містить 20% гідроксиду паладію на вугіллі (400мг), в 250-мл посудині PARR, струшуючи.

Реакційну суміш гідрогенують при 25фунт/кв дюйм (1785г/кв см) протягом 4 годин, фільтрують крізь целіт, та відфільтровану лепешку ретельно

промивають абсолютним етанолом. Фільтрат концентрують у вакуумі до білої пасту, яку розподіляють між 1 х 50мл насиченого бікарбонату натрію та 4 х 20мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над безводним карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 1,24г (92%) (S)-2,3-дигідро-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфурано[2,3-с]піридину у вигляді білого масла.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  1,31 (м, 3), 1,44 (д, J = 6,4Гц, 3), 3,54 (м, 1), 4,09 (т, J = 8,4Гц, 1), 4,28 (розшир, с, 1), 4,70 (т, J = 8,8Гц, 1), 4,81 (кв, J = 6,3, 12,8Гц, 1), 7,11 (с, 1), 7,97 (с, 1) м д.

(S)-2,3-Дигідро-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфурано[2,3-с]піридин (1,2г, 6,7ммоль) розчиняють в 7мл піридину в атмосфері азоту в 25-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин обробляють оцтовим ангідридом (1,4мл, 14,7ммоль) та перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Леткі продукти вилучають у потоці азоту, та залишок розподіляють між 1 х 40мл етилацетату та 1 х 40мл насиченого бікарбонату натрію. Органічні шари сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують у вакуумі, одержуючи 1,43г (96%) (S)-5-(1-ацетоксиетил)-2,3-дигідро-3-метилфурано[2,3-с]піридину у вигляді білого масла.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  1,35 (м, 3), 1,56 (м, 3), 2,08 (м, 3), 3,54 (м, 1), 4,12 (т, J = 8,2Гц, 1), 4,73 (т, J = 9Гц, 1), 5,88 (кв, J = 6,6, 13,2Гц, 1), 7,16 (м, 1), 8,10 (с, 1) м д.

(S)-2,3-Дигідро-5-(1-ацетоксиетил)-3-метилфурано[2,3-с]піридин (1,4г, 6,3ммоль) об'єднують з 2,3,4,5-тетрахлорбензохіноном (1,7г, 6,8ммоль) в 25мл діоксану в атмосфері азоту в 100-мл одnogорлій круглодонній колбі. Реакційну суміш нагрівають із зворотним хоподильником протягом 28 годин, охолоджують до кімнатної температури, та об'єм діоксану вилучають у вакуумі. Гідрохінон вилучають шляхом фільтрування, та відфільтровану лепешку промивають 1% етилацетат/діетиловим ефіром, і фільтрат концентрують до коричневого масла. Сирий продукт розчиняють в 25мл метанолу в 100-мл одnogорлій круглодонній колбі, та розчин обробляють 2н гідроксидом натрію (10мл, 20ммоль). Суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі, метанол вилучають у вакуумі, та залишок розподіляють між 1 х 50мл насиченого бікарбонату натрію та 4 х 20мл дихлорметану. Органічні шари сушать над безводним карбонатом калію та концентрують у вакуумі до жовтуватого-коричневого твердого продукту. Сирий продукт хроматографують на 50г силікагелю (230 - 400 меш), елюючи 32% етилацетат/гексаном, потім 40% етилацетат/гексаном, збираючи 125-мл-ві фракції. Фракції 6 - 12 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,01г (90%) (5)-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфурано[2,3-с]піридину у вигляді білого твердого продукту. Аліквоту перетворюють на відповідний ацетат, що має 92% ст. чистоти відповідно до ВЕРХ з хіральною фазою.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  1,57 (д, J = 6,5Гц, 3), 2,26 (д, J = 1,3Гц, 3), 4,04 (розшир, с, 1), 5,05 (кв, J = 6,5, 13Гц, 1), 7,50 (с, 1), 5,58 (д, J = 1,2Гц, 1), 8,74 (д, J = 0,6Гц, 1) м д.

Частина 4. Розчин (S)-(-)-5-(1-гідроксиетил)-3-метилфурано[2,3-с]піридину (0,0691г, 0,390ммоль, Спосіб В, Частина 1) в чотирьоххлористому вугле-

ці(0,601г, 3,90ммоль, 10еквів) при 0 - 5°C обробляють хлорформом(0,150мл) та трифенілфосфіном(0,205г, 0,781ммоль, 2,0еквів), і реакційну суміш перемішують протягом 20хв. Баню, що охолоджує, вилучають та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Вміст виливають в 25мл води, екстрагують два рази сумішшю етилацетат-гексан (1/1), об'єднані органічні екстракти сушать з безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують за пониженого тиску. Перетирання залишку чотири рази із сумішшю етилацетат-гексан (1/6), потім хроматографування на 15г силікагелю з набивкою та елююванням сумішшю ацетон-метиленхлорид-гексан (0,5/2/7,5) дає 57,4мг (75%) (R)-(+)-5-(1-хлоретил)-3-метилфурано[2,3-с]пиридину (Оптичне обертання  $[\alpha]_D = +68,4^\circ$  ( $c=1,53$ ,  $\text{CHCl}_3$ ))

Суспензію піридину натрію, що її перемішують за допомогою магнітної мішалки(1,25г, 0,0522ммоль, 2,10еквів, 60% масляна дисперсія) в 80мл диметилформаміду при 16°C обробляють мезилатною сіллю 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину(6,71г, 0,0261ммоль, 1,05еквів), та реакційну суміш перемішують протягом 15хв. Баню, що охолоджує, вилучають та вміст перемішують при температурі доквіля протягом 1,5години. Додають за один раз (R)-(+)-5-(1-хлоретил)-3-метилфурано[2,3-с]пиридину(4,86г, 0,0249 ммоль, 1,0 еквів) в 15мл диметилформаміду з прополіскуванням 10мл та 2мл того самого розчинника. Реакційні суміші дають перемішуватись при кімнатній температурі протягом 5 днів. Вміст виливають в льодяну воду, екстрагують два рази ефіром, об'єднані органічні екстракти сушать з безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  та концентрують за пониженого тиску. Хроматографія на 350г силікагелю з набивкою та елююванням сумішшю етилацетат-гексан (2/3), потім (1/1), дає 6,55г (82%) (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфурано[2,3-с]пиридин-5-іл)-етилтіо)пиримідину. Фільтрат, отриманий після двох кристалізацій з суміші метил-трет-бутиловий ефір-метиленхлорид-етилацетат концентрують у вакуумі, одержуючи 4,83г (61%) (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфурано[2,3-с]пиридин-5-іл)-етилтіо)пиримідину (Температура плавлення 156 - 157°C, Оптичне обертання  $[\alpha]_D = -270,3^\circ$  ( $c = 0,620$ ,  $\text{CHCl}_3$ ))

Сполука №291 R-(+)-4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-етил-2-пиридил)етил)тіопіримідин

Сполука №292 (-)-4-Аміно-6-хлор-2-(1-(4-етил-2-пиридил)етил)тіопіримідин

Процедура А. Сполуку №216 розділяють на (+) та (-) енантіомери, використовуючи ВЕРХ колонку з хіральною фазою, Chiralcel OD-H, елюючи 20% ізопропанол/гексан + 0,05% оцтова кислота, зі швидкістю потоку 0,5мл/хвилина,  $[\alpha]_D +276,4^\circ$  ( $c=1,21$ , хлороформ),  $[\alpha]_D -288,6^\circ$  ( $c=1,28$ , хлороформ)

Процедура В. Розчин рацемічного 2-(1-гідроксиетил)-4-етилпиридину(1,0г, 6,62ммоль) в 10мл ефіру при кімнатній температурі обробляють 2,2,2-трифтоетилбутиратом(1,0мл, 6,62ммоль) та 1,0г ліпази з підшпунковою залози свині, тип II, та перемішують в атмосфері азоту протягом 3 днів. До суміші додають целіт та за 15хв. реакційну суміш фільтрують крізь целіт, промивають ефіром та концентрують, одержуючи 1,38г продукту. Про-

дукт хроматографують на 70г силікагелю, елюючи сумішшю ацетон/метиленхлорид (1/9), одержуючи 0,456г (+)-1-(4-етилпиридин-2-іл)етилбутирату,  $[\alpha]_D +84,0^\circ$  ( $c=1,325$ , хлороформ) (99% ст. чистоти)

Розчин (+)-1-(4-етилпиридин-2-іл)етилбутирату(0,059г, 0,27ммоль) в 6мл метанолу обробляють 0,0737г(0,534ммоль) карбонату калію в 2мл води при 0°C. Через 30 хвилин суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. До суміші додають 57мг хлориду амонію в 4мл води разом з кількістю 2н гідросульфату калію, достатньою для доведення рН розчину до 7, суміш екстрагують двічі етилацетатом після того як виливають її в 20мл насиченого соляного розчину та 10мл води. Об'єднані органічні шари сушать над сульфатом натрію та концентрують. Продукт хроматографують на 10г силікагелю, елюючи (1/5) ацетон/метиленхлорид, одержуючи 30,5мг (76%) R-(+)-2-(1-гідроксиетил)-4-етилпиридину,  $[\alpha]_D = +33,0^\circ$  ( $c=1,525$ , хлороформ)

Перетворення R-(+)-2-(1-гідроксиетил)-4-етилпиридин на Сполуку № 291 ( $[\alpha]_D = +273,7^\circ$ ) виконують так, як описано для Сполуки №216

Приклад 293 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-трифторметил)фурано[2,3-с]пиридин-5-іл)етилтіо)пиримідин (Сполука №293)

2-Хлор-3-гідрокси-6-(1-гідроксиетил)пиридин (7,19г, 41,4ммоль) розчиняють в 80мл води, що містить карбонат калію(17,2г, 124ммоль) в 200-мл односторонній круглдонній колбі. Розчин обробляють йодом(31,5г, 124ммоль) та перемішують протягом 6 годин при кімнатній температурі. Суміш гасять насиченим трифторсульфатом натрію, та встановлюють рН 2 за допомогою 12н соляної кислоти. Осад збирають, промивають водою та сушать. Жовтий твердий продукт далі промивають діетиловим ефіром, одержуючи 4,68г (38%) 6-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-4-йодпиридину у вигляді блідо жовтуватого-коричневого твердого продукту (Температура плавлення 223 - 224°C)

6-Ацетил-2-хлор-3-гідрокси-4-йодпиридин(6,12г, 20,6ммоль) об'єднують з триметилсилілацетиленом (3,5мл, 24,7ммоль), біс(трифенілфосфін)паладійдихлоридом(730мг, 10ммоль) та йодидом міді(99мг, 0,52ммоль) в 37мл суміші 2/1 хлороформ/тетрагідрофуран в атмосфері азоту в 100-мл односторонній круглдонній колбі. Суспензію обробляють триетиламіном(6мл, 43ммоль) та реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш розбавляють 150мл етилацетату та промивають 2 x 50мл 5% соляною кислотою. Органічні шари сушать над безводним сульфатом магнію, обробляють 10г силікагелю(230 - 400меш), та концентрують досуха. Шар хроматографують на 200г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном + 0,1% оцтовою кислотою, збираючи 50-мл-ві фракції. Фракції 10 - 18 об'єднують та концентрують, одержуючи 4,88г (88%) 6-ацетил-2-хлор-3-гідрокси-4-(2-триметилсилілетиніл)пиридину у вигляді блідо жовтуватого-коричневого твердого продукту.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{DMCO}$ )  $\delta$  0,26 (с, 9), 2,51 (с, 3), 7,78 (с, 1) м.д.

