



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **63 876** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/41, 31/44, A 61P**
25/18

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

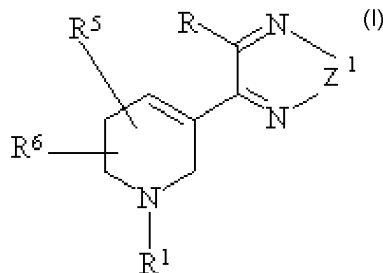
(21), (22) Заявка: 96020584, 15.08.1994
(24) Дата начала действия патента: 16.02.2004
(30) Приоритет: 19.08.1993 US 08/109,300
(46) Дата публикации: 15.02.2004
(86) Заявка РСТ:
РСТ/DK94/00305, 19940815

(72) Изобретатель:
Баймастер Франклин Портер, US,
Шеннон Харлан Е., US
(73) Патентовладелец:
НОВО НОРДИСК А/С, DK

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОФРЕНИИ И ЗАБОЛЕВАНИЙ С СИМПТОМАМИ ШИЗОФРЕНИИ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новому способу лечения млекопитающего, страдающего шизофренией или острым полиморфным расстройством с симптомами шизофрении, предусматривающему введение такому млекопитающему эффективного количества соединения формулы (1), где Z¹ представляет собой кислород или серу.



Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 2, 15.02.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **63 876** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61K 31/41, 31/44, A 61P**
25/18

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

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

(21), (22) Application: 96020584, 15.08.1994

(24) Effective date for property rights: 16.02.2004

(30) Priority: 19.08.1993 US 08/109,300

(46) Publication date: 15.02.2004

(86) PCT application:
PCT/DK94/00305, 19940815

(72) Inventor:

Bymaster Franklin Porter, US,
Shennon Harlan E., US

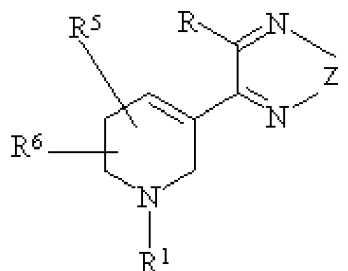
(73) Proprietor:

NOVO NORDISK A/S, DK

(54) **METHOD FOR TREATING SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOPHRENIFORM DISORDERS**

(57) Abstract:

The present invention relates to a novel method for treating a mammal suffering from or susceptible to schizophrenia and schizophreniform disorders comprising administering to said mammal an effective amount of a compound of formula (I), wherein Z<1> is oxygen or sulphur.



Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 2, 15.02.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **63 876** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **A 61K 31/41, 31/44, A 61P**
25/18

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
96020584, 15.08.1994

(24) Дата набуття чинності: 16.02.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 19.08.1993 US 08/109,300

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.02.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/DK94/00305, 19940815

(72) Винахідник(и):

Баймастер Франклін Портер , US,
Шеннон Харлан Е. , US

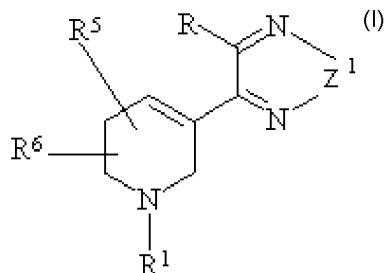
(73) Власник(и):

НОВО НОРДІСК А/С, DK

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ШИЗОФРЕНІЇ ТА ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЗОФРЕНІЧНОЇ ФОРМИ

(57) Реферат:

Винахід належить до нового способу лікування
шизофренії або гострого поліморфного розладу із
симптомами шизофренії. Винахід передбачає
застосування ефективної кількості сполуки
формули (1), де Z¹ –кисень або сірка.



Опис винаходу

Настоящее изобретение относится к новому способу лечения млекопитающего, страдающего шизофренией или острыми полиморфными расстройствами с симптомами шизофрении ("шизофрениформными расстройствами"), либо восприимчивого к указанным заболеваниям, таким как кататоническая шизофрения, злокачественная (деструктивная) шизофрения, параноидная шизофрения, вялотекущая шизофрения, резидуальная шизофрения, острая полиморфная шизофрения, острый реактивный психоз, шизоаффективные расстройства, индуцированное психотическое расстройство, шизотипическое расстройство личности, шизоидное расстройство личности, параноидное расстройство личности, и бредовое (параноидное) расстройство.

В настоящее время существует много лекарственных средств, применяемых для лечения расстройств центральной нервной системы. Одной из известных категорий таких лекарственных средств являются антипсихотические средства, используемые для лечения серьезных психических заболеваний, таких, как шизофрения и шизофрениформные расстройства. Однако, для лечения таких состояний часто оказывается недостаточно имеющихся в настоящее время лекарственных средств. Лекарственные препараты могут вызывать нежелательные и серьезные побочные эффекты, такие, как поздняя дискинезия, нарушение двигательных функций, и другие нежелательные экстрапирамидные расстройства.

Поэтому для снижения или устранения этих эффектов необходимо разработать более безопасные и более эффективные средства. Кроме того, многие пациенты не восприимчивы или лишь частично восприимчивы к существующим лекарственным средствам. По оценкам специалистов число таких невосприимчивых или частично восприимчивых пациентов варьируется от 40% до 80% от числа всех пациентов, подвергавшихся лечению известными препаратами.

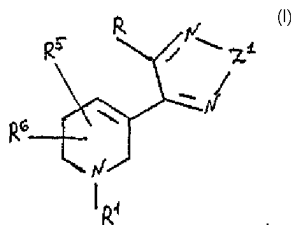
За время применения антипсихотических средств было установлено, что эти средства вызывают у пациентов экстрапирамидные расстройства, включая лекарственный паркинсонизм, острые дистонические реакции, акатизию, позднюю дискинезию и позднюю дистонию. Для оценки экстрапирамидных симптомов используются хорошо известные шкалы оценок, такие, как шкала Симпсона Ангуса, шкала оценок акатизии Бернса и шкала аномальных инволюнтных движений (AIMS). Подавляющее большинство лекарственных средств, применяемых для лечения шизофрении, способны вызывать побочные экстрапирамидные эффекты, когда они используются в дозах, оказывающих благоприятное воздействие на симптомы заболевания. Тяжесть побочных явлений и/или отсутствие положительного эффекта у значительного числа пациентов часто приводит к неудовлетворительным результатам лечения или к прекращению лечения.

Многие лекарственные препараты обладают седативным действием, а также могут оказывать нежелательное воздействие на аффективные симптомы заболевания, вызывая депрессию. В некоторых случаях длительное применение лекарственного препарата приводит к необратимым состояниям, таким, как поздняя дискинезия и поздняя дистония, упоминаемые выше.

Одним из таких препаратов является широко используемое антипсихотическое средство галоперидол, которое, как уже сообщалось, очень часто вызывает экстрапирамидные симптомы и может также вызывать позднюю дискинезию. Позднее было заявлено о том, что один препарат из широкой группы трициклических антипсихотических средств, а именно, клозапин, не вызывает экстрапирамидных эффектов. Однако, было установлено, что у некоторых пациентов это соединение вызывает агранулоцитоз, т.е. состояние, которое приводит к снижению уровня лейкоцитов в крови, что может быть опасным для жизни, а поэтому введение указанного препарата может проводиться лишь под очень строгим наблюдением и контролем со стороны медицинского персонала.

Еще одна группа антипсихотических соединений описана в патенте Великобритании 1 533 235. Этими соединениями являются тиенобенздиазепины. Одно из соединений этой группы, а именно, флумезапин (7-фтор-2-метил-10-(4-метил-1-пиперазинил)-4Н-тиен-2,3-б/1,5/-бенздиазепин), было разработано до стадии клинического применения для лечения пациентов, страдающих шизофренией. Лечение флумезапином было подвергнуто всего 17 пациентов, а затем, после консультации с Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, это лечение было прекращено из-за неприемлемо высокого уровня ферментов, индуцируемых у пациентов во время такого лечения. Анализы крови, взятой у этих пациентов, показали чрезмерно высокие уровни фермента креатинфосфокиназы (СРК), и ферментов печени, глутамат-оксалацетат-трансаминазы сыворотки крови (SGOT) и глутамат-пируват-трансаминазы сыворотки крови (SGPT), что свидетельствовало о возможной токсичности. По своей способности вызывать повышение уровней ферментов печени в крови, флумезапин аналогичен хлоропромазину, антипсихотическому средству, которое уже давно используется на практике, но безопасность которого вызывает сомнения.

Способ настоящего изобретения предусматривает введение пациенту, страдающему шизофренией или шизофрениформными расстройствами, или восприимчивому к указанным заболеваниям, эффективного количества соединения формулы 1:



где: Z¹ представляет собой кислород или серу;

R представляет собой водород; галоген; аминогруппу; -NHCO-R², C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-(циклоалкилалкил); -Z²-C₃₋₇-циклоалкил, необязательно замещенный C₁₋₆-алкилом; -Z²-C₄₋₁₀-(циклоалкилалкил); -Z²-C₄₋₁₀-(циклоалкенилалкил); -Z²-C₄₋₁₀-(метиленилциклоалкилалкил); -NH-R²; -NR²R³; -NH-OR²; фенил; фенокси; бензоил; бензилоксикарбонил; тетрагидронафтил; инден; X; R²; -Z²R²; -SOR²; -SO₂R²; -Z²-R²-Z³-R³; Z²-R²-Z³-R³-Z⁴-R⁴; -Z²-R²-CO-R³; -Z²-R²-CO₂-R³; -Z²-R²-O₂C-R³; -Z²-R²CONH-R³; -Z²-R²-NHCOR³; -Z²-R²-X; -Z²-R²-Z³-X, где Z², Z³ и Z⁴ независимо представляют собой кислород или серу, а R², R³ и R⁴ независимо представляют собой прямой или разветвленный C₁₋₁₅-алкил, прямой или разветвленный C₂₋₁₅-алкенил, прямой или разветвленный C₂₋₁₅-алкинил, каждый из которых необязательно замещен галогеном (галогенами), -OH, -CN, -CF₃, -SH-, -COOH, -NH-R², -NR²R³, C₁₋₆-алкилэфирной группой, одним или двумя фенилом, фенокси, бензоилом или бензилоксикарбонилем, где каждая ароматическая группа необязательно замещена одним или двумя галогенами, -CN, C₁₋₄-алкилом или C₁₋₄-алкокси; а X представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 атомов N, O или S, либо их комбинацию; причем, указанная гетероциклическая группа является необязательно замещенной у атома (атомов) углерода или азота прямым или разветвленным C₁₋₆-алкилом, фенилом, бензилом или пиридином; либо, в указанной гетероциклической группе, где атом углерода вместе с атомом кислорода образует карбонильную группу; либо указанная гетероциклическая группа является необязательно конденсированной с фенильной группой; и

R⁵ и R⁶ могут присутствовать в любом положении, включая точку присоединения тиадиазола или оксадиазаолового кольца, и независимо представляют собой водород, прямой или разветвленный C₁₋₅-алкил, прямой или разветвленный C₂₋₅-алкенил, прямой или разветвленный C₂₋₅-алкинил; прямую или разветвленную C₁₋₁₀-алкоксигруппу; прямой или разветвленный C₁₋₅-алкил, замещенный -OH; -OH; галоген; -NH₂; или карбоксигруппу;

R¹ представляет собой водород, прямой или разветвленный C₁₋₅-алкил, прямой или разветвленный C₂₋₅-алкенил, или прямой или разветвленный C₂₋₅-алкинил; или его фармацевтически приемлемые соли.

Используемый в настоящем описании термин "пациент" относится к любому млекопитающему, которое может быть подвергнуто успешному лечению от острых полиморфных психических расстройств с симптомами шизофрении. Этот термин, в частности, относится к человеку, но не ограничивается лишь человеком.

Тиадиазоловые и оксадиазоловые соединения, используемые в способе настоящего изобретения, были раскрыты и заявлены в патентах США №№ 5 041 455 и 5 043 345, в заявке на Европейский патент 384288, PCT/DK 91/00234 и PCT/DK 91/00235. Известно, что тиадиазоловые и оксадиазоловые производные могут быть использованы в качестве холинергических мускариновых средств для лечения пресенильной и сенильной деменции. Эти соединения могут быть, очевидно, использованы для лечения болезни Альцгеймера, глаукомы и болей. В других работах было высказано предположение, что тиадиазоловые соединения могут быть использованы для лечения заболеваний, клинические проявления которых обусловлены холинергической недостаточностью (заявка на Европейский патент 307142). Такими заболеваниями являются хорей Гентингтона, поздняя дискинезия, гиперкинезия, мании и синдром Туретта.

Кроме того, тиазоловые и оксадиазоловые производные, используемые в способе настоящего изобретения, обнаруживают значительную активность в моделированном анализе на условно-рефлекторное избегание. Моделированный анализ на условно-рефлекторное избегание является одним из известных способов оценки эффективности соединений для лечения шизофрении или шизофрениформных расстройств.

Острые полиморфные психические расстройства с симптомами шизофрении (шизофрениформные расстройства), очевидно, связаны с избытком допамина. Поэтому, авторы настоящей заявки были особенно удивлены, обнаружив, что тиадиазоловые и оксадиазоловые соединения, используемые в данном методе, имеют низкую аффинность связывания с допаминовыми рецепторами. Еще ни одно соединение, селективное в отношении мускариновых рецепторов, не было признано клиницистами или регулятивными органами как подходящее средство для лечения шизофрении. Таким образом, способ настоящего изобретения является многообещающим и неожиданным открытием, которое позволит проводить успешное лечение шизофрении и шизофрениформных расстройств.

Способ настоящего изобретения предусматривает использование раскрытых тиадиазоловых и оксадиазоловых соединений для лечения шизофрении и острых полиморфных психических состояний с симптомами шизофрении. Активность этих соединений была проиллюстрирована на моделях с использованием хорошо известной техники. Например, соединения оценивали с использованием модели условно-рефлекторного избегания, т.е. стандартного поведенческого теста, способного прогнозировать

антипсихотическую активность соединения. Davidson, A.B. and Weidley E. Differential Effects of Neuroleptic and other Psychotropic Agents on Acquisition of Avoidance in Rats, 18 Life Sci, 1279-1284 (1976). Кроме того, было обнаружено, что соединения, используемые в этом методе, имеют подходящий профиль активности в in vitro-анализах на связывание, проводимых для измерения степени связывания с нейтральными рецепторами.