6-Ацетил-2-хлор-3-гідрокси-4-(2-триметилсилілетиніл)пиридин(4,8г, 18,2ммоль) розчиняють в 50мл сухого тетрагідрофурану в ат-

мосфері азоту в 100-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють трифторацетатом ртуті (8,54г, 20,0ммоль), та перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляють 40мл насиченого хлориду натрію, та суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Встановлюють рН 8 за допомогою 2н гідроксиду натрію та суміш розбавляють 150мл етилацетату. Водний шар промивають 50мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують у вакуумі до жовтого твердого продукту. Сирий продукт розчиняють в ацетоні та адсорбують на 20г силікагелю (230 - 400меш) шляхом концентрації досуха. Шар хроматографують на 200г силікагелю (230 - 400меш), елюючи 2л 30% етилацетат/гексану, потім 2л 50% етилацетат/гексану, збираючи 50-мл-ві фракції. Фракції 8 - 48 об'єднують та концентрують, одержуючи жовтий твердий продукт, який промивають 100мл 25% діетилового ефіру/гексану, одержуючи 8,47г (93%) 5-ацетил-7-хлор-3-хлорртуть-2-

триметилсилілфуро[2,3с]піридину у вигляді не зовсім білого твердого продукту.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{d}_6\text{DMCO}$ )  $\delta$  0,42 (с, 9), 2,65 (с, 3), 8,80 (с, 1) м д

5-Ацетил-7-хлор-3-хлорртуть-2-триметилсилілфуро[2,3с]піридин (7,0г, 14ммоль) суспендують в 190мл суміші 1:1 вода/ацетонтрил в атмосфері азоту в 500-мл одnogорлій круглодонній колбі. Суспензію обробляють краплями 60мл води, що містить йодид калію (5,1г, 30,8ммоль) та йод (3,91г, 15,4ммоль), і реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Суміш розбавляють 95мл води та охолоджують до -15°C протягом 1 години. Осад збирають, промивають водою та сушать у вакуумі, одержуючи 5,38г (98%) 5-ацетил-7-хлор-3-йод-2-триметилсилілфуро[2,3с]піридину у вигляді жовтувато-коричневого твердого продукту (Температура плавлення 92 - 93°C)

5-Ацетил-7-хлор-3-йод-2-триметилсилілфуро[2,3с]піридин (1,51г, 3,8ммоль) розчиняють в 15мл метанолу в атмосфері азоту в 100-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C (суспензія), обробляють борпідридом натрію (135мг, 3,6ммоль) та перемішують протягом 20 хвилин при 0°C, потім 30хв при кімнатній температурі. Суміш розбавляють 15мл метанолу, потім 15мл насиченого бікарбонату натрію, та суспензію перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі. Метанол випускають у вакуумі, суспензію, що залишилася, розбавляють 15мл води, і осад збирають. Відфільтровану лепешку промивають водою та сушать, одержуючи 1,16г (92%) 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-йод-

фуро[2,3с]піридину у вигляді блідо-сірого твердого продукту.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMS)  $\delta$  1,58 (д J=6,6Гц, 3), 5,01 (кв, J=6,6, 13,2Гц, 1), 7,38 (с, 1), 7,84 (с, 1) м д

7-Хлор-3-йод-5-(1-гідроксиетил)-фуро[2,3с]піридин (4,2г, 13ммоль) розчиняють в 20мл піридину в атмосфері азоту в 200-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин обробляють з оцтовим ангідридом (7мл, 62ммоль) та реакційну суміш перемішують 4 години при кімнатній темпе-

ратурі. Леткі продукти випускають у вакуумі (толуол, 100мл, азеотроп), та залишок розподіляють між 1 x 100мл насиченого бікарбонату натрію та 3 x 40мл етилацетату. Об'єднані органічні шари сушать над безводним карбонатом калію/сульфатом магнію, одержуючи 4,74г (кіп'як) 5-(1-ацетоксиетил)-7-хлор-3-йод-фуро[2,3с]піридину у вигляді не зовсім білого твердого продукту (Температура плавлення 102 - 104°C)

5-(1-Ацетоксиетил)-7-хлор-3-йодфуро[2,3с]піридин (4,37г, 12ммоль) об'єднують з йодидом міді (3,41г, 18ммоль), висушеним розпиленням фторидом калію (834мг, 14,4ммоль) та триетилсилілтрифторметаном (2,65мл, 14,4ммоль) в 35мл диметилформаміду в атмосфері азоту в трубці з кришкою, яка загвинчується. Реакційну суміш нагрівають до 85°C протягом 5,5 годин, охолоджують та розбавляють 500мл етилацетату. Суміш промивають 3 x 200мл 50% насиченого хлориду натрію, 1 x 100мл 50% насиченого динатрій EDTA та 1 x 100мл насиченого хлориду натрію. Органічні шари сушать над безводним карбонатом калію та концентрують у вакуумі до темного масла. Сирий продукт хроматографують на 300г силікагелю (230 - 400меш), елюючи 10% етилацетат/гексаном, збираючи 50-мл-ві фракції. Фракції 17 - 23 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,7г (46%) 5-(1-ацетоксиетил)-7-хлор-3-трифторметилфуро[2,3с]піридину у вигляді не зовсім білого твердого продукту (Температура плавлення 98 - 99°C)

5-(1-Ацетоксиетил)-7-хлор-3-трифторметилфуро[2,3с]піридин (1,21г, 3,9ммоль) розчиняють в 40мл дихлорметану в атмосфері азоту в 250-мл трьохгорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до -78°C, обробляють краплями з дізобутилалюміній пдрид (9,8мл, 9,8ммоль), та реакційну суміш перемішують протягом 1 години при -78°C. Суміш обережно гасять 60мл 0,5 М натрій калій тартратом при -78°C та енергійно перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Шари розділяють, та водний шар екстрагують 3 x 20мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над безводним карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 1,04г білого твердого продукту. Сирий продукт хроматографують на 50г силікагелю (230 - 400меш), елюючи сумішшю 20% етилацетат/гексан, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 20 - 32 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,0г (96%) 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-трифторметилфуро[2,3с]піридину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 90 - 91°C)

7-Хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-трифторметилфуро[2,3с]піридин (282мг, 1,1ммоль) розчиняють в 5мл дихлорметану в атмосфері азоту в 25-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тіонілхлоридом (116мкл, 1,6ммоль), та реакційну суміш перемішують протягом 20хв при 0°C, потім 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш додають до 10мл насиченого бікарбонату натрію, та водний шар промивають 3 x 10мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над безводним карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 1,0г (96%) 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-трифторметилфуро[2,3с]піридину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 90 - 91°C)

ржуючи 280мг (93%) 7-хлор-5-(1-хлоретил)-3-трифторметилфуоро[2,3с]пиридину у вигляді блідо-жовтого масла  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  1,93 (д, J=6,6Гц, 3), 5,23 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 7,77 (с, 1), 8,17 (м, 1) м д

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину(300мг, 1,1ммоль) розчиняють в 4мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють гідридом натрію(102мг, 2,6ммоль), та суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі

5-(1-Хлоретил)-7-хлор-3-трифторметилфуоро[2,3с]пиридин(300мг, 1,1ммоль) в 2 x 1мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші, та суміш перемішують протягом 24 годин. Реакційну суміш розбавляють 70мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію, потім 1 x 25мл насиченого хлориду натрію, та органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтої пасти. Сирий продукт хроматографують на 30г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 20% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 21 - 36 об'єднують та концентрують, одержуючи 299мг не зовсім білого твердого продукту. Промивання 10% діетиловим ефіром/гексаном дає 284мг (66%)

4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-трифторметил)фуоро[2,3с]пиридин-5-іл)етилтію)пиримідину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 169 - 170°C)

Приклад 294 4-Аміно-6-хлор-2-(1-(3-трифторметил)-фуоро[2,3с]пиридин-5-іл)етилтію)пиримідин, (Сполука №294)

7-Хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-трифторметилфуоро[2,3с]пиридин(647мг, 2,4ммоль) об'єднують з 20% гідроксидом паладію на вугіллі(647мг) в 20мл абсолютного етанолу в 100-мл одnogорлій круглодонній колбі. Суспензію обробляють 1,4-циклогексادیеном(2,3мл, 24,4ммоль) та нагрівають із зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш фільтрують кризь целп, та лепешку промивають етанолом. Фільтрат концентрують у вакуумі до оранжевої пасти. Сирий продукт розподіляють між 1 x 25мл насиченого бікарбонату натрію та 4 x 20мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до блідо-янтарного масла. Сирий продукт хроматографують на 30г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 35% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 8 - 11 об'єднують та концентрують, одержуючи 188мг (29%) добутого

7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-3-трифторметилфуоро[2,3с]пиридину у вигляді білого твердого продукту. Фракції 17 - 28 об'єднують та концентрують, одержуючи 339мг (60%) 5-(1-гідроксиетил)-3-трифторметилфуоро[2,3с]пиридину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 88 - 90°C)

5-(1-Гідроксиетил)-3-трифторметилфуоро[2,3с]пиридин(324мг, 1,4ммоль) розчиняють в 10мл дихлорметану в атмосфері азоту в 50-мл одnogорлій круглодонній колбі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють тіонілхлоридом(153мкл, 2,1ммоль), та реакційну суміш пе-

ремішують протягом 20хвип при 0°C, потім 2 години при кімнатній температурі. Реакційну суміш додають до 20мл насиченого бікарбонату натрію, та водний шар промивають 3 x 10мл дихлорметану. Об'єднані органічні шари сушать над безводним карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 327мг (94%) 5-(1-хлоретил)-3-трифторметилфуоро[2,3с]пиридину у вигляді блідо-жовтого масла  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , TMC)  $\delta$  1,95 (д, J=6, 5Гц, 3), 5,30 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 7,81 (с, 1), 8,13 (м, 1), 8,93 (м, 1) м д

Мезилатну сіль 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину(346мг, 1,3ммоль) розчиняють в 4мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Розчин охолоджують до 0°C, обробляють гідридом натрію(118мг, 2,9ммоль), та суміш перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі

5-(1-Хлоретил)-3-трифторметилфуоро[2,3с]пиридин(305мг, 1,2ммоль) в 2 x 1мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші, та суміш перемішують протягом 72 годин. Реакційну суміш розбавляють 70мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію, потім 1 x 25мл насиченого хлориду натрію, та органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 30г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 30% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 22 - 42 об'єднують та концентрують, одержуючи 325мг жовтої піни. Кристалізація з 10% діетилового ефіру/гексану дає 253мг (56%) 4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-трифторметил)-фуоро[2,3с]пиридин-5-іл)етилтію)пиримідину у вигляді не зовсім білого твердого продукту (Температура плавлення 91 - 93°C)