В анализе на связывание с ³H-оксотреморином-М, эти соединения имели уровни IC₅₀, составляющие менее, чем 1мкМ, что свидетельствует о том, что эти соединения обладают сродством к мускариновым рецепторам.

Этот профиль активности в in vitro-анализах на связывание с рецептором так же, как и наблюдения в поведенческих тестах, указывают на то, что данные соединения являются эффективными для лечения психотических состояний, но при этом, менее вероятно, что они будут вызывать побочные экстрапирамидные эффекты.

Поведение условно-рефлекторного избегания у крыс

Одним из основных фармакологических свойств современных антипсихотических средств, используемых для лечения животных, является их способность блокировать реакцию условно-рефлекторного избегания (Cook & Davidson, 1978; Davidson S Weidley, 1976).

Активность и способность этих соединений влиять на условно-рефлекторное избегание в указанном тесте в высокой степени коррелирует с их эффективностью и действенностью в качестве антипсихотических средств (Creese и др., 1976).

В этом тесте на условно-рефлекторное избегание животные, при действии на них условного раздражителя, усваивают соответствующую поведенческую реакцию, чтобы избежать воздействия слабого электрического тока. Термин "реакция избегания" означает ответную реакцию во время действия условного раздражителя, а термин "реакция избавления" означает ответную реакцию во время действия электрического тока; при этом реакция отсутствует в том случае, когда животное не в состоянии реагировать ни в ответ на действие условного раздражителя, ни в ответ на действие электрического тока, что указывает на двигательную недостаточность животного. В 99-ти случаях из ста, животные быстро обучаются указанным поведенческим реакциям. Антипсихотические средства способствуют снижению процента реакции избегания, не оказывая при этом влияния на способность животного к ответной реакции, поскольку животные остаются способными к реакции избавления. Процент отсутствия реакции является мерой двигательной недостаточности.

Методика

От крыс, находящихся в экспериментальной камере, необходимо добиться, чтобы они нажимали рычаг для избегания или избавления от действия электрического тока, подаваемого в лапу животного. Каждый экспериментальный цикл состоял из 50 испытаний. Во время каждого испытания камеру освещали и подавали звуковой сигнал максимум на 10сек. Реакция животного во время звукового сигнала сразу прекращала подачу звука и освещения в камере, и испытание заканчивалось. При отсутствии реакции во время звукового сигнала на животное при продолжении звукового сигнала действовали слабым электрическим током (2,0мА) максимум 10сек. Реакция крысы во время электрошока сразу прекращала подачу тока, звука и освещения, и испытание заканчивалось.

Для оценки эффективности лекарственного средства животным за 30 минут до начала экспериментального цикла подкожно вводили дозу этого средства, составляющую 3,0мг/кг. Лекарственное средство считалось активным, если процент реакций избегания снижался, по крайней мере, на 50%, при условии, что отсутствие реакций не превышало 50%. После этого для активных лекарственных средств строили кривую зависимости "доза - эффект".

Список литературы

Cook, L. and Davidson, A.B.: Behavioral pharmacology: Animal models involving aversive control of behavior. In Psychopharmacology, A Generation of Progress, ed by M.A. Lipton, A. Dimascio and K. Killam, pp. 563-567, Raven Press, New York, 1978.

Davidson, A.B. and Weidley, E.: Differential effects of neuroleptic and other psychotropic agents on acquisition of avoidance in rats. Life Sci. 13: 1279-1284, 1976.

Creese, I., Burt, D.R. and Shyder, S.H.: Dopamine Receptor binding predicts clinical and pharmacological properties of antischizophrenic drugs. Sciense (Wash. DC) 192: 481-483, 1976.

Аффинность соединений по отношению к мускариновым рецепторам определяли с использованием неселективного лиганда-агониста, ³H-оксатреморина-М. Birdsall N.J.V., Hulme E.G., & Burgen A.S.V., "The Character of Muscarinic Receptors in Different Region of the Rat Brain", 207 Proc. Roy. Soc. 1 (London Series B, 1980). Результаты анализа описаны ниже, в Таблице 1.

Для определения аффинности соединений по отношению к мускариновым рецепторам каждое соединение испытывали в соответствии с нижеследующей методикой.

Для каждого эксперимента на in vitro-связывание самцов крыс Sprague-Dawley (Harlan Sprague-Dawley, Indianapolis, IN) весом от около 100 до около 150 граммов умерщвляли путем обезглавливания. Затем быстро удаляли головной мозг и извлекали из него кору головного мозга. Ткань коры головного мозга гомогенизировали в 10 объемах 0,32М сахарозы и центрифугировали в течение примерно 10 минут при около 1000 x г. Супернатант центрифугировали примерно при 12000 x г в течение около 10 минут, и полученный осадок ресуспендировали в 120мМ Трис-Cl, pH 7,4. Ресуспендированный осадок снова центрифугировали в течение около 10 минут, примерно при 50000 x г. Полученный гомогенат предварительно инкубировали в течение около 10 минут, приблизительно при 25°C, а затем снова центрифугировали примерно в течение 10 минут при около 50000 x г. Осадок ресуспендировали в соотношении 1 грамм осадка на 3мл буфера, и суспензию замораживали при около -80°C до ее использования.

Ингибирование связывания ^3H -оксотреморина-М, связывающегося с мускариновыми рецепторами, определяли путем смешивания соединения данного Примера, 3нМ ^3H -оксотреморина-М (около 87Ки/мМ, Mew England Nuclear, Boston MA), и цереброкортикальных мембран, эквивалентных примерно 10мг сырой массы, которая представляла собой около 100мкг кортикального мембранного белка, примерно в 1мл полного объема 20нМ Трис-Cl-буфера (pH 7,4), содержащего 1мМ MnCl_2 . Вышеупомянутую смесь гомогенатов инкубировали примерно в течение 15 минут при около 25°C, после чего гомогенаты фильтровали через стекловолоконные фильтры (Whatman, GF/C) в вакууме. Затем фильтры 3 раза промывали примерно 2 миллилитрами холодного Трис-Cl-буфера, и помещали в сцинтилляционные сосуды, содержащие около 10мл сцинтилляционной жидкости (Ready Protein+, Beckman, Fullerton, CA). Радиоактивность, улавливаемую фильтрами, определяли с помощью жидкостно-сцинтилляционной спектрометрии. Неспецифическое связывание определяли с использованием 1мкМ атропина. Концентрацию соединения, необходимую для 50%-ного ингибирования специфического связывания (IC_{50}), определяли путем стандартизированных вычислений с помощью компьютера. Delean, A. et al., Am. J. Physiol., 235, (1978).

В нижеследующей Таблице 1 представлены результаты испытаний некоторых соединений настоящего изобретения.

Таблица 1		
Соединение №	Ингибирование ^3H -Оксо (нМ)	Условно-рефлекторное избегание % реакций избегания
1	22	97
2	5,7	70
3	1,6	71
4	2,0	74
47	0,90	49
48	1,7	57
49	2,3	37
65	1,9	69
66	4,8	87
215	10,5	61
216	6,5	12
217	1,2	30
218	3,5	39
219	5,8	79
220	3,0	88
222	0,42	0
223	7,4	31
228	0,60	92

Соединения, используемые в этом методе, являются эффективными в широком диапазоне доз. Например, для лечения взрослого человека могут быть использованы дозы от около 0,05мг до 100мг, а предпочтительно от около 0,1 до около 100мг в день. Наиболее предпочтительная доза составляет от около 10мг до около 70мг в день. При выборе схемы лечения пациентов, страдающих психотическим заболеванием, часто бывает целесообразным начать с доз от около 30 до около 70мг в день, а затем, после наступления стабилизации, дозу можно снизить примерно до 1-10мг в день. Точная доза зависит от способа введения и формы лекарственного средства, от конкретного индивидуума, подвергающегося лечению, и его веса тела, а также от конкретного выбора и опыта лечащего врача или ветеринара.

Лекарственное средство может быть введено любым способом, обеспечивающим эффективную доставку активного соединения к соответствующим тканям-мишеням, например, пероральным способом или парентеральным способом, включая ректальное, чрезкожное, подкожное, внутривенное, внутримышечное или интраназальное введение; при этом предпочтительным является пероральный способ введения.

Типичные композиции включают в себя соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую кислотную соль присоединения в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем. Для изготовления таких композиций может быть использована стандартная техника получения фармацевтических композиций. Например, активное соединение обычно смешивают с носителем, или разбавляют носителем, или вводят в носитель, который может быть в виде ампулы, капсулы, саше, бумаги, или другого контейнера. Если носитель служит в качестве разбавителя, то он может быть твердым, полутвердым, или жидким материалом, который действует как разбавитель, наполнитель или среда для активного соединения. Активное соединение может быть адсорбировано на гранулированной твердой емкости, например, в чаше. Некоторыми примерами подходящих носителей могут служить вода, солевые растворы, спирты, полиэтиленгликоли, полигидроксизатоксилированное касторовое масло, желатин, лактоза, амилоза, стеарат магния, тальк, кремниевая кислота, моноглицериды и диглицериды жирных кислот, пентаэритритоловые сложные эфиры жирных кислот, гидроксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон.

Примерами подходящих солей, которые могут быть использованы в способе настоящего изобретения, являются неорганические и органические кислые соли присоединения, такие, как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, цитрат, лактат, тартрат, оксалат или аналогичные

фармацевтически приемлемые соли присоединения неорганических или органических кислот. Особенно предпочтительными солями являются тартрат, оксалат и гидрохлорид.

Если необходимо, фармацевтические препараты могут быть стерилизованы и смешаны с добавками, эмульгаторами, солью для воздействия на осмотическое давление, буферами, и/или красителями, и т.п., причем, указанные дополнительные ингредиенты не должны вступать в нежелательные реакции с активными соединениями.

Для парентерального введения особенно подходящими являются инъекционные растворы или суспензии, предпочтительно водные растворы с активным соединением, растворенным в полигидроксиллированном касторовом масле.

Для перорального введения особенно подходящими являются таблетки, драже или капсулы, содержащие тальк и/или углеводный носитель или связующее вещество, или т.п. Предпочтительными носителями для таблеток, драже или капсул являются лактоза, кукурузный крахмал, и/или картофельный крахмал. В случае, где используется подслащающий наполнитель, препарат может быть изготовлен в виде сиропа или эликсира.

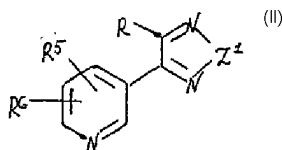
Обычно соединения распределяют по разовым лекарственным формам, каждая из которых содержит от около 1 до около 100 мг в фармацевтически приемлемом носителе.

Типичная таблетка, подходящая для использования в способе настоящего изобретения, может быть получена в соответствии со стандартной техникой изготовления таблеток, и содержит:

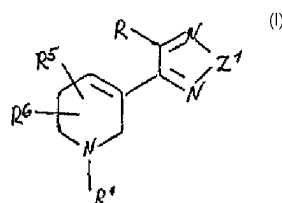
Активное соединение	5,0 мг
Лактоза	67,8 мг (Евр. фарм.)
Авицел (Avicel®)	31,4 мг
Амберлит (Amberlite®)	1,0 мг
Стеарат магния	0,25 мг (Евр. фарм.)

Соединения, используемые в этом способе, могут быть получены, в основном, известными химическими методами. Большинство соединений может быть получено с использованием методики, описанной в патентах США №№ 5 041 455 и 5 043 345, в заявке на Европейский патент 384288, в РСТ/DK91/00234 и РСТ/DK91/00235, которые вводятся в настоящее описание посредством ссылки. Возможные методы синтеза соединений, используемых в способе настоящего изобретения, иллюстрируются в нижеследующем описании. Указанные соединения могут быть получены:

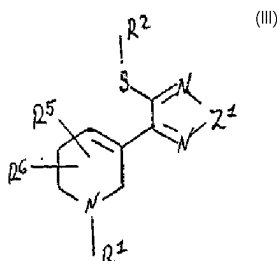
а) путем алкилирования соединения формулы II:



где Z¹, R, R⁵ и R⁶ имеют значения, определенные выше, с использованием алкилгалогенида; и последующего восстановления образованного таким образом соединения с использованием ионов гидрида, в результате чего образуется соединение формулы I:

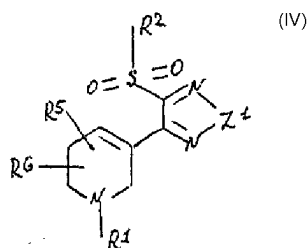


где Z¹, R, R¹, R⁵ и R⁶ имеют значения, определенные выше; или
б) путем окисления соединения формулы III;



где Z¹, R¹, R², R⁵ и R⁶ имеют значения, определенные выше, с использованием стандартной техники, с

образованием соединения формулы IV:



и последующей замены $-SO_2-R$ соответствующим нуклеофилом с получением соединения формулы I.

При этом следует отметить, что настоящее изобретение включает в себя все стереоизомерные формы соединений формулы I, а также их рацематы.

Получение конкретных соединений, используемых в способе настоящего изобретения, описано в нижеследующих Примерах. Однако, эти Примеры не должны рассматриваться как некое ограничение настоящего изобретения.

Пример 1

А. 3-(3-Хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору монохлорида серы (2,4мл, 30мМ) в N,N-диметилформамиде (5мл) медленно добавляли альфа-аминоальфа(3-пиридил)-ацетонитрил (Archve der Pharmazie 289 (4) (1956)) (1,70г, 10мМ). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. После добавления воды (20мл), водную фазу экстрагировали эфиром, а эфирную фазу сливали. К водной фазе добавляли раствор 50%-ного гидроксида калия до pH >9. Затем водную фазу несколько раз экстрагировали эфиром, а эфирные фазы осушали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (элюент: смесь этилацетата/метиленхлорида 1:1). Целевое соединение собирали. Выход: 880мг (45%). M^+ :197.

В. 3-(3-Метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (460мг, 20мМ) в метаноле (10мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (750мг, 3,8мМ). Полученную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 50°C, а затем выпаривали. Образовавшийся остаток растворяли в воде и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение, которое кристаллизовали из петroleйного эфира. Выход: 630мг (86%).

С. 3-(3-Метокси-1,2,5-Тиадиазол-4-ил)-1-метил-пиридиния иодид

Смесь, состоящую из метилиодида (0,37мл, 6мМ) и 3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (500мг, 2,5мМ) в ацетоне (10мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 1,0г (100%).