Приклад 295 4-Аміно-2-(1-(7-хлор-3-метилфуоро[2,3с]-пиридин-5-іл)-етилтію)-6-трифторметилпиримідин, (Сполука №295)

Мезилатну сіль 4-аміно-2-меркапто-6-трифторметилпиримідину(1,12г, 3,85ммоль) суспендують в 12мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 100мл одnogорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Суспензію охолоджують до 0°C, обробляють гідридом натрію(331мг, 8,3ммоль), та суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі. 7-Хлор-5-(1-хлоретил)-3-метилфуоро[2,3с]пиридин(805мг, 3,5ммоль) в 2 x 3мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші, та суміш перемішують 48 годин. Реакційну суміш розбавляють 120мл етилацетату, промивають 4 x 50мл 50% насиченого хлориду натрію, потім 1 x 25мл насиченого хлориду натрію, та органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до блідо-жовтого твердого продукту. Сирий продукт хроматографують на 100г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 25% етилацетат/гексаном, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 21 - 45 об'єднують та концентрують, одержуючи 1,09г білого твердого продукту, який промивають 10мл 20% діетилового ефіру/гексану, одержуючи 997мг

4-аміно-2-(1-(7-хлор-3-метилфуоро[2,3с]пиридин-5-іл)етилтію)-6-

трифторметилпіримідину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 172 - 173°C)

Приклад 296 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-метилфуоро[2,3с]придин-5-іл)етилтіо)-піримідин, (Сполука №296)

Мезилатну сіль 4-аміно-6-трифторметил-2-меркаптопіримідину(561мг, 1,93ммоль) суспендують в 6мл сухого диметилформаміду в атмосфері азоту в 50-мл двогорлій круглодонній колбі, висушений в печі. Суспензію охолоджують до 0°C, обробляють пдридидом натрію(162мг, 4,04ммоль), та суміш перемішують 1 годину при кімнатній температурі

5-(1-Хлоретил)-3-метилфуоро[2,3с]пириндин(350мг, 1,75ммоль) в 2 x 2мл сухого диметилформаміду додають краплями до реакційної суміші та суміш перемішують 24 години. Реакційну суміш розбавляють 75мл етилацетату, промивають 4 x 25мл 50% насиченого хлориду натрію, потім 1 x 25мл насиченого хлориду натрію, та органічні шари сушать над безводним карбонатом калію. Висушені органічні шари концентрують у вакуумі до жовтого масла. Сирий продукт хроматографують на 50г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 35% етилацетат/гексаном, збираючи 9-мл-ві фракції. Фракції 40 - 80 об'єднують та концентрують, одержуючи 290мг (79%) 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-метилфуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)піримідину у вигляді не зовсім білого твердого продукту (Температура плавлення 198 - 200°C)

Приклади 297 то 298 (S)-(-)-4-Аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-метилфуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)-піримідин (Сполука №297) та (R)-(+)-4-Аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-метилфуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)-піримідин, (Сполука №298)

Спосіб А Зразок 4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-метилфуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)-піримідину (Сполука №296, 1,20г) виділяють, використовуючи ВЕРХ з хіральною фазою(Chiralcel OD-H, 46 x 25см, 0,5мл/хвил, 20% ізопропанол/гексан), одержуючи(475,5мг) (S)-(-)-4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-метилфуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)-піримідину(13,6хвил) та 478,2мг (R)-(+)-4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-метилфуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)-піримідину(21,1хвил) (S)-(-)-4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-метилфуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)піримідин розчиняють в суміші розчинників ацетон-метиленхлорид-метанол, обробляють 2,3г силікагелю та концентрують за пониженого тиску. Сипкий порошок вводять в колонку з набивкою 25г силікагелю та елюванням сумішшю ацетон-метиленхлорид-метанол (5:93:2), одержують 376мг чистого продукту (R)-(+)-4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-метилфуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)піримідин хроматографують так само, одержуючи 352мг чистого енантіомеру Сполука №297, температура плавлення 179 - 181 °C, оптичне обертання  $[\alpha]_D^{25} = -132,5^\circ$  ( $c=0,495$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), > 99% ст чистоти Сполука №298, температура плавлення 179 - 181 °C, оптичне обертання  $[\alpha]_D^{25} = +129,8^\circ$  ( $c=0,645$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% ст чистоти

Спосіб В Суспензію гідриду натрію, що її перемішують магнітною мішалкою(2,55г, 63,5ммоль, 60% масляна дисперсія) в 110мл диметилформаміду, охолоджують до 0°C, обробляють мезилатною сілью 4-аміно-6-трифторметил-2-

меркаптопіримідину(6,86г, 30,4ммоль) та реакційну суміш перемішують протягом 1 години при температурі доквілля. Додають (R)-(+)-5-(1-хлоретил)-3-метилфуоро[2,3с]пириндин(5,4г, 27,6ммоль) в 2 x 10мл диметилформаміду та реакційну суміш залишають перемішуватись при кімнатній температурі протягом 3,5 днів. Вміст виливають в 800мл води з льодом, екстрагують 4 x 100мл етилацетату. Об'єднані органічні екстракти промивають 4 x 100мл 50% насиченого NaCl, сушать над сумішшю 1:1 карбонат калію/безводний  $\text{MgSO}_4$  та концентрують за пониженого тиску. Хроматографія на 300г силікагелю з набивкою та елюванням 38% сумішшю етилацетат-гексан дає 9,3г (95%, 94% ст чистоти) (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)-

піримідину. Перекристалізація твердого продукту з етилацетату дає 6,5г(66%, 97% ст чистоти) (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)-піримідину (Температура плавлення 180,5 - 181,5°C, оптичне обертання  $[\alpha]_D^{25} = -131,6^\circ$  ( $c=0,525$ г  $\text{CHCl}_3$ ))

Приклади 299 та 300 (S)-(-)-4-Аміно-6-хлор-2-(1-(фуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)піримідин, (Сполука №299) та (R)-(+)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(фуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)-піримідин, (Сполука №300)

Спосіб А 200мг зразка 4-аміно-6-хлор-2-(1-(фуоро[2,3с]пириндин-5-іл)етилтіо)-піримідину (Сполука №238, рацемат) виділяють, використовуючи колонку Chiralcel OD-H, елюючи 20% ізопропанол/гексаном зі швидкістю потоку 0,5мл/хвил. Дві порції продукту виділяють з часами утримання 15,6 хвилин (Сполука №299, 74мг) та 26,1хвил (Сполука № 300, 97мг)

Фракції з колонки хроматографують незалежно одна від одної на 10г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 45% сумішшю етилацетат/гексан, збираючи 5мл-ві фракції. Кристалізація з гексан/діетилового ефіру дає або 55мг (Сполука №299, температура плавлення 144 - 145°C, обертання  $[\alpha]_D^{25} = -301,8^\circ$ ), або 59мг (Сполука №300, температура плавлення 144 - 145°C, обертання  $[\alpha]_D^{25} = +299,6^\circ$ ) енантіомерів у вигляді твердих продуктів

Спосіб В 7-хлор-5-(1-гідроксиетил)-фуоро[2,3с]пириндин(3,95г, 20ммоль) розчиняють в 110мл метанолу, що містить 20% гідроксиду палладію на вугіллі(1г), в 200-мл односторонній колбі в атмосфері азоту. Суспензію обробляють циклогексеном(19,8мл, 200ммоль), потім гідроксидом натрію(15мл, 30ммоль) та реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 3,5 годин. Суміш охолоджують, фільтрують крізь целіт та відфільтровану лешешку ретельно промивають свіжим метанолом. Фільтрат концентрують у вакуумі до жовтої пасти. Залишок розподіляють між 1 x 50мл води та 4 x 25мл дихлорметану, органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі до білого масла(3,16г). Сирий продукт хроматографують на 125г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 60% етилацетат/гексаном, збираючи 22-мл-ві фракції. Фракції 32 - 72 об'єднують та концентрують, одержуючи 2,52г (77%) зазначеної в заголовку сполуки 5-(1-гідроксиетил)фуоро[2,3с]пириндину у вигляді білого

масла <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,55 (д, J=6,5Гц, 3), 4,19 (розшир, с, 1), 5,01 (кв, J=6,5, 13Гц, 1), 6,78 (д, J=2Гц, 1), 7,58 (с, 1), 7,76 (д, J=2Гц, 1), 8,76 (с, 1) м д

Частина 1 5-(1-гідроксиетил)-фууро[2,3с]пиридин(11,3г, 69,4ммоль) об'єднують з ліпазою з підшлункової залози свині, тип (II) (16,5г), та 2,2,2-трифторетилбутиратом(41,8мл, 227ммоль) в 226мл діетилового ефіру в атмосфері азоту в 500-мл одnogорлїй круглодонній колбі Реакційну суміш перемішують 9 днів при кімнатній температурі, фільтрують до вилучення ферменту та відфільтровану лепешку ретельно промивають діетиловим ефіром Фільтрат концентрують у вакуумі до білого масла Залишок азеотропно відганяють з 3 x 200мл толуолу та відкачують при високому вакуумі при 40°C протягом 3 годин Сирий продукт хроматографують на 300г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 60% етилацетат/гексаном, збираючи 50-мл-ві фракції Фракції 10 - 18 об'єднують та концентрують, одержуючи 7,53г (46,5%) (R)-(+)-5-(1-бутирилокси)-фууро[2,3с]пиридину (<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 0,94 (т, J=7,4Гц, 3), 1,61 - 1,74 (м, 5), 2,36 (м, 2), 6,04 (кв, J=6,6 Гц, 13,2Гц, 1), 8,79 (м, 1), 7,59 (с, 1), 7,75 (д, J=2,1Гц, 1), 8,85 (с, 1) м д, обертання (с=1) [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +84,0°, 99% ст чистоти) у вигляді білого масла Фракції 27 - 63 об'єднують та концентрують, одержуючи 5,03г, (44,5%) (S)-(-)-5-(1-гідроксиетил)-фууро[2,3с]пиридину (Температура плавлення 59 - 61°C, обертання (с=1) [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>= -35,8°) у вигляді не зовсім білого твердого продукту

Частина 2 (R)-(+)-5-(1-бутирилокси)-фууро[2,3с]пиридин(7,5г, 32,2ммоль) розчиняють в 88мл метанолу в атмосфері азоту в 200-мл одnogорлїй круглодонній колбі Розчин обробляють 2н гідроксидом натрію(35,4мл, 70,8ммоль), реакційну суміш перемішують протягом 1 години, та леткі продукти вилучають у вакуумі Залишок розподіляють між 1 x 25 дихлорметану та 1 x 100мл води Нерозчинний продукт вилучають шляхом фільтрування кризь целіт Шари розділяють та водний шар додатково екстрагують 3 x 25мл дихлорметану Об'єднані органічні шари сушать над карбонатом калію та концентрують у вакуумі, одержуючи 4,68г (89%) зазначеної в заголовку сполуки (R)-(+)-5-(1-гідроксиетил)-фууро[2,3с]пиридину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 60 - 61°C, обертання (с=1) [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+37,0°)