Д. 1,2,5,6-Тетрагидро-3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридина оксалат

К раствору 3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодида (1,0г, 3мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (460мг, 12мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. После выпаривания остаток растворяли в воде, а затем экстрагировали метиленхлоридом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде оксалатной соли. Выход: 390мг (т.пл. 150°C; M^+ :211; Соединение 1).

Пример 2

А. 3-(3-Этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (440мг, 17мМ) в этаноле (10мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (540мг, 3,3мМ). Полученную смесь перемешивали в течение 10 часов при температуре 40°C, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали 520мг (76%) целевого соединения.

В. 3-(3-Этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, содержащую метилиодид (0,3мл, 5мМ) и 3-(3-этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (520мг, 2,5мМ) в ацетоне (10мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,72г (83%).

С. 3-(3-Этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,72г, 2мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (300мг, 8мМ) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали метиленхлоридом. Осушенные органические фазы выпаривали, а образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты, а затем перекристаллизовывали из метанола с выходом 190мг (температура плавления: 137°C; M^+ : 225; Соединение 2).

Пример 3

А. 3-(3-Пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (440мг, 17мМ) в 1-пропанол (10мл) добавляли 3-(3-хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

(650мг, 3,3мМ). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре 50°С, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали 700мг (96%) целевого соединения.

В. 3-(3-Пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, содержащую метилиодид (0,37мл, 6мМ) и 3-(3-пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (700мг, 3,1мМ) в ацетоне (10мл), перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,98г (88%).

С. 1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (980мг, 2,7мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (380г, 10мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°С. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 440мг (Т.пл.: 148°С; М⁺: 239; Соединение 3).

Пример 4

А. 3-(3-Бутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (290мг, 12,5мМ) в н-бутаноле (10мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (490мг, 2,5мМ). Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при температуре 25°С, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали 590мг (100%) целевого соединения.

В. 3-(3-Бутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, состоящую из метилиодида (0,3мл, 5мМ) и 3-(3-бутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (580мг, 2,5мМ) в ацетоне (5мл), перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 0,60г (64%).

С. 3-(3-Бутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-бутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,60г, 1,6мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (240мг, 6,4мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°С. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом.

Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 280мг (Т.пл. 158°С; М⁺: 253; Соединение 4).

Пример 5

А. 3-(3-Изопропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (290мг, 12,5мМ) в изопропанол (10мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (490мг, 2,5мМ). Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при температуре 25°С, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали 540мг (98%) целевого соединения.

В. 3-(3-Изопропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния йодид

Смесь, содержащую метилиодид (0,3мл, 5мМ) и 3-(3-изопропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (540мг, 2,4мМ) в ацетоне (5мл), перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 0,68г (77%).

С. 1,2,5,6-Тетрагидро-3-(3-изопропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-изопропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (650мг, 1,8мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (280мг, 7,2мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°С. После выпаривания, остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток с помощью колоночной хроматографии очищали (SiO₂, элюент: этил-ацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде

соли щавелевой кислоты. Выход: 280мг (Т.пл. 164°С, М⁺: 239; Соединение 5).

Пример 6

А. 3-(3-Пентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (230мг, 10мМ) в 1-пентаноле (20мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (490мг, 2,5мМ). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре 50°С, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали нужное соединение.

В. 3-(3-Пентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, состоящую из метилиодида (0,3мл, 5мМ) и 3-(3-пентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (620мг, 2,5мМ) в ацетоне (5мл), перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 0,81г (84%).

С. 1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-пентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-пентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,81г, 2мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (300мг, 8мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°С. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали эфиром.

Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой

кислоты, а затем перекристаллизовывали из метанола с выходом 220мг (Т.пл. 150°C; M⁺: 267; Соединение 6).

Пример 7

А. 3-(3-Изобутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил) пиридин

К раствору натрия (230мг, 10мМ) в изобутаноле (10мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (490мг, 2,5мм). Полученную смесь перемешивали в течение трех часов при температуре 50°C, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали метилхлоридом. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали нужное соединение.

В. 3-(3-Изобутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, состоящую из метилиодида (0,6мл, 10мМ) и 3-(3-изобутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (588мг, 2,5мм) в ацетоне (5мл), перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,88г (87%).

С. 1,2,5,6-Тетрагидро-3-(3-изобутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния оксалат

К раствору иодида 3-(3-изобутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,82г, 2,2мм) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (160мг, 4,3мм), и эту реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 0°C. После выпаривания остаток растворяли в воде, а затем экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (элюент: этилацетат/метанола (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 400мг (Т.пл. 135°C; M⁺: 253; Соединение 7).

Пример 8

А. 3-(3-Изопентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (230мг, 10мМ) в изопентаноле (20мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (490мг, 2,5мм). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре 50°C, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали нужное соединение.

В. 3-(3-Изопентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, содержащую метилиодид (0,5мл, 10мМ) и 3-(3-изопентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (622мг, 2,5мм) в ацетоне (5мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,78г (81%).

С. 1,2,5,6-Тетрагидро-3-(3-изопентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-изопентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (780мг, 2мм) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (150мг, 4мм), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанола (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 350мг (Т.пл. 152°C; M⁺: 267; Соединение 8).

Пример 9

А. 3-(3-Гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (230мг, 10мМ) в 1-гексаноле (15мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (490мг, 2,5мм). Полученную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение двух часов, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали нужное соединение.

В. 3-(3-Гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, содержащую метилиодид (0,5мл, 7,5мм) и 3-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (658мг, 2,5мм) в ацетоне (5мл), перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,81г (80%).

С. 3-(3-Гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (810мг, 2мм) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (230мг, 6мм), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. После выпаривания, остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, и образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанола (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 350мг (Т.пл.: 148°C; M⁺: 281; Соединение 9).

Пример 10

А. 3-(3-Бензилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (490мг, 2,5мм) в бензиловом спирте (15мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (490мг, 2,5мм), полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре 50°C, после чего выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали нужное соединение.

В. 3-(3-Бензилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, содержащую метилиодид (0,5мл, 7,5мм) и 3-(3-бензилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (673мг, 2,5мм) в ацетоне (5мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,75г (73%).

С. 3-(3-Бензилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метлпиридина оксалат

К раствору, содержащему 3-(3-бензилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид (750мг, 1,8мм) и

этанол (99,9%, 20мл), добавляли борогидрид натрия (230мг, 6мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°С. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 340мг (Т.пл. 149°С; М⁺: 287; Соединение 10).

Пример 11

А. 3-(3-(3-Бутенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-бутен-1-ол'а (540мг, 7,5мМ) и гидрида натрия (180мг, 7,5мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (490мг, 2,5мМ) в безводном тетрагидрофуране. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали 650мг целевого соединения.

В. 3-(3-(3-Бутенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, содержащую метилиодид (0,5мл, 7,5мМ) и 3-(3-(3-бутенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (583мг, 2,5мМ) в ацетоне (5мл), перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 890мг (96%).

С. 3-(3-(3-Бутенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(3-бутенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (1,03г, 2,8мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (210мг, 5,5мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 0°С. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 380мг (Т.пл. 141°С; М⁺: 251; Соединение 11).

Пример 12

А. 3-(3-(2-Бутилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 2-бутин-1-ол'а (530мг, 7,5мМ) и гидрида натрия (180мг, 7,5мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор

3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (490мг, 2,5мМ) в безводном тетрагидрофуране. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После добавления воды, смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(2-Бутилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, содержащую метилиодид (0,5мл, 7,5мМ) и 3-(3-(2-бутилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (578мг, 2,5мМ) в ацетоне (5мл), перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,88г (95%).

С. 3-(3-(2-Бутилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(2-бутилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,83г, 2,35мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (180мг, 4,7мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°С. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния. Элюент: этилацетат/метанол (4:1). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты, а затем перекристаллизовывали из метанола. Выход: 140мг (Т.пл. 158°С; М⁺: 249; Соединение 12).

Пример 13

А. 3-(3-Пропаргилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору пропаргилового спирта (420мг, 7,5мМ) и гидрида натрия (180мг, 7,5мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (490мг, 2,5мМ) в безводном тетрагидрофуране. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали 530мг (98%) целевого соединения.

В. 3-(3-Пропаргилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, содержащую метилиодид (0,45мл, 7,2мМ) и 3-(3-пропаргилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (430мг, 2,4мМ) в ацетоне (5мл), перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,58г (67%).

С. 1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-пропаргилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-пропаргилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,68г, 1,9мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (230мг, 6мМ). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°С. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 200мг (Т.пл. 155°С; М⁺: 235; Соединение 13).

Пример 14

А. 3-(3-Циклопропилметокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору циклопропилкарбинола (360мг, 5мМ) и гидрида натрия (110мг, 5мМ) в безводном

тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (490мг, 2,5мМ) в безводном тетрагидрофуране. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. После добавления воды, смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали с получением 400мг (69%) целевого соединения.

В. 3-(3-Циклопропилметокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь, содержащую метилиодид (0,25мл, 4мМ) и 3-(3-циклопропилметокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (400мг, 1,7мМ) в ацетоне (5мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,41г (65%).

С. 3-(3-Циклопропилметокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-циклопропилметокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (410мг, 1,1мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (170мг, 4,4мМ), и реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°C. После выпаривания, остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 130мг (Т.пл. 153°C; M⁺: 251; Соединение 14).

Пример 15

А. 3-(3-Хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (1,98г, 10мМ) и метилиодида (4,25г, 30мМ) в ацетоне (10мл) перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. Осадок собирали путем фильтрации и получали 3,40г (100%) целевого соединения.

В. 3-(3-Хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К суспензии, состоящей из борогидрида натрия (330мг, 8,6мМ) и этанола (20мл), добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид (1,46г, 4,3мМ) при температуре 0°C. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°C. После добавления воды смесь экстрагировали этилацетатом. После осушки этилацетатную фазу выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Выход: 880мг (95%). В результате кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты (Т.пл. 124°C; M⁺: 215 и 217; Соединение 16).

С. 1,2,5,6-Тетрагидро-3-(3-метоксиэтокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридина оксалат

К раствору натрия (120мг, 5мМ) в 2-метоксиэтаноле (10мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (310мг, 1мМ). Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при температуре 50°C, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали. Целевое соединение кристаллизовывали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 270мг (Т.пл. 152,1°C; M⁺: 253; Соединение 15).

Д. 3-(3-Хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина гидрохлорид

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (670мг, 3,1мМ) в 1,2-дихлорэтаноле (20мл) добавляли раствор 1-хлороэтил-хлороформата (440мг, 3,1мМ) в 1,2-дихлорэтаноле при температуре 0°C. Реакционную смесь нагревали до температуры 40°C в течение двух часов, а затем выпаривали. Остаток растворяли в метаноле и нагревали с обратным холодильником в течение одного часа. После охлаждения до комнатной температуры осадок собирали путем фильтрации, в результате чего получали 320мг (41%) целевого соединения (Т.пл. 224°C; M⁺: 201 и 203; Соединение 17).

Е. 3-(3-Бутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина оксалат

К раствору натрия (150мг, 6,5мМ) в 1-бутаноле (15мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина гидрохлорид (240мг, 1мМ). Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 50°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали маслообразное вещество (200мг). Целевое соединение кристаллизовали в виде соли щавелевой кислоты из ацетона. Выход: 170мг (52%). (Т.пл. 173-174°C; M⁺: 239; Соединение 18).

Пример 16

А. 3-(3-Хлор-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-этилпиридиния иодид

Раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (1,13г, 5,7мМ) и этилиодида (22,65г, 17мМ) в ацетоне (15мл) перемешивали в течение 16 часов при температуре 40°C. Осадок собирали путем фильтрации и получали целевое соединение. Выход: 510мг (26%).

В. 3-(3-Хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-этил-1,2,5,6-тетрагидропиридина оксалат

К суспензии, состоящей из борогидрида натрия (170мг, 4,5мМ) и этанола (10мл), добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-этилпиридиния йодид (510мг, 1,5мМ) при температуре 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°C. После добавления воды, эту смесь экстрагировали этилацетатом. После осушки, этилацетатную фазу выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 70мг (Т.пл. 143°C; M⁺: 229 и 231; Соединение 19).

Пример 17

А. 3-(3-Этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-этилпиридиния иодид

Раствор 3-(3-этокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,90г, 4,3мМ) и этилиодида (2,03г, 13мМ) в ацетоне

(4мл) перемешивали в течение 16 часов при температуре 40°C. Осадок собирали путем фильтрации и получали 1,34г (86%) целевого соединения.

В. 3-(3-Этоксиди-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-этил-1,2,5,6-тетрагидропиридина оксалат

К суспензии, состоящей из борогидрида натрия (410мг, 10,8мМ) и этанола (10мл), добавляли 3-(3-этоксиди-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-этилпиридиния иодид (1,32г, 3,6мМ) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение одного часа. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. После осушки этилацетатную фазу выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 0,49г. (Т.пл. 120-122°C; М⁺: 239; Соединение 20).

Точно таким же способом были получены следующие соединения:

3-(3-Гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-этилпиридина оксалат из

3-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина, т.пл. 134-135°C, Соединение 209.

3-(3-Этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-этилпиридина оксалат из

3-(3-этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина, т.пл. 151-152°C, Соединение 210.

3-(3-Гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-этилпиридина оксалат из

3-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина, т.пл. 138-139°C, Соединение 211.

Пример 18

3-(3-Гептилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору натрия (120мг, 5мМ) в 1-гептанол (10мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (310мг, 1мМ). Реакционную смесь перемешивали в течение 13 часов при температуре 50°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Этилацетатную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали маслообразное вещество. Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты.

Выход: 270мг (70%). (Т.пл. 152°C; М⁺: 295; Соединение 21).

Пример 19

А 3-(3-(3-Пентинилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-пентин-1-ола (750мг, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране.

Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(3-Пентилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,6мл, 9мМ) и 3-(3-(3-пентилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (10мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,68г (59%).

С. 3-(3-(3-Пектилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(3-пектилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,68г, 1,7мМ) в этаноле (99,9%, 15мл) добавляли борогидрид натрия (150мг, 4мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 240мг (Т.пл. 166-167°C; М⁺: 263; Соединение 22).

Пример 20

А. 3-(3-(4-Пентенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 4-пентен-1-ола (640мг, 7,5мМ) и гидрида натрия (260мг, 7,5мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (490мг, 2,5мМ) в безводном тетрагидрофуране. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(4-Пентилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния йодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 7,5мМ) и 3-(3-(4-пентенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (2,5мМ) в ацетоне (10мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,67г (69%).

С. 3-(3-(4-Пентенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(4-пентенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,67г, 1,7мМ) в этаноле (99,9%, 15мл) добавляли борогидрид натрия (150мг, 4мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 150мг (Т.пл. 141-142°C; М⁺: 265; Соединение 23).

Пример 21

А. 3-(3-(2-Пропенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору аллилового спирта (650мг, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране.

Полученную реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(2-Пропенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-i-метилпиридиния йодид

Смесь метилиодида (0,4мл, 6мМ) и 3-(3-(2-пропенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,96г (88%).

С. 3-(3-(2-Пропенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(2-пропенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,96г, 2,6мМ) в этаноле (99,9%, 25мМ) добавляли борогидрид натрия (210мг, 5,5мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, после чего остаток очищали с помощью колоночной хроматография на двуокиси кремния (элюент: этилацетат/метанол (4:1)), Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 270мг (температура плавления = 136-137°C; M⁺: 237; Соединение 24).

Пример 22

А. 3-(3-Октилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору Натрия (350мг, 15мМ) в 1-октаноле (10мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (590мг, 3мМ). Полученную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 50°C, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали метилехлоридом. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-Октилокси--1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния йодид

Смесь метилиодида (1мл, 15мМ) и 3-(3-октилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,81г (62%).

С. 3-(3-Октилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-октилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,81г, 1,87мМ) в этаноле (99,9%, 10мл) добавляли борогидрид натрия (210мг, 5,6мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (элюент: этилацетат/метанол (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали 330мг целевого соединения в виде соли щавелевой кислоты (т.пл. 144-145°C; M⁺: 309; Соединение 25).

Пример 23

А. 3-(3-(3-Гексинилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-гексин-1-ол'а (880мг, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали с получением целевого соединения.

В. 3-(3-(3-Гексинилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метил-пиридиния йодид

Смесь метилиодида (1мл, 15мМ) и 3-(3-(3-гексинилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,85г (71%).

С. 3-(3-(3-Гексинилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(3-гексинилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,85г, 2,1мМ) в этаноле (39,9%, 10мл) добавляли борогидрид натрия (190мг, 5мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (элюент: этилацетат/метанол (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 350мг (т.пл. 174-475°C; M⁺: 277} Соединение 26).

Пример 24

А. 3- (3-(3-Метил-2-бутенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-метил-2-бутен-1-ол'а (780мг, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,3 часа. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(3-Метил-2-бутенилокси)-1,3,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (1мл, 15мМ) и 3-(3-(3-метил-2-бутенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (3мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,92г (79%).

С. 3-(3-(3-Метил-2-бутенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(3-метил-2-бутенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,92г, 2,3мМ) в этаноле (99,9%, 15мл) добавляли борогидрид натрия (220мг, 6мМ), и реакционную смесь перемешивали при

температуре -10°C в течение получаса. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона

получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 380мг (т.пл. 150-151°C; M⁺: 265; Соединение 27).

Пример 25

А. 3-(3-(3-Бутенил-2-окси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-бутен-2-ол'а (650мг, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали, а затем выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(3-Бутенил-2-окси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (1мл, 15мМ) и 3-(3-(3-бутенил-2-окси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (3мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,73г (65%).

С. 3-(3-(3-Бутенил-2-окси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(3-бутенил-2-окси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,73г, 1,9мМ) в этаноле (99,9%, 15мл) добавляли борогидрид натрия (190мг, 5мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение получаса при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 270мг (т.пл. 134-135°C; M⁺: 251; Соединение 28).

Пример 26

А. 3-(3-(4-Гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 4-гексен-1-ол'а (900мг, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране.

Полученную реакционную смесь в течение 1 часа перемешивали при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали с получением целевого соединения.

В. 3-(3-(4-Гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (1мл, 15мМ) и 3-(3-(4-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,54г (45%).

С. 3-(3-(4-Гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(4-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,54г, 1,3мМ) в этаноле (99,9%, 15мл) добавляли борогидрид натрия (150мг, 4мМ), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение получаса при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 190мг (т.пл. 151-152°C; M⁺: 279; Соединение 29).

Пример 27

А. Транс-3-(3-(3-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору транс-3-гексен-1-ол'а (900мг, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Затем добавляли воду, и смесь экстрагировали эфиром. После осушки и выпаривания эфирной фазы получали целевое соединение.

В. Транс-3-(3-(3-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (1мл, 15мМ) и транс-3-(3-(3-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрация с выходом 0,90г (75%).

С. Транс-3-(3-(3-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида транс-3-(3-(3-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,90г, 2,2мМ) в этаноле (99,9%, 15мл) добавляли борогидрид натрия (190мг, 5мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение получаса при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Затем осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (элюент: этилацетат/метанол (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 420мг (т.пл. 163-164°C; M⁺: 279; Соединение 30).

Пример 28

А. Цис-3-(3-(2-пентилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору цис-2-пентен-1-ол'а (780мг, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране

добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Затем добавляли воду и смесь экстрагировали эфиром. После осушки и выпаривания эфирной фазы получали нужное соединение.

В. Цис-3-(3-(2-пентенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (1мл, 15мМ) и цис-3-(3-(2-пентенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,53г (46%).

С. Цис-3-(3-(2-пентенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида цис-3-(3-(2-пентенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,53г, 1,3мМ) в этаноле (99,9%, 15мл) добавляли борогидрид натрия (150мг, 4мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение получаса при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Затем осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 210мг (т.пл. 143-144°C; M⁺: 265; Соединение 31).

Пример 29

А. Цис-3-(3-(2-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору цис-2-гексен-1-ол'а (900мг, 9мМ) и гидроксида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Затем, эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. Цис-3-(3-(2-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 7,5мМ) и цис-3-(3-(2-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил) пиридина (3мМ) в ацетоне (4мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации.

С. Цис-3-(3-(2-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

Борогидрид натрия (150мг, 4мМ) добавляли к раствору, содержащему цис-3-(3-(2-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид (0,6г, 1мМ) и этанол (99,9%, 20мл), после чего реакционную смесь перемешивали в течение получаса при температуре -10°C. В результате выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Затем осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 150мг (т.пл. 122-123°C; M⁺: 279; Соединение 32).

Пример 30

А. 3-(3-(5-Гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 5-гексен-1-ол'а (900мг, 9мМ) и гидроксида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. Затем добавляли воду и эту смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(5-Гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 7,5мМ) и 3-(3-(5-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 0,75г (62%).

С. 3-(3-(5-Гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(5-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,75г, 1,8мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (150мг, 4мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение получаса при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Затем осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 250мг (т.пл. 137-133°C; M⁺: 279; Соединение 33).

Пример 31

А. Цис-3-(3-(3-Гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору цис-3-гексен-1-ол'а (900мг, 9мМ) и гидроксида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали, выпаривали и получали целевое соединение.

В. Цис-3-(3-(3-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния йодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 7,5мМ) и цис-3-(3-(3-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 0,9г (46%).

С. Цис-3-(3-(3-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору, содержащему цис-3-(3-(3-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид (0,90г, 2,2мМ) и этанол (99,9%, 15мл), добавляли борогидрид натрия (230мг, 6мМ), и эту реакционную смесь

перемешивали в течение получаса при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, после чего остаток очищали посредством колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали 300мг целевого соединения в виде соли щавелевой кислоты (т.пл. 149-150°C; M⁺: 279; Соединение 34).

Пример 32

А. Транс-3-(3-(2-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору транс-2-гексен-1-ола (900мг, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. Транс-3-(3-(2-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 7,5мМ) и транс-3-(3-(2-гексенилокси)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 1,09г (90%).

С. Транс-3-(3-(2-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору, содержащему транс-3-(3-(2-гексенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид (1,09г, 2,7мМ) и этанол (99,9%, 20мл), добавляли борогидрид натрия (270мг, 4мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение получаса при температуре -10°C. После выпаривания, остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, после чего остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 400мг (т.пл. 130-131°C; M⁺: 279; Соединение 35).

Пример 33

А. 3-(1,2,5-Тиадиазол-3-ил)пиридин

К раствору 1-бутантиола (2,7г, 30мМ) и гидрида натрия (1,2г, 30мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (1,2г, 6мМ) в безводном тетрагидрофуране. Эту реакционную смесь перемешивали в течение получаса при температуре -10°C. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метилхлорида (1:1)) и получали целевое соединение.

В. 3-(1,2,5-Тиадиазол-3-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (1мл, 15мМ) и 3-(1,2,5-тиадиазол-3-ил)пиридина (6мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 1,2г (74%).

С. 3-(1,2,5-Тиадиазол-3-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(1,2,5-тиадиазол-3-ил)-1-метилпиридиния (1,2г, 4,4мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (380мг, 10мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение получаса при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, после чего остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали 430мг целевого соединения в виде соли щавелевой кислоты (т.пл. 189-190°C; M⁺: 181; Соединение 36).

Пример 34

1,2,5,6-Тетрагидро-3-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат

К раствору 3-(3-гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (0,70г, 2,4мМ) в 1,2-дихлорэтаноле (20мл) добавляли раствор 1-хлорэтилхлороформата (0,35г, 2,4мМ) в 1,2-дихлорэтаноле при температуре 0°C. Эту реакционную смесь нагревали до температуры 40°C в течение 2 часов, а затем выпаривали. Остаток растворяли в метаноле, нагревали в течение одного часа с обратным холодильником, а затем выпаривали. После этого остаток растворяли в разведенном гидроксиде натрия и экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали и выпаривали. В результате кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 620мг (72%). (Т.пл. 157-159°C; M⁺: 267; Соединение 37).

Точно таким же способом были получены следующие соединения:

3-(3-Этоксид-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина гидрохлорид, т.пл. 217-218°C, Соединение 215.

3-(3-Этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина гидрохлорид, т.пл. 181-182°C, Соединение 216.

3-(3-Пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина оксалат, т.пл. 190-191°C, Соединение 217.

3-(3-Бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина оксалат, т.пл. 182-183°C, Соединение 218.

3-(3-Пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина оксалат, т.пл. 181-182°C, Соединение 219.

3-(3-Гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина оксалат, т.пл. 173-175°C, Соединение 220.

3-(3-(4-Пентинилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина оксалат, т.пл. 140-142°C, Соединение 221.

3-(3-(2,2,2-Трифторэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина гидрохлорид, т.пл.

105-110°C, Соединение 222.

3-(3-(2,2,2-Трифторэтоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина гидрохлорид, т.пл. 149-151°C, Соединение 223.

3-(3-(2-феноксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридина оксалат, т.пл. 191-192°C, Соединение 224.

Пример 35

А. 3-(3-(2-(2-Метоксиэтоксид)этоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (210мг, 9мМ) в 2-(2-метоксиэтоксид)этанол (10мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (590мг, 3мМ). Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 50°C, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(2-(2-Метоксиэтоксид)этоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 9мМ) и 3-(3-(2-(2-метоксиэтоксид)этоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (10мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 0,76г (60%).

С. 3-(3-(2-(2-Метоксиэтоксид)этоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(2-(2-метоксиэтоксид)этоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (0,76г, 1,8мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (150мг, 4мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, после чего остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 70мг (т.пл. 142-143°C; M⁺: 299; Соединение 38).

Пример 36

А. 3-(3-(3-Этоксид-1-пропоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-этоксид-1-пропанола (940мг, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Эту реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(3-Этоксид-1-пропоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 9мМ) и 3-(3-этоксид-1-пропоксид-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации.

С. 3-(3-(3-Этоксид-1-пропоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору, содержащему 3-(3-(3-этоксид-1-пропоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид (3мМ) в этаноле (99,9%, 15мл), добавляли борогидрид натрия (190мг, 5мМ), эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 210мг (т.пл. 149-150°C; M⁺: 283; Соединение 39).

Пример 37

А. 3-(3-(2-Этоксидэтоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 2-этоксидэтанола (1,08г, 12мМ) и гидрида натрия (410мг, 12мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (790мг, 4мМ) в безводном тетрагидрофуране. Полученную смесь перемешивали в течение двух часов при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(2-Этоксидэтоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 9мМ) и 3-(3-(2-этоксидэтоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (4мМ) в ацетоне (3мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 1,45г (92%).

С. 3-(3-(2-Этоксидэтоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(2-этоксидэтоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (1,45г, 3,7мМ) в этаноле (99,9%, 15мл) добавляли борогидрид натрия (350мг, 9мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 640мг (т.пл. 153-156°C; M⁺: 269; Соединение 40).

Пример 38

А. 3-(3-(2-Бутоксидэтоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 2-бутоксидэтанола (1,06г, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Эту реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое

соединение.

В. 3-(3-(2-Бутоксиэтокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 9мМ) и 3-(3-(2-бутоксиэтокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (4мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 1,07г (85%).

С. 3-(3-(2-Бутоксиэтокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(2-бутоксиэтокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (1,07г, 2,5мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (230мг, 6мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол: (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 490мг (т.пл. 152-153°C, M⁺: 237, Соединение 41).

Пример 39

А. 3-(3-(2-(2-Бутоксиэтокси)этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 2-(2-бутоксиэтокси)этанола (1,46г, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) з безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(2-(2-Бутоксиэтокси)этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 9мМ) и 3-(3-(2-(2-бутоксиэтокси)этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации.

С. 3-(3-(2-(2-Бутоксиэтокси)этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(2-(2-бутоксиэтокси)этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (3мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (230мг, 6мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, после чего остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 340мг (т.пл. 90-91°C, M⁺: 341, Соединение 42).

Пример 40

А. 3-(3-(2-(2-Этоксиэтокси)этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-пиридин

К раствору 2-(2-этоксиэтокси)этанола (1,21г, 9мМ) и гидрида натрия (310мг, 9мМ) в безводном тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (590мг, 3мМ) в безводном тетрагидрофуране. Эту реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(2-(2-Этоксиэтокси)этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния йодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 9мМ) и 3-(3-(2-(2-этоксиэтокси)-этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации.