(R)-(+)-5-(1-Гідроксиетил)-фууро[2,3с]пиридин(6,87г, 25,7ммоль) об'єднують з бензойною кислотою(3,86г, 31,6ммоль), та трифенілфосфіном(8,29г, 31,6ммоль) в 125мл сухого тетрагідрофурану в атмосфері азоту в 200-мл одnogорлїй круглодонній колбі Розчин обробляють краплями з діетилазидодикарбоксилатом (помірна швидкість додання, припускається деяка екзотерма), та реакційну суміш перемішують протягом 1,5 години при кімнатній температурі Леткі продукти вилучають у вакуумі та масляний залишок розбавляють послідовно рівними об'ємами діетилового ефіру та гексану, і білий твердий продукт збирають шляхом фільтрування Фільтрат концентрують у вакуумі до янтарного масла Сирий продукт хроматографують на 250г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 20% етилацетат/гексаном, збираючи 22-

мл-ві фракції Фракції 48-95 об'єднують та концентрують, одержуючи 6,87г (90%) зазначеної в заголовку сполуки (S)-(+)-5-(1-бензоілоксиетил)-фууро[2,3с]пиридину у вигляді білого масла(обертання [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+52,7°), <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, TMC) δ 1,79 (д, J=6,7Гц, 3), 6,32 (кв, J=6,7, 13,4Гц, 1), 6,80 (м, 1), 7,41 - 7,48 (м, 2), 7,52 - 7,60 (м, 1), 7,71 (с, 1), 7,76 (д, J=2,1Гц, 1), 8,12 (м, 2), 8,95 (с, 1) м д

Частина 3 (S)-(+)-5-(1-бензоілоксиетил)-фууро[2,3с]пиридин(6,87г, 25,7ммоль) розчиняють в 88мл метанолу в атмосфері азоту в 200-мл одnogорлїй круглодонній колбі Розчин обробляють 2н гідроксидом натрію(28,3мл, 56,6ммоль), реакційну суміш перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі, та леткі продукти вилучають у вакуумі Залишок розподіляють між 1 x 50мл води та 4 x 25мл дихлорметану Органічні шари сушать над безводним карбонатом калію та концентрують у вакуумі до янтарного масла Сирий продукт хроматографують на 150г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 65% етилацетат/гексаном, збираючи 22-мл-ві фракції Фракції 25 - 70 об'єднують та концентрують, одержуючи 3,96г (94%) зазначеної в заголовку сполуки (S)-(-)-5-(1-гідроксиетил)-фууро[2,3с]пиридину у вигляді білого твердого продукту (Температура плавлення 60 - 61°C, обертання [α]<sub>D</sub><sup>25</sup>= -35,3°)

(S)-(-)-5-(1-гідроксиетил)-фууро[2,3с]пиридин(9,0г, 55,2ммоль) розчиняють в 35мл хлорформу в атмосфері азоту в 200-мл одnogорлїй круглодонній колбі Розчин обробляють трифенілфосфіном(28,9г, 110,3ммоль), потім чотирьоххлористим вуглецем(106мл, 1,10ммоль), та реакційну суміш перемішують протягом 24 годин при кімнатній температурі Розчин розбавляють 35мл гексану, перемішують протягом 30 хвилин, та білий осад вилучають шляхом фільтрування Відфільтровану лепешку промивають 100мл 20% діетилового ефіру/гексану, та фільтрат концентрують до малого об'єму(холодна баня, не досуха) Залишок хроматографують на 350г силікагелю(230 - 400меш), елюючи 15% етилацетат/гексаном, збираючи 50-мл-ві фракції Фракції 23 - 48 об'єднують та концентрують, одержуючи 8,48г (83%) зазначеної в заголовку сполуки (R)-(+)-5-(1-хлоретил)-фууро[2,3с]пиридину у вигляді слабозначинного не зовсім білого твердого продукту (Температура плавлення 36 - 38°C, 97% ст чистоти, обертання ([α]<sub>D</sub><sup>25</sup>=+73,0°))

250-Мл трьохгорлу круглодонну колбу, висушену в печі, в атмосфері азоту заповнюють 60% гідридом натрію(3,5г, 87,5ммоль) Гідрид промивають 3 x 7мл гексану, суспендують в 75мл сухого диметилформаміду, та суміш охолоджують до 0°C Суспензію обробляють частинами мезилатною сіллю 4-аміно-6-хлор-2-меркаптопиримідину (10,9г, 42,3ммоль) та перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі Реакційну суміш обробляють краплями (R)-(+)-5-(1-хлоретил)-фууро[2,3с]пиридином(7,4г, 40,6ммоль) в 1 x 20мл диметилформаміду(промивання 5мл) та суміш перемішують 5 днів при кімнатній температурі Суміш виливають в 400мл етилацетату, екстрагують 4 x 100мл 50% насиченого хлориду натрію, та сушать над безводним карбонатом калію/сульфатом магнію Висушені органічні шари

концентрують у вакуумі до янтарного масла. Сирій продукт розбавляють ацетон/дихлорметаном та хроматографують на 450г силікагелю (230 - 400меш), елюючи 45% етилацетат/гексаном, та пропускаючи 1000мл мертвого об'єму елюенту, збирають 50-мл фракції. Фракції 21 - 63 об'єднують та концентрують, одержуючи 11,05г (89%, 97,6% ст. чистоти) (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(фуоро[2,3c]-пиридин-5-іл)етилтіо)-пиримідину у вигляді білого твердого продукту. Перекристалізація з етилацетату дає 7,92г (64%, 99% ст. чистоти) (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(фуоро[2,3c]-пиридин-5-іл)етилтіо)-пиримідину (Температура плавлення 169 - 170,5°C, обертання  $[\alpha]_D^{25} = -334^\circ$ )  $^1\text{H-NMR}$  ( $d_6\text{DMCO}$ )  $\delta$  1,70 (д, J=7Гц, 3), 5,11 (кв, J=6,9, 13,8Гц, 1), 6,15 (с, 1), 7,00 (м, 1), 7,30 (розшир, с, 2), 7,78 (д, J=1Гц, 1), 8,20 (д, J=2,1Гц, 1), 8,88 (с, 1) м д.

Приклад 301. Мезилатна сіль (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(фуоро[2,3c]-пиридин-5-іл)етилтіо)-пиримідину, (Сполука № 301)

(S)-(-)-4-Аміно-6-хлор-2-(1-(фуоро[2,3c]-пиридин-5-іл)етилтіо)-пиримідин (Сполука №299, 2,0г, 6,52ммоль) розчиняють в 62мл етилацетату в атмосфері азоту в 200-мл односторонній круглодонній колбі. Розчин затравлюють заздалегідь отриманим продуктом, поволі обробляють краплями метансульфоновою кислотою (423мкл, 6,52ммоль) в 62мл діетилового ефіру та перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Твердий продукт збирають, промивають діетиловим ефіром, та сушать у вакуумі при 50°C, одержуючи 2,57г (98%) зазначеної в заголовку сполуки мезилатної солі (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(фуоро[2,3c]-пиридин-5-іл)етилтіо)-пиримідину у вигляді дрібнодисперсного білого продукту (Температура плавлення 201 - 202°C).

Приклад 302. Езилатна сіль (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфуоро[2,3c]-пиридин-5-іл)етилтіо)-пиримідину, (Сполука №302)

До розчину (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфуоро[2,3c]-пиридин-5-іл)етилтіо)-пиримідину (Сполука №290, 1,45г, 4,53ммоль) в 36мл метилхлориду плюс 9мл метанолу при кімнатній температурі додають 154мл діетилового ефіру. Додають краплями розчин етансульфонової кислоти (0,525г, 95%, 4,53ммоль, 1,0еквів.) в 54мл діетилового ефіру при кімнатній температурі протягом 17хв періоду.

По завершенні додання реакційну суміш затравлюють кристалічною сіллю та перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Клейкий нерозчинний залишок, що утворюється на початковій стадії, стає чисто білим кристалічним твердим продуктом, який збирають шляхом фільтрування та сушать, одержуючи 1,87г (96%) езилатної солі (S)-(-)-4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-метилфуоро[2,3c]-пиридин-5-іл)етилтіо)-пиримідину, (Т пл 203 - 204°C).

Приклад 303. 4-аміно-6-хлор-2-((5-бензилокси-6-хлор)-2-пиридил)-етилтіопиримідин

Стадія 1. До розчину 2-хлор-6-йод-3-пиридинолу (500мг, 1,96ммоль) та  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (690мг, 5,0ммоль) в метанолі (5мл) додають бензилбромід (510мг, 3,0ммоль). Реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 60 хвилин

та дають їй охолотитися до 22°C. Суміш потім концентрують у вакуумі. Решту твердих продуктів суспендують в етилацетаті та фільтрують. Фільтрат сушать над  $\text{MgSO}_4$  та концентрують у вакуумі, одержуючи 416мг (61%) 2-хлор-3-бензилокси-6-йодпиридину.

Стадія 2. 2-хлор-3-бензилокси-6-йодпиридин (416мг, 1,2ммоль) в ТГФ (4мл) охолоджують до -78°C та обробляють н-бутилпітєм (1,2мл 1,6 М у гексані, 1,92ммоль). Через 60 хвилин додають ацетальдегід (237мг, 5,4ммоль) та реакційну суміш дають нагрітися до 22°C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасять водою (5мл) та концентрують у вакуумі. Розчин, що залишився, екстрагують декілька разів етилацетатом, сушать над  $\text{MgSO}_4$  та концентрують у вакуумі, одержуючи масло. Масло хроматографують 1:1 гексан/етилацетатом, одержуючи 220мг (70%) 2-хлор-3-бензилокси-6-(1-гідроксиетил)-пиридину.

У загальний спосіб прикладу 253, та здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт 2-хлор-3-бензилокси-6-(1-гідроксиетил)-пиридин, одержують зазначену в заголовку сполуку, 98мг (65%) т. пл 70 - 72°C.

Приклад 304. 4-аміно-6-хлор-2-(фуоро[2,3-b]-пиридин-5-іл-метилтіо)-пиримідин, (Сполука №304)

5-(Хлорметил)-фуоро[2,3-b]-пиридин одержують у спосіб, описаний в I N Houpi, W B Choi, P J Reider, A Molina, H Churchill, J Lynch, R P Volante Tetrahedron Lett 9355 - 9358 (1994).

Зазначену в заголовку сполуку (Сполука №304, т. пл 124 - 126°C) одержують у спосіб, описаний для прикладу 253, частина В, за винятком того, що алкілтіо одержують з 5-(хлорметил)-фуоро[2,3-b]-пиридином.