С. 3-(3-(2-(2-Этоксиэтокси)этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(2-(2-этоксиэтокси)этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (3мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (230мг, 6мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 290мг (т.пл. 115-116°C, M⁺: 313; Соединение 43).

Пример 41

А. 3-(3-(4-Метилпиперидино)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

Раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (10,80г, 4мМ) и 4-метилпиперидина (1,96г, 20мМ) в ДМФ (10мл) нагревали при температуре 100°C в течение трех часов. После выпаривания к остатку добавляли воду и смесь экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метиленхлорид (1:2)). Выход 0,8г (77%).

В. 3-(3-(4-Метилпиперидино)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 8мМ) и 3-(3-(4-метилпиперидино)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,8г, 3,1мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации. Выход: 1,14г (92%).

С. 3-(3-(4-Метилпиперидино)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(4-метилпиперидино)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (1,14г, 2,8мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (270мг, 7мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 450мг (т.пл. 106-107°C; M⁺: 278; Соединение 44).

Пример 42

А. 3-(3-Морфолино-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

Раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,59г, 3мМ) и морфолина (1,3г, 15мМ) в ДМФ (5мл) нагревали в течение 3 часов при 100°C. После выпаривания к остатку добавляли воду, и смесь экстрагировали эфиром. Органические фазы объединяли, осушали и выпаривали, после чего остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метилхлорида (1:1)). Выход: 0,68г (91%).

В. 3-(3-Морфолино-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 8мМ) и 3-(3-морфолино-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (680мг, 2,7мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Целевое соединение осаждали из раствора и собирали путем фильтрации с выходом 1,0г (94%).

С. 3-(3-Морфолино-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-морфолино-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (1,53г, 39мМ) в этаноле (99,9%, 30мл) добавляли борогидрид натрия (380мг, 10мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. После выпаривания и осушки органических фаз образовавшийся остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 470мг (т.пл. 177-178°C; M⁺: 266; Соединение 45).

Пример 43

А. 3-(3-Гексиламино-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

Раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,59г, 3мМ) и гексиламина (1,52г, 15мМ) в ДМСО (5мл) нагревали при температуре 100°C в течение 48 часов. После выпаривания к остатку добавляли воду, и смесь экстрагировали эфиром. Объединенные органические экстракты осушали, а затем выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-Гексиламино-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,6мл, 9,6мМ) и 3-(3-гексиламино-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3,2мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 часов, а затем выпаривали.

С. 3-(3-Гексиламино-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-гексиламино-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (4,2мМ) в этаноле (99,9%, 25мл) добавляли борогидрид натрия (380мг, 10мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (двуокись кремния; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). в результате кристаллизации из ацетона получали 490мг целевого соединения в виде соли щавелевой кислоты (т.пл. 102-103°C; M⁺: 280; Соединение 46).

Пример 44

А. 3-(3-Пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

Бисульфид натрия (220мг, 3мМ) добавляли в течение 30 минут к раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,59г, 3мМ) в ДМФ (20мл) при комнатной температуре. Затем добавляли карбонат калия (1,24г, 9мМ) и иодопропан (0,76г, 4,5мМ). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали 0,63г (89%) целевого соединения.

В. 3-(3-Пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (0,5мл, 8мМ) и 3-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,63г, 2,6мМ) в ацетоне (5мл) перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, а затем выпаривали.

С. 3-(3-Пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-пропилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (2,6мМ) в этаноле (99,9%, 15мл) добавляли борогидрид натрия (200мг, 5мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. После осушки и выпаривания органических фаз остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (двуокись кремния; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали 310мг целевого соединения в виде соли щавелевой кислоты (т.пл. 138-139°C; M⁺: 255; Соединение 47).

Пример 45

А. 3-(3-Бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,5г, 2,5мМ) в ДМФ (20мл) при комнатной температуре добавляли бисульфид натрия (0,5г, 6,8мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. После добавления карбоната калия (2г, 14,5мМ) и бутилиодида (1мл, 3,8мМ), реакционную смесь перемешивали еще 10 минут. Затем добавляли воду (50мл), и полученную смесь экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение. Выход: 0,6г.

В. 3-(3-Бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,6г, 2,3мМ) добавляли метилиодид (1мл, 15мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, а затем выпаривали.

С. 3-(3-Бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (2,3мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (250мг, 6,2мМ), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение

одного часа при 0°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали эфиром. Затем осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (двуокись кремния; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). в результате кристаллизации из ацетона получали 300мг целевого соединения в виде соли щавелевой кислоты (т.пл. 148-150°C; M⁺: 269; Соединение 48).

Пример 46

А. 3-(3-Метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,5г, 2,5мМ) в ДМФ (20мл) при комнатной температуре добавляли бисульфид натрия (0,5г, 6,8мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. После добавления карбоната калия (2г, 1,45мМ) и метилиодида (1мл, 15мМ), реакционную смесь перемешивали еще 10 минут. Затем добавляли 50мл воды, и смесь экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение. Выход: 0,5г.

В. 3-(3-Метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,5г, 2,3мМ) добавляли метилиодид (1мл, 15мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, а затем выпаривали.

С. 3-(3-Метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (2,3мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (250мг, 6,2мМ), и эту реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 0°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Затем осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (двуокись кремния; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали 300мг целевого соединения в виде соли щавелевой кислоты (т.пл. 169-170°C; M⁺: 227; Соединение 49).

Пример 47

А. Альфа-оксимида-3-пиридилацетонитрил

3-Пиридилацетонитрил (47,2г, 400мМ) растворяли в растворе гидроксида натрия (16г, 400мМ) и метанола (100мл). Метилнитрит, полученный путем добавления раствора концентрированной серной кислоты (12,8мл) и воды (26мл) к раствору нитрита натрия (33,2г, 480мМ) в воде (20мл) и метаноле (20мл), барботировали через раствор 3-пиридилацетонитрила при 0°C. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 0°C, а образовавшийся осадок собирали путем фильтрации. После этого осадок промывали небольшим количеством метанола, и получали 41,1г (70%) нужного продукта. M⁺: 147.

В. Альфа-оксимида-3-пиридилацетамидоксим

Смесь, состоящую из альфа-оксимида-3-пиридилацетонитрила (41,1г, 279мМ), гидрохлорида гидроксилamina (21,5г, 310мМ) и ацетата натрия (50,8г, 620мМ) в этаноле (99,9%, 500мл), нагревали с обратным холодильником в течение 4 часов. После охлаждения осадок собирали путем фильтрации и осушали. Этот осадок содержал нужный продукт и ацетат натрия (85г, 168%); M⁺: 180.

С. 3-(3-Амино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридин

Неочищенный альфа-оксимино-3-пиридилацетамидоксим (5г) и пентахлорид фосфора (5г) нагревали с обратным холодильником в безводном эфире (250мл) в течение 6 часов. Эту смесь подщелачивали путем добавления воды и карбоната калия, а затем фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали эфиром, а объединенные эфирные фазы осушали. В результате выпаривания эфирных фаз получали целевое соединение (850мг); M⁺: 162.

Д. 3-(3-Амино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-амино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридина (870мг, 5,3мМ) в ацетоне (20мл) добавляли метилиодид (990мкл, 16мМ), и эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Целевое соединение осаждали и собирали путем фильтрации (1,1г, 69%).

Е. 3-(3-Амино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору, содержащему 3-(3-амино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид (1,05г, 3,45мМ) в метаноле (80мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (262мг, 6,9мМ). Через 15 минут к смеси добавляли воду (40мл), и эту смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали, выпаривали и очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: смесь этилацетата/метанола (2:1)). В результате кристаллизации из ацетона с использованием щавелевой кислоты получали целевое соединение (310мг, 50%-ный выход) (т.пл. 181-183°C; M⁺: 180; Соединение 50).

Пример 48

А. 3-(3-Ацетиламино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридин

Неочищенный гидроксимино-3-пиридилметиламидоксим (4,5г) и полифосфорную кислоту (49г) перемешивали в течение 18 часов при температуре 100°C. После охлаждения до комнатной температуры к смеси медленно добавляли водный раствор аммиака (25%) до pH 9, а образовавшийся осадок собирали путем фильтрации. Этот осадок растворяли в воде и экстрагировали метиленхлоридом. Органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение (430мг).

В. 3-(3-Ацетиламино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-ацетиламино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридина (490мг, 2,4мМ) в ацетоне добавляли метилиодид (450мкл, 7,2мМ). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Осадок собирали путем фильтрации. Выход: 640мг (77%).

С. 3-(3-Ацетиламино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-ацетиламино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (640мг, 1,85мМ) в метаноле (15мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (140мг, 3,7мМ). Через 15 минут к раствору добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали и выпаривали. После кристаллизации из ацетона с щавелевой кислотой получали целевое соединение с выходом 140мг (т.пл. 180-184°C; M⁺: 222; Соединение 51).

Пример 49

А. 3-(1,2,5-Оксадиазол-3-ил)пиридин и 3-(3-хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-(3-амино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридина (1,0г, 6,2мМ) в ледяной уксусной кислоте (16мл) и концентрированной соляной кислоте (5,2мл) добавляли С Cl₂ (938мг, 7мМ) и медную проволоку в виде спирали (100мг) при 0°C. Через 10 минут по капле при 5°C добавляли раствор нитрита натрия (483мг, 7мМ) в воде (3мл). После этого реакционную смесь размешивали еще 30 минут при 0°C. Затем для доведения pH до щелочного значения добавляли водный раствор гидроксида натрия (2н.), и полученную смесь экстрагировали простым эфиром. Эфирные фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали смесь целевых соединений. После разделения с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат) получали хлоро-соединение (верхнее пятно) с выходом 230мг, и незамещенный продукт (нижнее пятно) с выходом 60мг.

В. 3-(3-Хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридина (230мг, 1,2мМ) в ацетоне добавляли метилиодид (1мл, 15мМ). Реакционную смесь размешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, выпаривали и получали целевое соединение.

С. 3-(3-Хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (1,2мМ) в метаноле (5мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (119мг, 3,2мМ). Через 15 минут к раствору добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали эфиром. Эфирные фазы осушали и выпаривали. После кристаллизации из ацетона со щавелевой кислотой и перекристаллизации из ацетона получали целевое соединение с выходом 60мг (т.пл. 126-129°C; M⁺: 198 и 200; Соединение 52).

Пример 50

А. 3-(1,2,5-Оксадиазол-3-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(1,2,5-оксадиазол-3-ил)пиридина (430мг, 2,9мМ) в ацетоне (20мл) добавляли метилиодид. Реакционную смесь размешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Полученный продукт осаждали из раствора и целевое соединение собирали путем фильтрации с 82% выходом (700мг).

В. 3-(1,2,5-Оксадиазол-3-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(1,2,5-оксадиазол-3-ил)-1-метилпиридиния (640мг, 2,2мМ) в метаноле (15мл) и воде (2мл) при 0°C добавляли борогидрид натрия (168мг, 4,4мМ). Через 15 минут к раствору добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали и выпаривали. Остаток кристаллизовали в виде соли щавелевой кислоты из ацетона, в результате чего получали целевое соединение с выходом 100мг {т.пл. 238-240°C с разложением; M⁺: 165; Соединение 53}.

Пример 51

А. 3-(3-(Гексилокси-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (100мг, 4,3мМ) в 1-гексанол (10мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридин (180мг, 1мМ). Полученную смесь размешивали в течение 18 часов при 25°C, а затем выпаривали. Остаток растворяли в воде, и экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы осушали, выпаривали и получали целевое соединение.

В. 3-(3-Гексилокси-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (1мл, 15мМ) и 3-(3-гексилокси-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридина (1мМ) в ацетоне (5мл) размешивали в течение 18 часов при комнатной температуре, и получали целевое соединение.

С. 3-(3-Гексилокси-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-гексилокси-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (1мМ) в метаноле (5мл) добавляли борогидрид натрия (76мг, 2мМ), и полученную реакционную смесь размешивали 15 минут при 0°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали эфиром. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона и получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 60мг. (Т.пл. 143-147°C; M⁺: 265; Соединение 54).

Пример 52

А. 3-(3-Бутилокси-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридин

К раствору натрия (150мг, 6,5мМ) в 1-бутаноле (5мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил) пиридин (350мг, 1,9мМ). Смесь размешивали в течение 2 часов при 25°C и выпаривали. Остаток растворяли в воде и экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-Бутилокси-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (1мл, 15мМ) и 3-(3-бутилокси-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридина (1,9мМ) в ацетоне (10мл) размешивали 18 часов при комнатной температуре и выпаривали.

С. 3-(3-Бутилокси-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-бутилокси-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (1,9мМ) в метаноле (20мл)

добавляли борогидрид натрия (148мг, 3,8мМ), и полученную реакционную смесь размешивали 15 минут при 0°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали эфиром. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 120мг. (Т.пл. 132-135°C; M⁺: 237; Соединение 55).

Пример 53

А. 3-(3-(3-Гексинилокси)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-гексин-1-ол'а (980мг, 10мМ) и гидроксида натрия (240мг, 10мМ) в сухом тетрагидрофуране добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридина (450мг, 2,5мМ) в сухом тетрагидрофуране. Реакционную смесь размешивали 2 часа при комнатной температуре. Затем добавляли воду, и полученную смесь экстрагировали эфиром. Эфирную фазу осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(3-Гексинилокси)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

Смесь метилиодида (1,5мл, 22мМ) и 3-(3-(3-гексинилокси)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридин (2,5мМ) в ацетоне (20мл) размешивали 18 часов при комнатной температуре, после чего смесь выпаривали и получали целевое соединение.

С. 3-(3-(3-Гексинилокси)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(3-гексинилокси)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (2,5мМ) в метаноле (20мл) добавляли борогидрид натрия (190мг, 5мМ) и реакционную смесь размешивали в течение 15 минут при 0°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали эфиром. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). После кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 50мг. (Т.пл. 159-161°C; M⁺: 261; Соединение 56).

Пример 54

3-(3-Фенил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридиния оксалат

К раствору 3-(3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (450мг, 1,5мМ) в тетрагидрофуране (20мл) медленно добавляли раствор бромида пентилмагния (1,5мМ) в тетрагидрофуране при 0°C. Реакционную смесь размешивали в течение 10 минут, после чего добавляли воду (20мл). Полученный продукт экстрагировали эфиром (3x100мл), а осушенные эфирные фазы выпаривали. Остаток кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 300мг (58%). После перекристаллизации из этанола получали 125мг целевого соединения (24%). (Т.пл. 156-157°C; M⁺: 251; Соединение 57).

Пример 55

3-(3-Гептил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридиния оксалат

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (450мг, 1,5мМ) в тетрагидрофуране (20мл) медленно добавляли раствор бромида гептилмагния (1,5мМ) в тетрагидрофуране при 0°C. Реакционную смесь размешивали в течение 10 минут, после чего добавляли воду (20мл). Полученный продукт экстрагировали эфиром (3x100мл), а осушенные эфирные фазы выпаривали. Остаток кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 400мг (73%). (Т.пл. 151-152°C; M⁺: 274; Соединение 58).

Пример 56

3-(3-(5-Гексенил)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридиния оксалат

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (450мг, 1,5мМ) в тетрагидрофуране (20мл) медленно добавляли раствор бромида 5-гексенилмагния (1,5мМ) в тетрагидрофуране при 0°C. Реакционную смесь размешивали в течение 10 минут, после чего добавляли воду (20мл). Полученный продукт экстрагировали эфиром (3x100мл) и осушенные эфирные фазы выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение получали после кристаллизации из ацетона в виде соли щавелевой кислоты с выходом 340мг (64%). (Т.пл. 113-115°C; M⁺: 263; Соединение 59).

Пример 57

3-(3-Октил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридиния оксалат

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (450мг, 1,5мМ) в тетрагидрофуране (20мл) медленно добавляли раствор бромида октилмагния (1,5мМ) в тетрагидрофуране при 0°C. Реакционную смесь размешивали в течение 10 минут, после чего добавляли воду (20мл). Полученный продукт экстрагировали эфиром (3x100мл), и осушенные эфирные фазы выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). Целевое соединение получали в виде соли щавелевой кислоты после кристаллизации из ацетона с выходом 430мг (75%). (Т.пл. 157-158°C; M⁺: 293; Соединение 60).

Пример 58

3-(3-Изобутил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридиния оксалат

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (300мг, 1,5мМ) в тетрагидрофуране (20мл) медленно добавляли раствор бромида изобутилмагния (1,5мМ) в тетрагидрофуране при 0°C. Реакционную смесь размешивали в течение 10 минут, после чего добавляли воду (20мл). Полученный продукт экстрагировали эфиром (3x100мл) и осушенные эфирные фазы выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). После кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 350мг (76%). (Т.пл.

148-149°C; M⁺: 237; Соединение 61).

Пример 59

3-(3-Циклопропилметил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридиния оксалат

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (300мг, 1,4мМ) в тетрагидрофуране (20мл) медленно добавляли раствор бромид циклопропилметилмагния (1,5мМ) в тетрагидрофуране при 0°C. Реакционную смесь размешивали в течение 10 минут, после чего добавляли воду (20мл). Полученный продукт экстрагировали эфиром (3x100мл) и осушенные эфирные фазы выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент; этилацетат/метанол (4:1)). После кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 380мг (83%). (Т.пл. 147-148°C; M⁺: 235; Соединение 62).

Пример 60

3-(3-Пропил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридиния оксалат

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (450мг, 1,5мМ) в тетрагидрофуране (20мл) медленно добавляли раствор бромид пропилмагния (1,5мМ) в тетрагидрофуране при 0°C. Реакционную смесь размешивали в течение 10 минут, после чего добавляли воду (20мл). Полученный продукт экстрагировали эфиром (3x100мл), и осушенные эфирные фазы выпаривали. Остаток кристаллизовали из ацетона и получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 350мг (75%). (Т.пл. 141-142°C; M⁺: 223; Соединение 63).

Пример 61

А. 3-(3-Октилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,59г, 3мМ) в диметилформамиде (20мл) при комнатной температуре добавляли бисульфид натрия (0,25г, 3,3мМ), и полученную реакционную смесь размешивали в течение 30 минут. Затем добавляли карбонат калия (1,24г, 9мМ) и 1-бромоацетат (0,80мл, 4,5мМ), и реакционную смесь размешивали еще 10 минут. После этого добавляли воду (50мл) и смесь экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-Октилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-октилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) добавляли метилиодид (90,5мл, 7,5мМ), и реакционную смесь размешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, а затем выпаривали.

С. 3-(3-Октилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-октилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (3мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (270мг, 7мМ), и полученную реакционную смесь размешивали в течение 1 часа при 0°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). После кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 400мг. (Т.пл. 121-122°C; M⁺: 325; Соединение 64).

Пример 62

А. 3-(3-Этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,59г, 3мМ) в диметилформамиде (20мл) при комнатной температуре добавляли бисульфид натрия (0,25г, 3,3мМ), и реакционную смесь размешивали в течение 30 минут. Затем добавляли карбонат калия (1,24г, 9мМ) и этилиодид (0,36мл, 4,5мМ), и реакционную смесь размешивали еще 10 минут. После этого добавляли воду (50мл) и экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали, выпаривали и получали целевое соединение.

В. 3-(3-Этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) добавляли метилиодид (0,5мл, 7,5мМ), и реакционную смесь размешивали 48 часов при комнатной температуре, а затем выпаривали.

С. 3-(3-Этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (3мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (270мг, 7мМ) и реакционную смесь размешивали в течение 1 часа при 0°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). После кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 490мг. (Т.пл. 145-146°C; M⁺: 241; Соединение 65).

Пример 63

А. 3-(3-Пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,59г, 3мМ) в диметилформамиде (20мл) при комнатной температуре добавляли бисульфид натрия (0,25г, 3,3мМ), и реакционную смесь размешивали в течение 30 минут. Затем добавляли карбонат калия (1,24г, 9мМ) и пентилбромид (700мг, 4,5мМ), и реакционную смесь размешивали еще 10 минут. После этого добавляли воду (50мл), и смесь экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-Пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3мМ) добавляли метилиодид (0,5мл, 7,5мМ), и полученную реакционную смесь размешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, а затем выпаривали.

С. 3-(3-Пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору, содержащему 3-(3-пентилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид (3ММ) и этанол (99,9%, 20мл), добавляли борогидрид натрия (300мг, 8ММ), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 0°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, после чего остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). в результате кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 430мг (т.пл. 136-138°C; М⁺: 283; Соединение 66).

Пример 64

А. 3-(3-Гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,59г, 3ММ) в ДМФ (20мл) при комнатной температуре добавляли бисульфид натрия (0,25г, 3,3ММ), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут. После добавления карбоната калия (1,24г, 9ММ) и гексилбромид (0,63мл, 4,5ММ), реакционную смесь перемешивали еще 10 минут. Затем добавляли воду (50мл), и эту смесь экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое еединение.

В. 3-(3-Гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (3ММ) добавляли метилиодид (1мл, 15ММ), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре, а затем выпаривали.

С. 3-(3-Гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору, содержащему 3-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид (3ММ) и этанол (99,9%, 20мл), добавляли борогидрид натрия (230мг, 6ММ), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при температуре 0°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а затем остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (двуокись кремния; элюент: этилацетат/метанол (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 350мг (т.пл. 126-127°C; М⁺: 297; Соединение 67).

Пример 65

А. 3-(3-(5-Цианопентилтио)-1,2,3-тиадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (0,59г, 3,0ММ) в ДМФ (20мл) при комнатной температуре добавляли моногидрат бисульфида натрия (0,25г, 3,3ММ), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. После добавления карбоната калия (1,24г, 9ММ) и 6-бромокапронитрила (0,80г, 4,5ММ) реакционную смесь перемешивали еще 24 часа. Затем добавляли воду (50мл), и эту смесь экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали целевое соединение.

В. 3-(3-(5-Цианопентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-(5-цианопентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-пиридина (3ММ) в ацетоне добавляли метилиодид (1мл, 15ММ), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре, а затем выпаривали.

С. 3-(3-(5-Цианопентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагиро-1-метилпиридина оксалат

К раствору, содержащему 3-(3-(5-цианопентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метеллпиридиния иодид (3ММ) и этанол (99,9%, 20мл), добавляли борогидрид натрия (290мг, 7,5ММ), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Затем осушенные органические фазы выпаривали и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂; элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). В результате кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 410мг; т.пл. 139-140°C (Соединение 68).

Точно таким же способом, но с использованием соответствующего алкилгалогенида, были получены следующие соединения:

3-(3-(3-Хлоропропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл.136-138°C, Соединение 69.

3-(3-(3-Цианопропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпирилина оксалат, т.пл. 117,5-118°C, Соединение 70.

3-(3-(3-Фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилиридина оксалат, т.пл.110-110,5°C, Соединение 71.

3-(3-(2-Феноксипропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 125,5-126°C, Соединение 72.

3-(3-(4-Цианобутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 127-127,5°C, Соединение 73.

3-(3-(8-Гидроксиоктилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 112,5-113,5°C, Соединение 74.

3-(3-(4-Хлорбутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 136-137°C, Соединение 75.

3-(3-(4,4-Бис-(4-фторфенил)-бутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 117,5-118°C, Соединение 76.

- 3-(3-(2-(1,3-Диоксолан-2-ил)-этилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 117-118°C, Соединение 77.
- 5 3-(3-(4-Цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 138-140°C, Соединение 78.
- 3-(3-(2-Фенилэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 155-156°C, Соединение 79.
- 3-(3-(4-Бромбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 139-140°C, Соединение 80.
- 10 3-(3-(4-Метилбензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 162-165°C, Соединение 81.
- 3-(3-(4-Пиридилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 140-142°C. Соединение 82.
- 3-(3-(2-Бензоилэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 99-100°C. Соединение 83.
- 15 3-(3-(4-Оксо-4-(4-фторфенил)-бутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, т.пл. 131-132°C. Соединение 84.
- 3-(3-Бензилоксикарбонилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 179-180°C. Соединение 85.
- 20 3-(3-Бентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 195-197°C. Соединение 86.
- 3-(3-(4,4,4-Трифторобутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 163-165°C. Соединение 87.
- 25 3-(3-(5,5,5-Трифторопентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 134-136°C. Соединение 88.
- 3-(3-(6,6,6-Трифторогексилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 128-129°C. Соединение 89.
- 3-(3-Этоксикарбонилпентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 78-81°C. Соединение 90.
- 30 3-(3-(2,2,2-Трифторэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 159-163°C. Соединение 225.
- 3-(3-Изогексилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 131-134°C. Соединение 226.
- 35 3-(3-Этоксикарбонилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина гидрохлорид. Т.пл. 109-111°C. Соединение 227.
- 3-(3-(2-(2-Тиенилтио)этилтио))-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 112-115°C. Соединение 228.
- 3-(3-(5-Этил-2-тиенилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 106-110°C. Соединение 229.
- 40 3-(3-(6-Гидроксигексилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 108-110°C. Соединение 230.
- 3-(3-(3-Метил-2-тиенилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 184-186°C. Соединение 231.
- 3-(3-(2-(2-Тиенилтио)пропилтио))-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 193-196°C. Соединение 232.
- 45 3-(3-(4-Этокси-1,2,5-тиадиазол-3-илтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 173-174°C. Соединение 233.
- 3-(3-(5-Метил-2-тиенилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 148-149°C. Соединение 234.
- 50 3-(3-(4-Этилтио)-1,2,5-тиадиазол-3-илтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 187-189°C. Соединение 235.
- 3-(3-(4-Бутилтио)-1,2,5-тиадиазол-3-илтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, Т.пл. 162-164°C. Соединение 236.
- 3-(3-(4-Пропокси-1,2,5-тиадиазол-3-илтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 182-183°C. Соединение 237.
- 55 Цис 3-(3-(3-гексенилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 101-102°C. Соединение 238.
- 3-(3-(1-Циклопропилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 145-146°C. Соединение 239.
- 60 3-(3-(1-Этоксикарбонилпентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 94-95°C. Соединение 240.
- 3-(3-(5-Гексенилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 115-116°C. Соединение 241.
- 3-(3-Циклопентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 144-145°C. Соединение 242.
- 65 3-(3-(2-Метоксиэтилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл.

150-151°C. Соединение 243.

3-(3-(2-(2-Этоксиметокси)-этилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 117-118°C. Соединение 244.

5 3-(3-(4-Пентинилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 121-122°C. Соединение 245.

3-(3-(Гептилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 122-123°C. Соединение 246.

10 3-(3-(2-Этилбутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 141-142°C. Соединение 247.

3-(3-(Циклогексилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 153-155°C. Соединение 248.

3-(3-(7-Октенилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 115-116°C. Соединение 249.

15 3-(3-(3-Бутенилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 140-141°C. Соединение 250.

3-(3-(4-Пентенилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 137-138°C. Соединение 251.

20 3-(3-(3,3,3-Трифторпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 131-135°C. Соединение 252.

3-(3-(1-Оксо-1-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 99-100°C. Соединение 253.

3-(3-(4-Фенилтиобутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 97-99°C. Соединение 254.

25 3-(3-(Цианометилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 176-177°C. Соединение 255.

3-(3-(6-Хлоргексилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 125-126°C. Соединение 256.

30 3-(3-(5-Хлорпентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 106-107°C. Соединение 257.

Пример 66

А. 3-(3-(6,6,6-Трифторгексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-пиридин

35 К смеси гидроксида натрия (12,8мМ) и 6,6,6-трифторо-1-гексанола (3,0г, 19,2мМ) в тетрагидрофуране (40мл) добавляли 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (1,3г, 6,4мМ). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 36 часов, а затем выпаривали. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали диэтиловым эфиром. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель, элюент: этилацетат/гексан), в результате чего получали целевое соединение с выходом 630мг (31%).

В. 3-(3-(6,6,6-Трифторгексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

40 Раствор метилиодида (852мг, 6,0мМ) и 3-(3-(6,6,6-трифторгексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (630мг, 2,0мМ) в ацетоне (25мл) нагревали с обратным холодильником в течение 7 часов. Затем раствор выпаривали, а остаток использовали непосредственно в следующей стадии.