Приклад 305. Етиловий ефір 6-аміно-2-(2-нафтилметилтіо)-пиримідин-4-карбонової кислоти, (Сполука №305)

Стадія 1. Тіоротонову кислоту (1,72г, 10,0ммоль) суспендують в 50% EtOH (30мл), обробляють гідроксидом натрію (880мг, 22ммоль), потім перемішують протягом 5 хвилин при кімнатній температурі. Додають 2-бромметилнафталін (2,21г, 10ммоль), та реакційну суміш нагрівають із зворотним холодильником протягом 2 годин. Нагріту реакційну суміш підкислюють 1н HCl (11мл) та потім охолоджують, осад збирають та сушать, одержуючи 3,03г (97%) 6-гідрокси-2-(2-нафтилметилтіо)-пиримідин-4-карбонової кислоти.

Стадія 2. Розчин 6-гідрокси-2-(2-нафтилметилтіо)-пиримідин-4-карбонової кислоти (2,50г, 8,0ммоль) та 1,1-карбонілдіімідазолу (1,94г, 12ммоль) в ДМФ (30мл) перемішують протягом 30хв, потім обробляють абсолютним етанолом (8,0мл). Через 1,5 години перемішування реакційну суміш виливають у воду, перемішують протягом 20хв, потім фільтрують та сушать, одержуючи 2,37г (88%) етилового ефіру 6-гідрокси-2-(2-нафтилметилтіо)-пиримідин-4-карбонової кислоти.

Стадія 3. Розчин етилового ефіру 6-гідрокси-2-(2-нафтилметилтіо)-пиримідин-4-карбонової кислоти (2,32г, 6,81ммоль) та 2-піколіну (0,7мл) в  $\text{POCl}_3$  (7мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин, потім виливають на лід. Твердий



продукт збирають шляхом фільтрування, потім швидко нагрівають з  $\text{NH}_4\text{OH}$  протягом 15 хвилин. Твердий продукт збирають та перекристалізують з метанолу, одержуючи 1,72г (70%) етилового ефіру 6-хлор-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин-4-карбонової кислоти, т пл 95 - 96°C

Стадія 4 Етиловий ефір 6-хлор-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин-4-карбонової кислоти (1,107г, 2,08ммоль) розчиняють в ДМФ (9,0мл), потім обробляють азидом натрію (600мг, 9,23ммоль) та перемішують протягом 24 годин. Жовтий розчин концентрують у вакуумі, потім розбавляють з етилацетатом. Органічні шари фільтрують крізь целп, промивають водою та насиченим сольовим розчином, потім сушать  $\text{MgSO}_4$  та концентрують у вакуумі, одержуючи 1,20г (100%+) етилового ефіру 6-азо-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин-4-карбонової кислоти.

Стадія 5 Розчин етилового ефіру 6-азо-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин-4-карбонової кислоти (1,20г) в етилацетаті (45мл) та етанолі (20мл) обробляють хлоридом олова (II) (3,80г, 16,9ммоль) та перемішують при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш виливають на лід/ $\text{NaHCO}_3$ , фільтрують крізь целп, та фільтрат екстрагують 2х етилацетатом. Органічні шари промивають насиченим сольовим розчином, сушать з  $\text{MgSO}_4$ , та концентрують у вакуумі 646мг (62%) етилового ефіру 6-аміно-2-(2-нафтилметилтіо)-піримідин-4-карбонової кислоти (Сполука №305), т пл 188 - 189°C

Приклад 306 Мезилатна сіль (S)-(-)-4-аміно-2-(3-метилфурано-[2,3с]піридин-5-іл)етилтіо-6-трифторметилпіримідину, (Сполука №306)

(S)-(-)-4-Аміно-2-(3-метилфурано[2,3с]піридин-5-іл)етилтіо-6-трифторметилпіримідин (354мг, 1,0ммоль) розчиняють в 25мл діетилового ефіру в 50-мл односторонній круглодонній колбі. Розчин обробляють поволи краплями метансульфоновою кислотою (64мкл, 1,0ммоль) в 5мл діетилового ефіру. Суспензію, що випадає пластівцями, дають перемішуватись протягом 20 годин при кімнатній температурі. Дрібнодисперсний білий твердий продукт збирають, промивають діетиловим ефіром та сушать у вакуумі при 50°C, одержуючи 422мг (94%) мезилатної солі (S)-(-)-4-аміно-2-(3-метилфурано-[2,3с]-піридин-5-іл)етилтіо-6-трифторметилпіримідину (Температура плавлення 161 - 163°C)

Приклад 307 4-аміно-6-хлор-2-((5-ізобутоксиг-6-хлор)-2-піридин)-етилтіопіримідин (Сполука №307)

У загальний спосіб прикладу 303, здійснюючи неістотні зміни, але використовуючи як вихідний продукт ізобутирилхлорид, синтезують зазначену в заголовку сполуку 4-аміно-6-хлор-2-((5-ізобутоксиг-6-хлор)-2-піридин)-етилтіопіримідин,  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (д, J=6,2Гц, 1H), 7,10 (д, J=6,2Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,06 (кв, 1H), 4,96 (с, 2H), 3,77 (д, J=4,8Гц, 2H), 2,15 (м, 1H), 1,73 (д, J=5,4Гц, 3H), 1,06 (д, J=5,0 Гц, 6H)

Додержуючись зазначених вище способів та здійснюючи неістотні зміни, одержують такі сполуки

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-трифторметилфуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин, т пл 91 - 93°C

4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-трифторметилфуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин, т пл 169 - 170°C

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-фторфуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-((2,2,2-трифтор)етил)фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-((1-трифторметил-2,2,2-трифтор)етил)фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-ціанофуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-карбометоксифуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-амінокарбінілфуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(N,N-диметиламінокарбініл)-фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(метилсульфоніламіно)фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(метилкарбоксаміно)фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-фенілфуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(трет-бутил)фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-циклопропилфуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-фторфуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-((2,2,2-трифтор)етил)-фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-((1-трифторметил-2,2,2-трифтор)-етил)фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-ціанофуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-карбометоксифуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-амінокарбінілфуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(N,N-диметиламінокарбініл)фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(метилсульфоніламіно)фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(метилкарбоксаміно)-фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-фенілфуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(трет-бутил)фуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-циклопропилфуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-фторфуро[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,



4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-карбометокситієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-амінокарбінілтієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(N,N-диметиламінокарбініл)тієно-[2 3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(метилсульфоніламіно)тієно[2,3-с]-піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(метилкарбоксаміно)тієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-фенілтієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(трет-бутил)тієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-циклопропілтієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-фтортієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-((2,2,2-трифтор)етил)тієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-((1-трифторметил-2,2,2-трифтор)етил)тієно-[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-ціанотієно[2 3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-карбометокситієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-амінокарбінілтієно[2,3-с]-піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-(N,N-диметиламінокарбініл)-тієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-(метилсульфоніламіно)тієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-(метилкарбоксаміно)тієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-фенілтієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-(трет-бутил)тієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-циклопропілтієно[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-фтор-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-((2,2,2-трифтор)етил)-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-((1-трифторметил-2,2,2-трифтор)етил)-1Н-піроло[2,3-с]-піридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-ціано-1Н-піроло[2 3-с]піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-карбометокси-1Н-піроло[2,3-с]-піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-амінокарбініл-1Н-піроло[2,3-с]-піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(N,N-диметиламінокарбініл)-1Н-піроло[2,3-с]піридин-5-

піроло[2,3-с]-пиридин-5-іл)-етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-фтор-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]-пиридин-5-іл)-етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-((2,2,2-трифтор)етил)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-((1-трифторметил-2,2,2-трифтор)-етил)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-ціано-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]-пиридин-5-іл)-етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-карбометокси-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-амінокарбініл-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(N,N-диметиламінокарбініл)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(метилсульфоніламіно)-1-метил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(метилкарбоксиаміно)-1-метил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-феніл-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]-пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-(трет-бутил)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-циклопропил-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-фтор-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-((2,2,2-трифтор)етил)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-((1-трифторметил-2,2,2-трифтор)-етил)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-ціано-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-карбометокси-1-метил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-амінокарбініл-1-метил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(N,N-диметиламінокарбініл)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(метилсульфоніламіно)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(метилкарбоксиаміно)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-феніл-]-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-(трет-бутил)-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-циклопропил-1-метил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-фтор-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,  
4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-((2,2,2-трифтор)етил)-

[illegible]

[illegible]

4-аміно-5-трифторметил-2-(1-(5-трифторметилфуоро[2,3-с]-піридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-трифторметилфуоро[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(7-хлор-3-трифторметил-фуоро[2,3-с]-пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-ціано-2-(1-(7-хлор-3-трифторметилфуоро[2,3-с]-пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-трифторметилтієно[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-трифторметилтієно[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-трифторметилтієно[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)-тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-трифторметилтієно[2,3-с]-пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(7-хлор-3-трифторметилтієно[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-ціано-2-(1-(7-хлор-3-трифторметилтієно[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-трифторметил-1Н-піроло[2,3-с]-пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-трифторметил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-трифторметил-1Н-піроло[2,3-с]-пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин

4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-трифторметил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(7-хлор-3-трифторметил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-ціано-2-(1-(7-хлор-3-трифторметил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(3-трифторметил-1-метил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(3-трифторметил-1-метил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-ціано-2-(1-(3-трифторметил-1-метил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-хлор-2-(1-(7-хлор-3-трифторметил-1-метил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-трифторметил-2-(1-(7-хлор-3-трифторметил-1-метил-1Н-піроло[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин,

4-аміно-6-ціано-2-(1-(7-хлор-3-трифторметил-1-метил-1Н-піроло-[2,3-с]пиридин-5-іл)етил)тіопіримідин

Таблиця І

Приклад	IC50	Приклад	IC50	Приклад	IC50
34	10	50	0 33	85	30
34А	2	51	1	86	40
35	0 3	52	0 2	87	100
36	0 05	53	15	88	5
37	0 33	55	0 002	89	5
38	1	57	10	90	5
39	0 16	58	0 03	91	02 Тра
41	0 2	59	0 038	92	1
42	0 5	60	10	95	1
43	0 14	61	5	96	50
44	0 6	62	0 02	98	5
45	0 11	64	0 068	99	0 5

Продовження таблиці 1

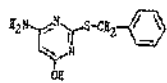
46	0 1	87	25	100	2
47	1	88	5	109	2
48	0 5	89	20		
49	0 06	84	10		
111	0 03	128	1 00	149	0 05
112	0 07	130	0 8	151	0 06
113	0 09	131	0 05	152	-
114	0 01	132	0 02	153	10 00
115	0 05	133	1 00	154	0 05
116	10 00	134	0 05	155	5 00
117	01 Тра	135	0 1	156	0 1
118	0 07	137	0 01	157	10 00
119	0 04	138	0 12	158	1 00
120	0 02	140	0 02	159	0 5
121	0 01	142	0 5	163	20 00
122	0 01	143	0 05	164	1 00
123	0 05	144	5 00	165	0 05
124	40 00	145	0 01		
125	0 05	146	0 01		
126	0 05	147	5 00		
127	1 0	148	10 00		
166	0 02	185	1 0	204	95 @ 1мкМ
167	5 00	186	0 5	207	0 068
168	0 05	187	0 6	208	1
169	30 @ 50мкМ	188	50 00	209	63 @ 1мкМ
170	32 @ 50мкМ	189	1 00	210	0 099
171	1 0			211	0 046
172	50 00			212	60 @ 1μМ
173	10 0	192	0 02	213	92% @ 1мкМ
174	0 5	193	0 93	214	0 178
175	8 0	194	0 034	215	0 033
176	25 0	195	50	216	0 03
177	37 @ 50мкМ	196	10	217	95% @ 1мкМ
178	0 5	197	71 @ 1мкМ	218	92% @ 1мкМ
179	0 5	198	10	219	93% @ 1мкМ
180	5	199	94 @ 1мкМ	220	50
181	1 0	200	1	221	0 039
182	0 02	201	90 @ 1мкМ		
183	0 04	202	85 @ 1мкМ		
184	3 0	203	98 @ 1мкМ		
223	0 068	242	0 118	261	0 07
224	26% @ 50мкМ	243	0 188	262	0 5
225	0 067	244	0 186	263	0 1
226	76% @ 1мкМ	245	0 191		
227	81% @ 50мкМ	246	0 031		
228	53% @ 1μМ	247	0 061		
229	69% @ 1мкМ	248	0 018		
230	0 039	249	0 01		
231	92% @ 1мкМ	250	82% @ 1мкМ	269	0 20
232	92% @ 1мкМ	251	88% @ 1мкМ	270	0 29
233	0 068	252	83% @ 1мкМ	271	0 05
234	0 17	253	0 2	272	0 16
235	91% @ 1мкМ			273	0 1
236	79% @ 1мкМ	255	0 1		
237	0 026	256	0 1		
238	0 011	257	0 5	276	50
239	0 088	258	0 03	277	0 5
240	0 116	259	0 03		
241	0 334	260	0 03		
281	1	289	0 014	298	0 079
		290	0 014	299	0 022
		291	0 08	303	5 0
		292	0 017	304	95% @ 1
		293	0 19	305	40% @ 50
		294	0 104		
		295	0 249	307	1 0
		296	0 079, 0 083, 0 075		
288	50	297	0 064		

Таблица II

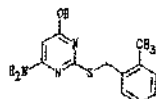
Приклад	IC50	Приклад	IC50	Приклад	IC50
193	Тра 25	209	67% @ 10мкМ	226	79% @ 50мкМ
194	0 049	210	0 08	227	49% @ 50мкМ
195	40% @ 50мкМ	211	0 19	228	84% @ 10мкМ
196	71% @ 50мкМ	212	57% @ 10мкМ	229	80% @ 10мкМ
197	83% @ 10мкМ	213	72% @ 1мкМ	230	0 019
198	69% @ 50мкМ	214	0 487	231	78% @ 1мкМ
199	93% @ 1мкМ	215	0 017	232	90% @ 1мкМ
200	57% @ 10мкМ	216	0 027	233	0 067
201	80% @ 1мкМ	217	58% @ 1мкМ	234	0 131
202	62% @ 1мкМ	218	84% @ 1мкМ	235	90% @ 1мкМ
203	96% @ 1мкМ	219	84% @ 1мкМ	236	58% @ 1мкМ
204	78% @ 1мкМ	220	19% @ 50мкМ	237	0 015
207	0 049	221	0 019	238	0 007
208	79% @ 10мкМ	222	0 06	239	0 05
		223	0 06	240	0 381
		224	неактивен	241	0 082
		225	0 101		
242	0 282	259	0 087	292	0 007
243	0 495	260	0 07	293	0 345
244	0 141	261	0 059	294	0 233
245	0 343	262	90% @ 10мкМ	295	0 212
246	0 024	263	86% @ 1мкМ	296	0 054, 0 111
247	0 072	268	0 441	297	0 078
248	0 072	270	0 434	298	0 113
249	0 023	271	0 031	299	0 02
250	0 163	272	0 112	303	50
251	0 144	273	75% @ 1мкМ	304	94% @ 1мкМ
252	0 175	276	неактивен	305	21% @ 50мкМ
253	0 203	277	84% @ 10мкМ	307	5 0
255	96% @ 1мкМ	281	56% @ 50мкМ		
256	0 093	289	0 029		
		290	0 025		
257	78% @ 10мкМ	291	0 187		
258	0 1				