С. 1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(6,6,6-трифторгексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат

45 К раствору иодида (3-(3-(6,6,6-трифторгексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (2,0мМ) в этаноле (15мл) добавляли борогидрид натрия (380мг, 10мМ), и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После выпаривали остаток растворяли в воде и экстрагировали диэтиловым эфиром. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (силикагель; элюент: 25% этилацетат в гексане). После кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 180мг (21%). Т.пл. 138-140°C. Вычислено: % С=45,17, % Н=5,21; % N=9,88. Найдено: % С=45,13; % Н=5,18; % N=9,62. Соединение 91.

50 Аналогичным способом с использованием соответствующего алкокси-производного были получены следующие соединения:

1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(3-(2-тиенил)-1-пропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат. Т.пл. 130-133°C. М⁺: 321. Соединение 92.

55 1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(3-(4-метоксифенил)-1-пропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридинина оксалат. Т.пл. 166-167°C. М⁺: 345. Соединение 93.

1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(2-(4-метоксифенил)-1-этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил) пиридина оксалат. Т.пл. 166-167°C. М⁺: 331. Соединение 94.

60 1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(2-(2-тиенил)-1-этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат, Т.пл. 145-146°C. М⁺: 306. Соединение 95.

1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(2-(3-тиенил)-1-этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат. Т.пл. 138-140°C. Соединение 96.

1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(3-гидрокси-1-пропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат. Т.пл. 105-107°C. М⁺: 256. Соединение 97.

65 1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(2-фенил-1-этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат. Т.пл.

U. 6387 € C2

U A 6 3 8 7 6 C 2

5 1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(3-гидрокси-1-гексилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат. Т.пл. 147-148°C. М⁺: 297. Соединение 100.

1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(3-тиенилметокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат. Т.пл. 175-176°C.
M⁺: 293. Соединение 101.

10 136-138°C. М⁺: 315. Соединение 102.
1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(3-(2-пирропидон-1-ил)-1-пропокси)-1,2,5-триадиазол-4-ил)пиридина оксалат.

Т.пл. 160-161°C, М⁺: 322. Соединение 103.

15	114-116 С. М. : 336. Соединение 104. 1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(2-ацетиамидо-1-этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина	оксалат.	Т.пл.
	145-146°C. М.п.: 282. Соединение 105.		

1.2.5.6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(2-(2-пирролидон-1-ил)-1-этокси)-1.2.5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат.

20 1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(2-пропионамидо-1-этокс)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат. Т.пл. 142-143°C. М⁺: 296. Соединение 107

Т.пл. 157-159°C. M^+ : 310. Соединение 108.

25 133-134°C; M⁺: 347. Соединение 109.
1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(3-(1-пирропилил)-1-пропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксапат.

Т.пл. 241-142°С. М⁺: 308. Соединение 110.

30 3-(3-(2,4-Диметилфенил)пропокси)-1,2,5,6-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6--тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-(2,4-диметилфенил)-3-пропанола Тпл 159-162°C. Соединение

3-(3-(3,4-Диметилфенилпропокси)-1,2,5-диализоп-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксапат из

35 3-(3-хлоро-1,2,3-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-(3,4-диметилфенил)-3-пропанола. Т.пл. 119-121 °С. Соединение 162.

3-(3-Пирролидин-1-ил)пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-пирролидин-1-ил-3-пропанола. Т.пл. 141°C (разложение).

3-(3-(4-Фторфенилпропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из

3-(3-(4-Хлорфенилпропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-(4-хлорфенил)-3-пропанола. Т.пл. 154-155°C. Соединение 166.

3-(3-(3-Метилфенилпропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-(3-метилфенил)-3-пропанола. Т.пл. 138-139°C. Соединение 167.

3-(3-(2,3-Дигидро-1-индолокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пирридина и 1-(5-метилфенил)-3-пропанол. Т.пл.: 100-105 °С. Соединение 167.

3-(3-(4-Метилфенилпропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиримидина и 1-гидрокси-2,6-дигидроиндена. Т.пл. 157-158 °С. Соединение 160.

3-(3-(4-Метилфенилпропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из 50 3-(3-(4-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиримидина и 1-(4-метилфенил)-3-пропанол. Т.пл. 155-159 °С. Соединение 169.

3-(3-(1,2,3,4-Тетрагидро-2-нафтилоски)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-(4-метилфенил)-3-пропанол. Т.пл. 100-103 °С. Соединение 170.

3-(3-Фенилбуктоксил-1,2,5-тиадiazол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из

3-(3-(2-Метилфенилпропокс)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин оксалат из

3-(3-(2,5-Диметилфенилпропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из 3-(3-(2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-(2,5-диметилфенил)3-пропанола. Т.пл. 130-134°C. Соединение 172.

60	3-(3-Метилтиозокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат	из
----	---	----

3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и метилтиозанол. Т.пл. 146-147°С. Соединение 174.

3-(3-хлоро-1,2,5-тиадiazол-4-ил)пиридина и диметиламиноэтанол. Т.пл. 148-150°C. Соединение 175.

3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-(3,4-дихлорфенил)-3-пропанола. Т. пл. 149-151°C. Соединение

176.

3-(3-Диметиламинопропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-диметиламино-3-пропанола. Т.пл. 144-146°С. Соединение 177.		
3-(3-(4-Этилбензилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-этил-4-гидроксиметилбензола. Т.пл. 187-190°С. Соединение 178.		
3-(3-(4-Метилфенилпропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-(4-метилфенил)-3-пропанола. Т.пл. 147-149°С. Соединение 179.		
3-(3-(4-Бутилбензилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-бутил-4-гидроксиметилбензола. Т.пл. 187-190°С. Соединение 180.		
3-(3-(1-Этилпентилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	фумарат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 3-октанола. Т.пл. 117-120°С. Соединение 181.		
3-(3-(1-Этилбutoкси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	фумарат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 3-гептаноло. Т.пл. 139-140°С. Соединение 182.		
3-(3-(1-Метилпентилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	фумарат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 2-гексанола. Т.пл. 143-144°С. Соединение 183.		
3-(3-(5-Гексилилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 6-гидрокси-1-гексина. Т.пл. 120-122°С. Соединение 184.		
3-(3-(4-Циклогексилбутокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-циклогексил-4-бутанола, Т.пл. 145-147°С. Соединение 185.		
3-(3-(5-Гидроксигексилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1,5-дигидроксигексана. Т.пл. 128-129°С. Соединение 186.		
3-(3(5-Оксигексилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 5-оксо-1-гексанола. Т.пл. 143-144°С. Соединение 187.		
3-(3-(3-Метил-4-пентенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-гидрокси-3-метил-4-пентена. Т.пл. 150-151°С. Соединение 188.		
3-(3-(4-Метиленциклогексилметил)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-гидроксиметил-4-метиленциклогексана. Т.пл. 160-161°С. Соединение 189.		
3-(3-(2,3-Диметилпентилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-гидрокси-2,3-диметилпентана Т.пл. 160-161°С. Соединение 190.		
3-(3-(3-Циклогексинилметокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-гидроксиметил-3-циклогексен. Т.пл. 138-140°С. Соединение 191.		
3-(3-Изобутилтиоэтокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и изобутилтиоэтанола, Т.пл. 138-140°С. Соединение 192.		
3-(3-Циклопропилпропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-циклопропил-3-пропанола. Т.пл. 151-153°С. Соединение 193.		
3-(3-(2-Метилциклопропилметокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-гидроксиметил-2-метилциклопропана. Т.пл. 121-122°С. Соединение 194.		
3-(3-Цикlopentилпропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 1-циклопентил-3-пропанола. Т.пл. 154-156°С. Соединение 195.		
3-(3-(4-Метилгексилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 4-метил-1-гексанола. Т.пл. 136-139°С. Соединение 196.		
3-(3-(1-Метилгексилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 2-гептаноло. Т.пл. 118-119°С. Соединение 197.		
3-(3-(4,4,4-Трифторобутокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 4,4,4-трифтор-1-бутанола. Т.пл. 157-160°С. Соединение 198.		
3-(3-(3-Метилпентилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	фумарат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 3-метил-1-пентанола. Т.пл. 133-134°С. Соединение 199.		
3-(3-(6,6,6-Трифторогексилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 6,6,6-трифторо-1-гексанола. Т.пл. 144-146°С. Соединение 200.		
3-(3-(3-Циклобутилпропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 3-циклобутил-1-пропанола. Т.пл. 146-148°С. Соединение 201.		
3-(3-Изопропоксиэтокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина	оксалат	из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и изопропоксиэтанола. Т.пл. 142-143°С. Соединение 202.		

3-(3-(2-Циклогексилэтоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из
3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина и 2-циклопропилэтанола. Т.пл. 134-135°C. Соединение 208.

1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(2-этилсульфинил-1-этоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат

1,2,5,6-Тетрагидро-1-метил-3-(3-(2-этилсульфинил-1-этоксид)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина оксалат
получали аналогичным способом с использованием в качестве исходного спирта 2-(этилтио)-этанол.
Промежуточный 3-(4-(2-этилтио-1-этоксид)-1,2,5-тиадиазол-3-ил)пиридин окисляли 1,1 эквивалентом NaJO_4 и 1
эквивалентом MeSO_3H , используя воду в качестве реакционного растворителя. Через 3,5 часа, раствор
подщелачивали 2н. гидроксидом натрия, а затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты
осушали сульфатом магния и выпаривали в вакууме. Полученный сульфоксид превращали в целевое
соединение способом, аналогичным способу, описанному выше. Т.пл. 171-172°C. M^+ : 302; Соединение 112.

1,2,5,6-Тетрагидро-3-(3-(5-оксогексил)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридин

1,2,5,6-Тетрагидро-3-(3-(5-гидроксигексил)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридин получали аналогичным
способом с использованием 1,5-гексанола. Окисление этого соединения с получением кетона осуществляли в
условиях, описанных ниже. К раствору (-70°C) оксалилхлорида (420мкл, 4,8мМ) в 25мл метилхлорида
добавляли ДМСО (750мкл, 10,6мМ) таким образом, чтобы реакционная температура поддерживалась ниже
-45°C. Через 2 минуты к смеси медленно добавляли
1,2,5-тетрагидро-3-(3-(5-гидроксигексил)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпиридин (1,3г, 4,4мМ) в 20мл
метилхлорида, поддерживая при этом температуру ниже -45°C. Через 15 минут к смеси добавляли 3мл
(21,8мМ) триэтиламина, и эту реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. После добавления
солевого раствора (50мл) смесь три раза экстрагировали 50 миллилитрами метилхлорида. Объединенные
экстракты осушали сульфатом натрия и выпаривали в вакууме. Полученное маслообразное вещество
хроматографировали на силикагеле (элюент: 90% CHCl_3 , 2% MeOH) и получали 810мг маслообразного
вещества, которое растворяли в MeOH и обрабатывали 250 миллиграммами (2,8мМ) щавелевой кислоты.
Полученную соль щавелевой кислоты перекристаллизовывали из смеси MeOH/EtOAc , в результате чего
получали 860мг целевого соединения. Т.пл. 143-144°C. M^+ : 295. Соединение 113.

Пример 67

А. 3-(3-Хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-(3-амино-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридина (1,0г, 6,2мМ) в ледяной уксусной кислоте (16мл) и
концентрированной соляной кислоте (5,2мл) добавляли CuCl_2 (938мг, 7мМ) и спиральную медную проволоку
(100мг) при температуре 0°C. Через 10 минут к смеси по капле добавляли раствор нитрата натрия (483мг, 7мМ)
в воде (3мл) при температуре 5°C. Затем реакционную смесь перемешивали еще 30 минут при температуре
0°C. Для получения щелочного значения рН к смеси добавляли водный раствор 2н. гидроксида натрия, и эту
смесь экстрагировали эфиром. Эфирные фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали смесь
целевых соединений. В результате разделения с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния
(элюент: этилацетат) получали хлоровое соединение, верхнее пятно, выход=230мг.

В. 3-(3-(3-Фенилпропилтио)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридин

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридина (1,27мл, 7,0мМ) в ДМФ (30мл) при комнатной
температуре добавляли моногидрат бисульфиды натрия (0,74г, 10,5мМ), и полученную реакционную смесь
перемешивали в течение одного часа. После добавления карбоната калия (2,0г, 14,5мМ) и
1-бromo-3-фенилпропана (2,4г, 12мМ) реакционную смесь перемешивали еще 24 часа. Затем добавляли воду
(50мл) и смесь экстрагировали эфиром. Объединенные эфирные фазы осушали и выпаривали. В результате
очистки с помощью колоночной хроматографии на двуокиси кремния (элюент: смесь
этилацетата/метилхлорида (1:1)) получали целевое соединение.

С. 3-(3-(3-Фенилпропилтио)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридина (7мМ) в ацетоне добавляли
метилюидид (1мл, 15мМ), и полученную реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при комнатной
температуре, а затем выпаривали.

Д. 3-(3-(3-Фенилпропилтио)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору иодида 3-(3-(3-фенилпропилтио)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1-метилпиридиния (7мМ) в этаноле
(99,9%, 20мл) добавляли борогидрид натрия (650мг, 17мМ), и полученную реакционную смесь перемешивали в
течение 1 часа при температуре -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде, а затем экстрагировали
этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной
хроматографии на двуокиси кремния (элюент: смесь этилацетата/метанола (4:1)). Целевое соединение
кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. После перекристаллизации получали 170мг
нужного продукта. Т.пл. 106-108°C. Соединение 114.

Точно таким же способом с использованием соответствующего алкилгалогенида были получены следующие
соединения:

3-(3-(2-Феноксиэтилтио)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл.
122-124°C. Соединение 115.

3-(3-Пентилтио-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из
3-(3-хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-пиридина, бисульфиды натрия и 1-бромопентана. Т.пл. 123-124°C.
Соединение 212.

3-(3-Гексилтио-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из
3-(3-хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-пиридина, бисульфиды натрия и 1-бромгексана. Т.пл. 111-113°C. Соединение
213.

3-(3-(4-Пентинилтио)-1,2,5-оксадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат из
3-(3-хлоро-1,2,5-оксадиазол-4-ил)пиридина, бисульфида натрия и 1-бromo-4-пентина. Т.пл. 119-120°C.
Соединение 214.