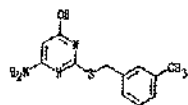
## ФОРМУЛА



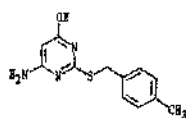
Сполука № 2



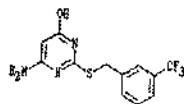
Сполука № 3



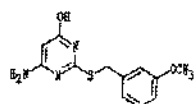
Сполука № 4



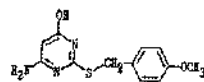
Сполука № 5



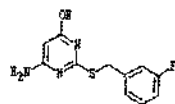
Сполука № 6



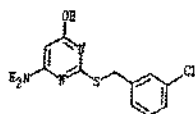
Сполука № 7



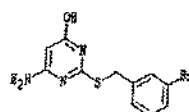
Сполука № 8



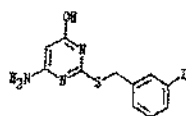
Сполука № 9



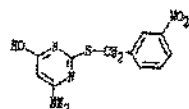
Сполука № 10



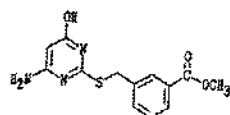
Сполука № 11



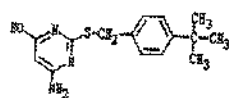
Сполука № 12



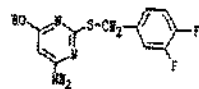
Сполука № 13



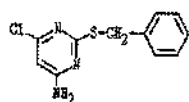
Сполука № 14



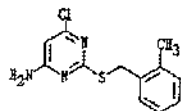
Сполука № 15



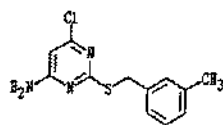
Сполука № 16



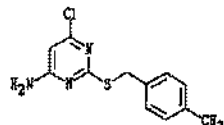
Сполука № 34А



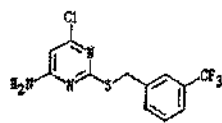
Сполука № 35



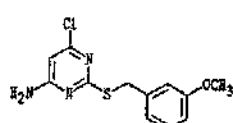
Сполука № 36



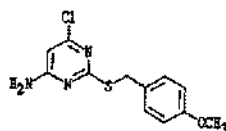
Сполука № 37



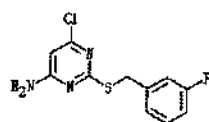
Сполука № 38



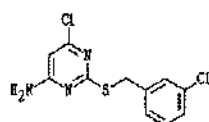
Сполука № 39



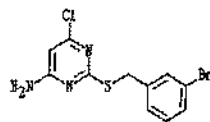
Сполука № 40



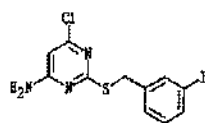
Сполука № 41



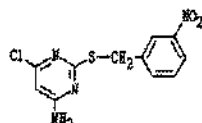
Сполука № 42



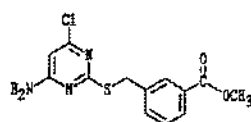
Сполука № 43



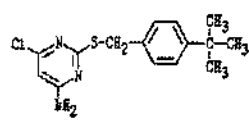
Сполука № 44



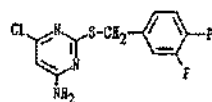
Сполука № 45



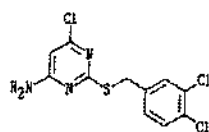
Сполука № 46



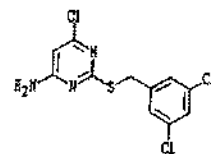
Сполука № 47



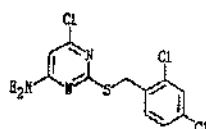
Сполука № 48



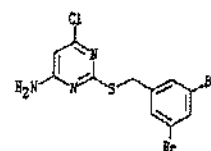
Сполука № 49



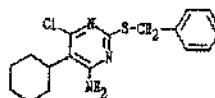
Сполука № 50



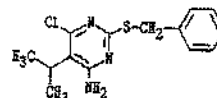
Сполука № 51



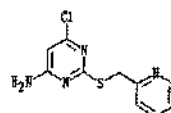
Сполука № 52



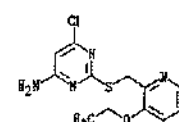
Сполука № 53



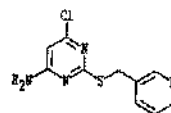
Сполука № 54



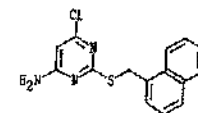
Сполука № 55



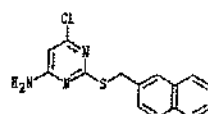
Сполука № 56



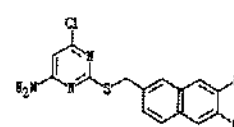
Сполука № 57



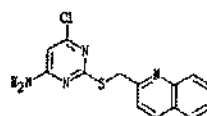
Сполука № 58



Сполука № 59

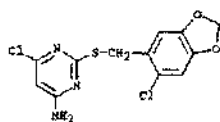


Сполука № 60

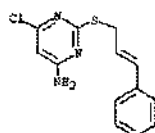


Сполука № 61

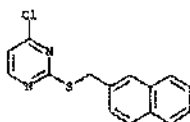
149



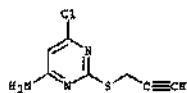
Сполука № 62



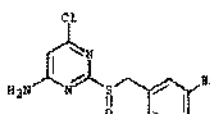
Сполука № 64



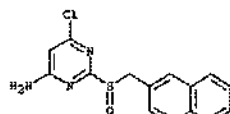
Сполука № 65



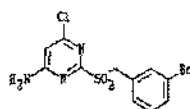
Сполука № 66



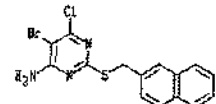
Сполука № 67



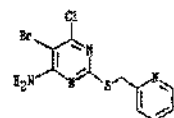
Сполука № 68



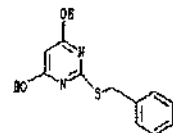
Сполука № 69



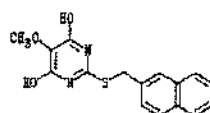
Сполука № 70



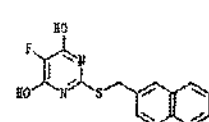
Сполука № 71



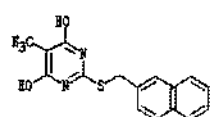
Сполука № 72



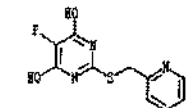
Сполука № 73



Сполука № 74

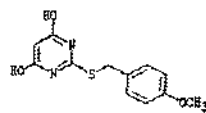


Сполука № 75

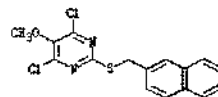


Сполука № 76

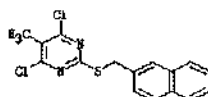
56992



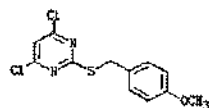
Сполука № 77



Сполука № 79

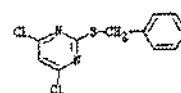


Сполука № 81

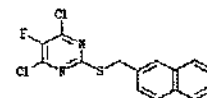


Сполука № 83

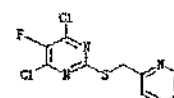
150



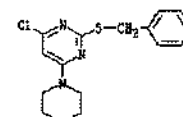
Сполука № 78



Сполука № 80

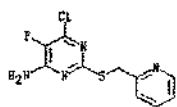


Сполука № 82

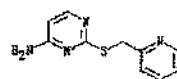


Сполука № 84

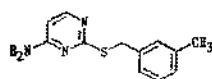
151



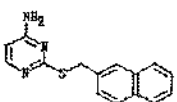
Сполука № 92



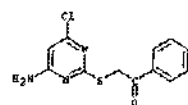
Сполука № 94



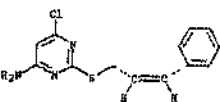
Сполука № 96



Сполука № 98

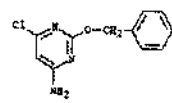


Сполука № 100

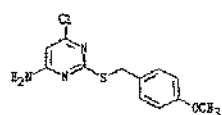


цис ізомер

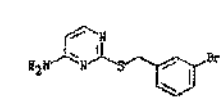
Сполука № 102



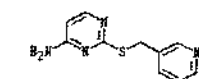
Сполука № 104



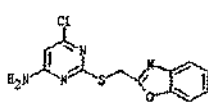
Сполука № 93



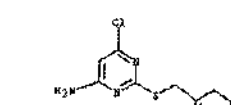
Сполука № 95



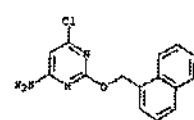
Сполука № 97



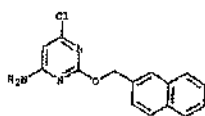
Сполука № 99



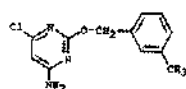
Сполука № 101



Сполука № 103

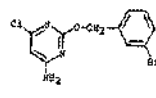


Сполука № 105

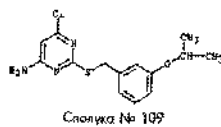


Сполука № 106

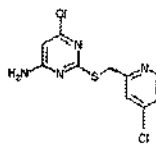
56992



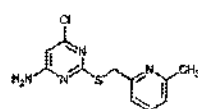
Сполука № 107



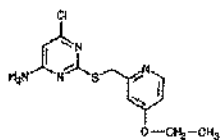
Сполука № 109



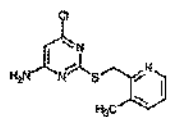
Сполука № 111



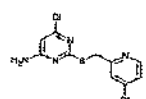
Сполука № 113



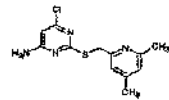
Сполука № 115



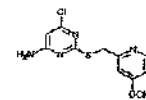
Сполука № 117



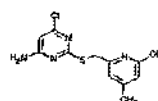
Сполука № 119



Сполука № 121

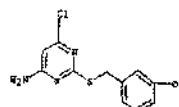


Сполука № 123

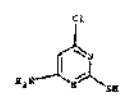


Сполука № 125

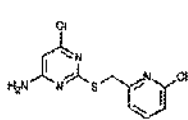
152



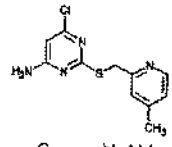
Сполука № 108



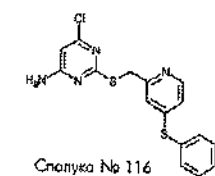
Сполука № 110



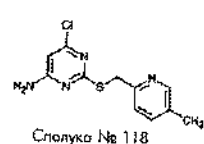
Сполука № 112



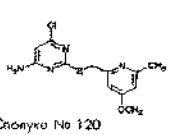
Сполука № 114



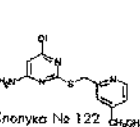
Сполука № 116



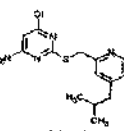
Сполука № 118



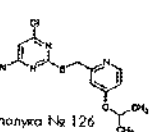
Сполука № 120



Сполука № 122

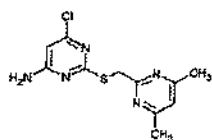


Сполука № 124

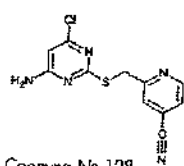


Сполука № 126

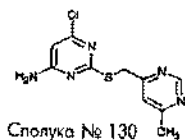
153



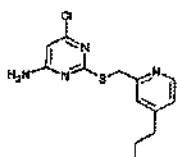
Сполука № 127



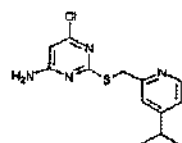
Сполука № 128



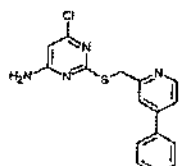
Сполука № 130



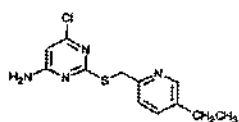
Сполука № 131



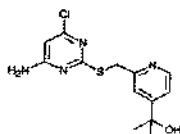
Сполука № 132



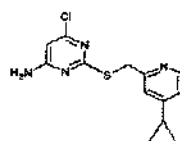
Сполука № 133



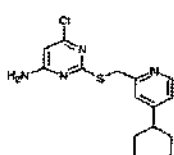
Сполука № 134



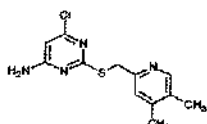
Сполука № 135



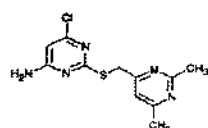
Сполука № 137



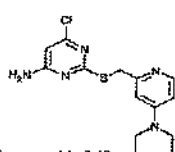
Сполука № 138



Сполука № 140

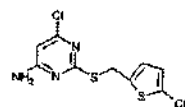


Сполука № 142

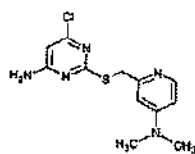


Сполука № 143

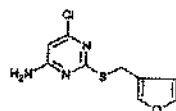
56992



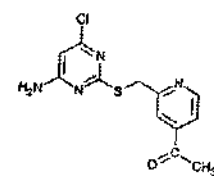
Сполука № 144



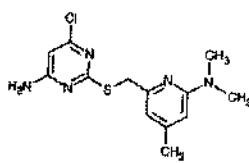
Сполука № 146



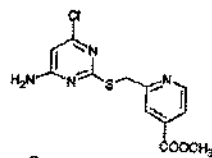
Сполука № 148



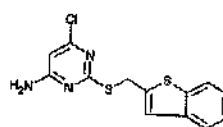
Сполука № 152



Сполука № 154

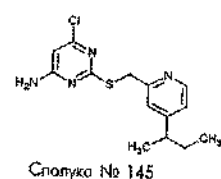


Сполука № 156

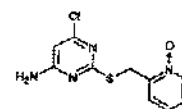


Сполука № 158

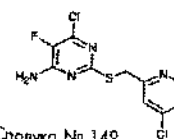
154



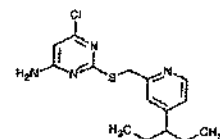
Сполука № 145



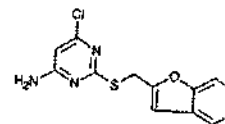
Сполука № 147



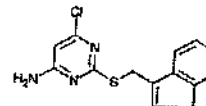
Сполука № 149



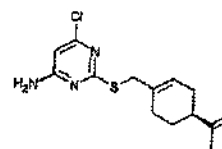
Сполука № 151



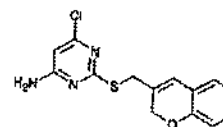
Сполука № 153



Сполука № 155

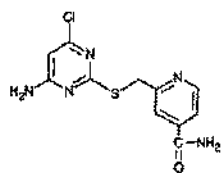


Сполука № 157

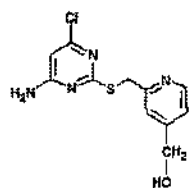


Сполука № 159

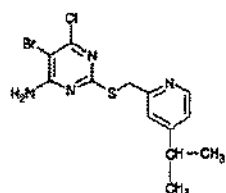
155



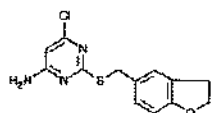
Сполука № 163



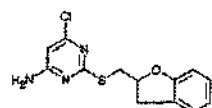
Сполука № 164



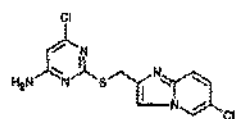
Сполука № 166



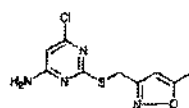
Сполука № 168



Сполука № 170

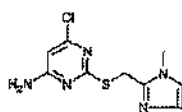


Сполука № 172

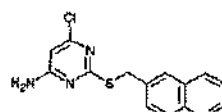


Сполука № 174

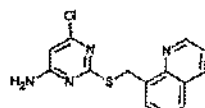
56992



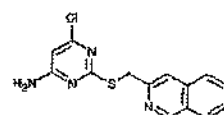
Сполука № 176



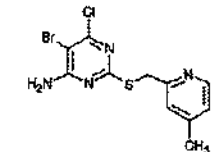
Сполука № 178



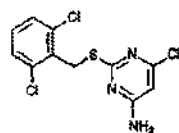
Сполука № 180



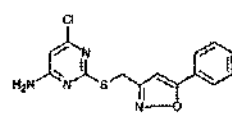
Сполука № 182



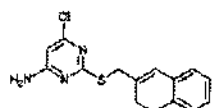
Сполука № 165



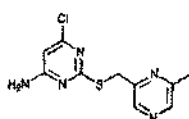
Сполука № 167



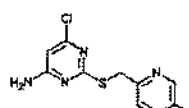
Сполука № 169



Сполука № 171

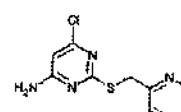


Сполука № 173

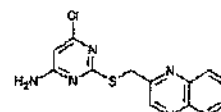


Сполука № 175

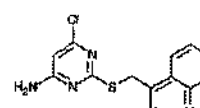
156



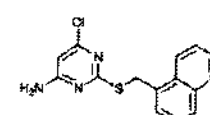
Сполука № 177



Сполука № 179

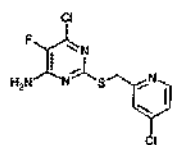


Сполука № 181

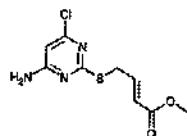


Сполука № 183

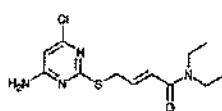
157



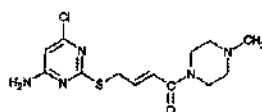
Сполука № 192



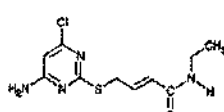
Сполука № 193



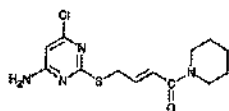
Сполука № 194



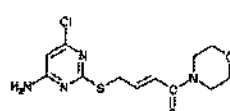
Сполука № 195



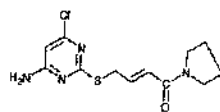
Сполука № 196



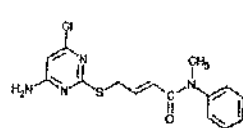
Сполука № 197



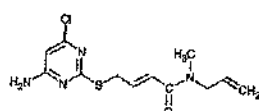
Сполука № 198



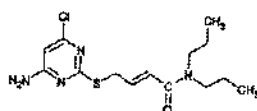
Сполука № 199



Сполука № 200

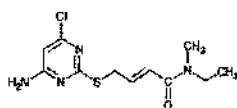


Сполука № 201

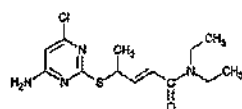


Сполука № 202

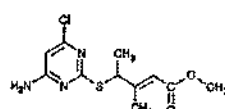
56992



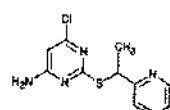
Сполука № 203



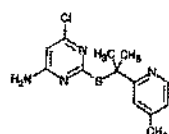
Сполука № 207



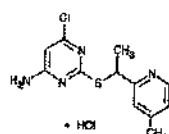
Сполука № 209



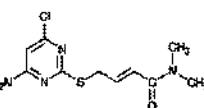
Сполука № 211



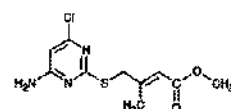
Сполука № 213



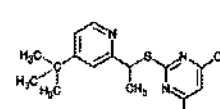
Сполука № 215



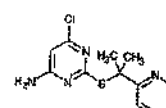
Сполука № 204



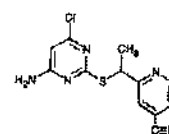
Сполука № 208



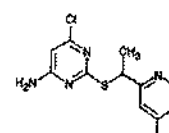
Сполука № 210



Сполука № 212



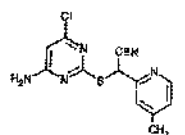
Сполука № 214



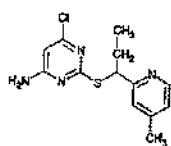
Сполука № 216

158

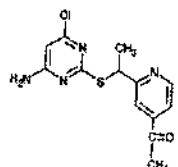
159



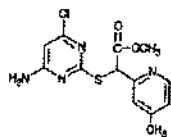
Соединение № 217



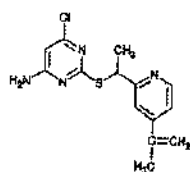
Соединение № 218



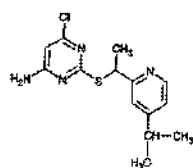
Соединение № 219



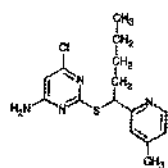
Соединение № 220



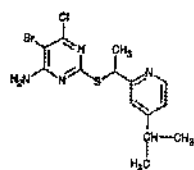
Соединение № 221



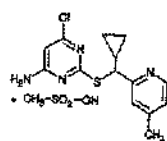
Соединение № 223



Соединение № 224

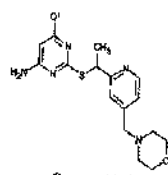


Соединение № 225

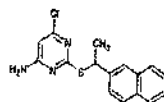


Соединение № 226

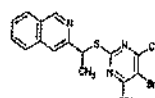
56992



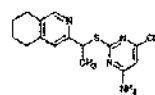
Соединение № 227



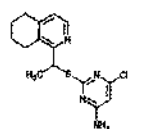
Соединение № 229



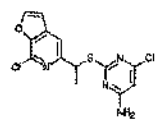
Соединение № 231



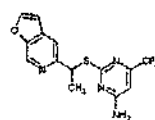
Соединение № 233



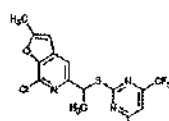
Соединение № 235



Соединение № 237

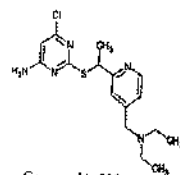


Соединение № 239

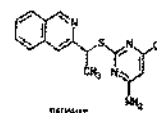


Соединение № 241

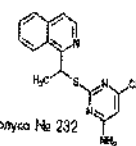
160



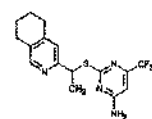
Соединение № 228



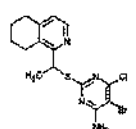
Соединение № 230



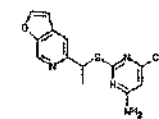
Соединение № 232



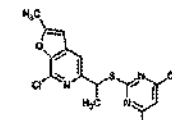
Соединение № 234



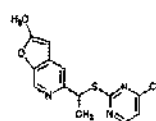
Соединение № 236



Соединение № 238



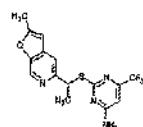
Соединение № 240



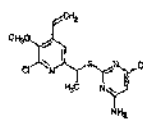
Соединение № 242



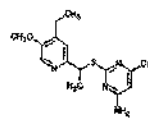
161



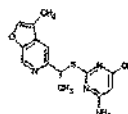
Соединение № 243



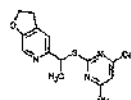
Соединение № 244



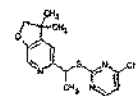
Соединение № 245



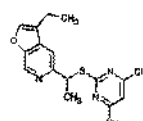
Соединение № 246



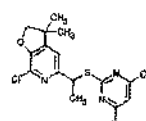
Соединение № 247



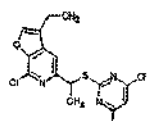
Соединение № 248



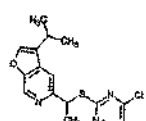
Соединение № 249



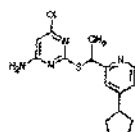
Соединение № 250



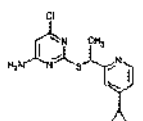
Соединение № 251



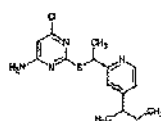
Соединение № 252



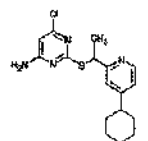
Соединение № 253



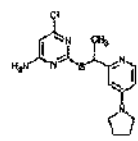
Соединение № 255



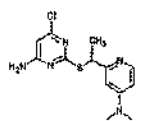
Соединение № 256



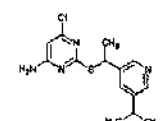
Соединение № 257



Соединение № 258

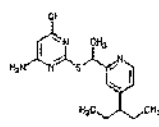


Соединение № 259

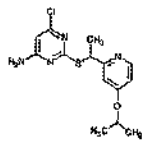


Соединение № 260

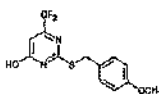
56992



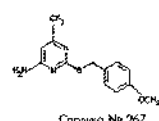
Соединение № 261



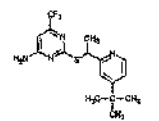
Соединение № 263



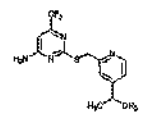
Соединение № 265



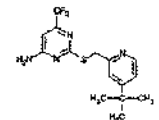
Соединение № 267



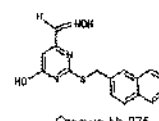
Соединение № 269



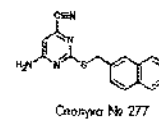
Соединение № 271



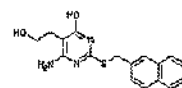
Соединение № 273



Соединение № 275

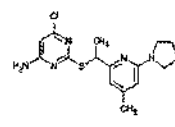


Соединение № 277



Соединение № 279

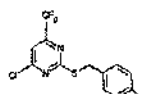
162



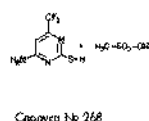
Соединение № 262



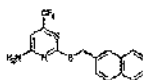
Соединение № 264



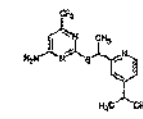
Соединение № 266



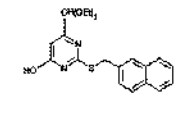
Соединение № 268



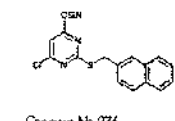
Соединение № 270



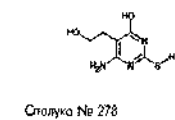
Соединение № 272



Соединение № 274

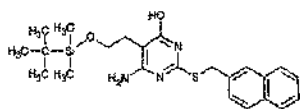


Соединение № 276

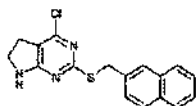


Соединение № 278

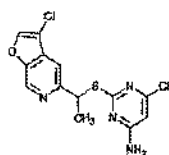
163



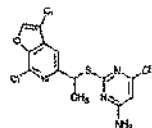
Соединение № 280



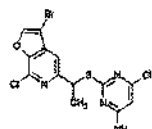
Соединение № 281



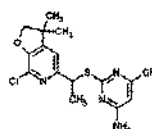
Соединение № 282



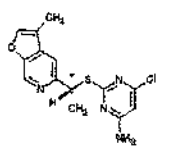
Соединение № 283



Соединение № 285

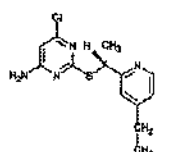


Соединение № 287



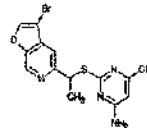
(R) (+) энантиомер

Соединение № 289

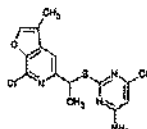


(R) (+) энантиомер

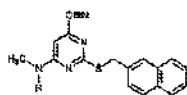
Соединение № 291



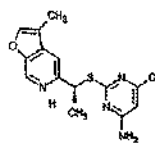
Соединение № 284



Соединение № 286

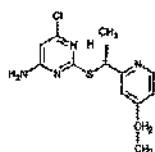


Соединение № 288



(S) (-) энантиомер

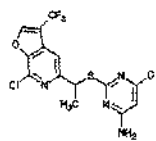
Соединение № 290



(S) (-) энантиомер

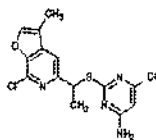
Соединение № 292

56992



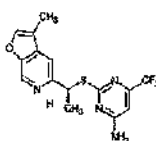
рацемат

Соединение № 293



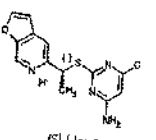
рацемат

Соединение № 295



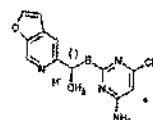
(S) (-) энантиомер

Соединение № 297



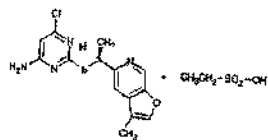
(S) (-) энантиомер

Соединение № 299



(S) (-) энантиомер

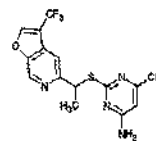
Соединение № 301



(S) (-) энантиомер

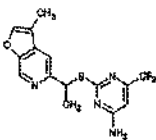
Соединение № 302

164



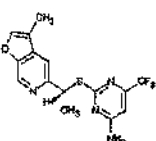
рацемат

Соединение № 294



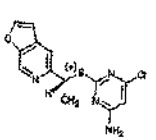
рацемат

Соединение № 296



R (+) энантиомер

Соединение № 298



(R) (+) энантиомер

Соединение № 300

165

56992

166