Пример 68

1-(3-(3-Пиридил)

-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)-4-(3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)-бутана
оксалат

К раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина (0,43г, 2мМ) в ДМФ (30мл)
добавляли бисульфид натрия (0,3г, 4мМ). Реакционную смесь размешивали при комнатной температуре в
течение 1 часа. Затем добавляли карбонат калия (1г) и 3-(3-(4-хлоробутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин, и
реакционную смесь размешивали в течение ночи при комнатной температуре. После этого добавляли воду
(200мл), и водную фазу экстрагировали эфиром (3x100мл). Эфирные экстракты осушали сульфатом магния и
выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (Элюент: этилацетат/метанол, 9:1).
Полученное свободное основание кристаллизовали со щавелевой кислотой из ацетона, и получали целевое
соединение с выходом 0,9г (Соединение 116). Т.пл. 127-129°C.

Пример 69

1-(1-Метилтетразол-5-илтио)-4-(3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)бутана
оксалат

К раствору 3-(3-(4-хлоробутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина (0,30г, 1мМ) в
ДМФ (30мл) добавляли 1-метил-5-меркаптотетразол (0,35г, 3мМ) и карбонат калия (2г). Реакционную смесь
размешивали в течение 60 часов при комнатной температуре. Затем добавляли 1н. соляную кислоту (200мл), и
водную фазу экстрагировали эфиром (2x100мл). Водную фазу подщелачивали твердым карбонатом калия, и
экстрагировали эфиром (3x100мл). Эфирные экстракты после щелочной экстракции объединяли и осушали
сульфатом магния. Эфирную фазу выпаривали, а остаток кристаллизовали из ацетона со щавелевой кислотой,
в результате чего получали целевое соединение с выходом 0,4г (Соединение 117). Т.пл. 77-79°C.

Пример 70

Способом, описанным в Примере 69, и с использованием указанных ниже реагентов получали следующие
соединения:

1-(2-Метил-1,3,4-тиадиазол-5-илтио)-4-(3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)
бутана оксалат из 3-(3-(4-хлорбутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина и
2-метил-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола. Соединение 118. Т.пл. 102-104°C.

1-(2-Тиазолин-2-илтио)-4-(3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)бутана
оксалат из 3-(4-хлорбутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина и 2-тиазолин-2-тиола.
Соединение 119. Т.пл. 116-117°C.

1-(2-Бензоксазолилтио)-4-(3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)бутана
оксалат из 3-(3-(4-илтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-4-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина и 2-меркаптобензоксазола.
Соединение 120. Т.пл. 156-158°C.

1-(2-Метил-1,3,4-тиадиазол-5-илтио)-5-(3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)
пентана оксалат из 3-(3-(5-хлоропентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина и
2-метил-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола. Соединение 121. Т.пл. 69-70°C.

2-(2-Бензтиазолилтио)-5-(3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)пентана
оксалат из 3-(3-(5-хлорпентилтио)-1,2,5-тиадиазол-5-ил)-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина и
2-меркаптобензтиадиола. Соединение 122. Т.пл. 116-117°C.

1-(1-Метилтетразол-5-илтио)-5-(3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)пентана
оксалат из 3-(3-(5-хлорпентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина и
1-метил-5-меркаптотетразола. Соединение 123. Т.пл. 96-97°C.

1-(2-Метил-1,3,4-тиадиазол-5-илтио)-6-(3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)
гексана оксалат из 3-(3-(6-хлоргексилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина и
2-метил-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола. Соединение 124. Т.пл. 85-86°C.

1-(1-Метилтетразол-5-илтио)-6-(3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)гексана
оксалат из 3-(3-(6-хлорогексилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина и
1-метил-5-меркаптотетразола. Соединение 125. Т.пл. 65-66°C.

1-(2-Тиазолин-2-илтио)-6-(3-(1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)-1,2,5-тиадиазол-4-илтио)гексана
оксалат из 3-(3-(6-хлоргексилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метил-1,2,5,6-тетрагидропиридина и
2-тиазолин-2-тиола. (Соединение 126). Т.пл. 61-62°C.

Пример 71

3-(3-Метилсульфонил-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат, гемиацетон

Раствор оксалата 3-(3-метилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (0,25г, 0,0079М)
в воде (10мл) охлаждали в бане из льда/воды, а затем по капле добавляли раствор оксона (0,7г, 0,00114М) в
H₂O (5мл). После этого охлаждающую баню удаляли, и через 5 часов добавляли избыточное количество
NaHSO₃. Полученный раствор охлаждали в бане из льда+воды, а затем подщелачивали, и эту смесь
экстрагировали метиленхлоридом (3x25мл). Экстракты осушали, а затем растворитель выпаривали, и
образовавшийся остаток очищали с помощью радиальной хроматографии (элюент: 5% EtOH - 0,5%
NH₄OH/CHCl₃), в результате чего получали белое кристаллическое твердое вещество (0,2г). Соль щавелевой
кислоты перекристаллизовывали из ацетона и получали бесцветные кристаллы. (Т.пл. 96-97,5°C, Соединение

127). С помощью ЯМР-анализа было подтверждено, что эта соль содержала 0,5М ацетона.

Анализ для $C_9H_{13}N_3O_2 \cdot C_2H_2O_4 \cdot 0,5C_3H_6O$;

Вычислено: С 39,68; Н 4,79; N 11,10;

Найдено: С 39,52; Н 4,85; N 11,19.

3-(3-2-(1-Пирролидинил)этокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина диоксалат

Суспензию, состоящую из NaH (0,0075М) в тетрагидрофуране (25мл) обрабатывали 2-гидроксиэтилпирролидином (1мл, 0,0086М), и через 30 минут к этой суспензии добавляли свободное основание (Соединение 127) (0,6г, 0,0023М). Еще через один час к смеси добавляли воду (22мл), а растворитель выпаривали. Остаток суспендировали в воде и экстрагировали метиленхлоридом (3x25мл). После этого экстракты осушали, растворитель выпаривали, а остаток очищали с помощью радиальной хроматографии (элюент: 20% EtOH-2% NH_4OH - $CHCl_3$), в результате чего получали 0,4г жидкости, окрашенной в бледно-желтый цвет. Полученный ди оксалат перекристаллизовывали из EtOH и получали белое твердое вещество. Т.пл. 186-188°C. Соединение 128.

Анализ для $C_{14}H_{22}N_4O \cdot C_2H_2O_4$ (С, Н, N):

Вычислено: С 45,57; Н 5,52; N 11,81;

Найдено: С 45,53; Н 5,50; N 11,61.

Пример 72

3-(3-(3-(5-Метил-2-тиенил)-1-пропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору 3-(5-метил-2-тиенил)-1-пропанола (4,0г, 25,5мМ) в тетрагидрофуране (40мл) добавляли гидрид натрия (10,2мМ). Полученную смесь перемешивали в течение одного часа при комнатной температуре, а затем к этой реакционной смеси по капле добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (1,0г, 5,1мМ) в тетрагидрофуране (10мл). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакцию гасили водой, и экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу осушали смесью $NaCl/Na_2SO_4$, а затем выпаривали, и получали неочищенный 3-(3-(5-метил-2-тиенил) пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил) пиридин. Раствор, содержащий 3-(3-(5-метил-2-тиенил)пропокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридин (1,0г, 3,2мМ) и иодометан (2,3г, 16,0мМ) в 60мл ацетона, нагревали с обратным холодильником в течение ночи. После выпаривания раствора получали 1,5г кватернизованного продукта. К этому кватернизованному продукту (1,5г) в этаноле (30мл) осторожно добавляли борогидрид натрия (0,6г, 16,0мМ). Затем реакционную смесь выпаривали, и полученный остаток растворяли в воде и экстрагировали метиленхлоридом (3x100мл). Органическую фазу осушали смесью $NaCl/Na_2SO_4$ и выпаривали. После этого остаток очищали с помощью радиальной хроматографии, используя в качестве элюента смесь 0,5% NH_4OH и 5,0% EtOH в $CHCl_3$. В результате этой процедуры получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты с выходом 337мг (Т.пл. 134-137°C. Соединение 129).

Способом, описанным выше, и с использованием вместо 3-(5-метил-2-тиенил)-1-пропанола указанного спирта, были получены следующие соединения:

3-(3-((5-Пропил-2-тиенил)метокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. (Соединение 130) из (5-пропил-2-тиенил)-метанола. Т.пл. 134-135°C.

3-(3-(3-(5-Пентил-2-тиенил)-1-пропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (Соединение 131) из 3-(5-пентил-2-тиенил)-1-пропанола. Т.пл. 138-140°C.

3-(3-(3-(2-Тиенилтио)-1-пропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (Соединение 132) из 3-(2-тиенилтио)-1-пропанола. Т.пл. 102-110°C.

Пример 73

3-(3-(3-(2-Тиенил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

Раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина (2,0г, 10,1мМ) в ДМФ (10мл) охлаждали до 5°C, а затем добавляли карбонат калия (2,8г, 20,2мМ) и моногидрат бисульфата натрия (1,5г, 20,2мМ). После перемешивания в течение 1 часа к реакционной смеси добавляли карбонат калия (1,4г, 10,1мМ) и раствор 3-(2-тиенил)-1-хлоро-пропана (1,8г, 11,2мМ) в ДМФ (5мл), и эту смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Затем реакцию гасили водой и экстрагировали метиленхлоридом (3x75мл). Органическую фазу осушали смесью $NaCl/Na_2SO_4$, а затем выпаривали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии, используя в качестве элюента смесь этилацетата/гексана (1:1), в результате чего получали 1,0г 3-(3-(3-(2-тиенил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)пиридина. Кватернизацию и восстановление осуществляли способом, описанным в Примере 72. (Соединение 133; т.пл. 98-100°C.)

Способом, описанным выше, и с использованием указанного алкилгалогенида получали следующие соединения:

3-(3-(2-Тиенилметилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (Соединение 134) с использованием (2-тиенил)-хлорметана. Т.пл. 131-135°C.

3-(3-(3-(2-Оксазолидинон-3-ил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (Соединение 135) с использованием 3-(2-оксазолидинон-3-ил)-1-хлорпропана. Т.пл. 104-109°C.

3-(3-(3-(2-Тиазолидинон-3-ил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (Соединение 136) с использованием 3-(2-тиазолидинон-3-ил)-1-хлорпропана. Т.пл. 75-81°C.

3-(3-(5-Пентил-2-тиенил)метилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (Соединение 137) с использованием (5-пентил-2-тиенил)хлорметана. Т.пл. 143-146°C.

(R)-{+}

3-(3-(3-(4-Бензил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (Соединение 138) с использованием (R)-3-(4-бензил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-хлорпропана. Т.пл.

124-133°C.

(S)-(-)

3-(3-(3-(4-Бензил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин а оксалат (Соединение 139) с использованием (S)-3-(4-бензил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-хлорпропана. Т.пл. 132-135°C.

(4R,5S)-3-(3-(3-(4-Метил-5-фенил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метил-пиридина оксалат (Соединение 140) с использованием (4R,5S)-3-(4-метил-5-фенил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-хлорпропана. Т.пл. 102-106°C.

(S)-3-(3-(3-(4-Изопропил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (Соединение 141) с использованием (S)-3-(4-изопропил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-хлорпропана. Т.пл. 75-79°C.

(S)-3-(3-(3-(4-Этил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (Соединение 142) с использованием (S)-3-(4-этил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-хлорпропана. Т.пл. 69-71°C.

(S)-3-(3-(3-(4-(2-Бутил)-2-оксазолидинон-3-ил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (Соединение 143) с использованием (S)-3-(4-(2-бутил)-2-оксазолидинон-3-ил)-1-хлорпропана. Т.пл. 77-80°C.

3-(3-(3-(4-Пропил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-пропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат (Соединение 144) с использованием 3-(4-пропил-2-оксазолидинон-3-ил)-1-хлорпропана. Т.пл. 65-68°C.

Пример 74

А. 4-Метил-1-(феноксикарбоил)-1,4-дигидропиридин

Раствор иодида меди (1) (0,28г, 1,5мМ) и диметилсульфида (8мл) в 30мл безводного ТГФ, находящийся в сухой 500-миллиметровой трехгорлой колбе в атмосфере азота, размешивали 10 минут при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли пиридин (2,43мл, 30мМ) в 120мл безводного ТГФ, и охлаждали до -25°C. После этого через капельную воронку добавляли фенилхлороформат (3,9мл, 30мМ) в 10мл безводного ТГФ (сразу после добавления образовывался густой коричневый осадок). Полученную смесь размешивали в течение 15 минут. Затем шприцем к смеси добавляли хлорид метилмагния (10мл, 30мМ), после чего коричневый осадок растворялся. Реакционную смесь размешивали 20 минут при -25°C, а затем 20 минут при комнатной температуре. После этого к реакционной смеси добавляли 20% $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{вод.})}$ (70мл). Полученную смесь экстрагировали 150 миллилитрами диэтилового эфира. Затем органический экстракт промывали 40-миллилитровыми порциями 20% $\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{вод.})}/\text{NH}_4\text{OH}$ (1:1), воды, 10% $\text{HCl}_{(\text{вод.})}$, воды, и соляного раствора. Органический слой осушали $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали 5,9г желтого маслообразного продукта. После дистилляции с использованием прибора Кюгельрора (т.кип. 150-170°C, 1мм рт.ст.) получали 4,9г (77%) целевого соединения (А).

В. 3-Формил-4-метил-1-(Феноксикарбонил)-1,4-дигидропиридин

ДМФ (7,44мл, 97мМ) в 10мл дихлорометана помещали в сухую 50-миллилитровую колбу в атмосфере азота и охлаждали до 0°C. Затем к раствору медленно добавляли оксихлорид фосфора (4,5мл, 48мМ). Полученный раствор размешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Соединение (А) (4,7г, 22мМ) в 40мл дихлорометана размешивали в 100-миллилитровой двухгорлой колбе в атмосфере азота при 0°C. Раствор диметилформамида/оксихлорида фосфора переносили в капельную воронку через канюлю, а затем медленно добавляли в раствор соединения (А)/дихлорометана. После этого ледяную баню удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов при комнатной температуре. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C, после чего через капельную воронку осторожно добавляли раствор ацетата калия (15г) в 50мл воды. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 20 минут. Затем метиленхлоридный слой отделяли и еще раз экстрагировали 100мл метилеихлорида. Органические фазы объединяли и промывали 40-миллилитровыми порциями воды, $\text{K}_2\text{CO}_3_{(\text{вод.})}$, воды, и соляного раствора, а затем осушали $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$. Органические продукты концентрировали в ротормном испарителе, в результате чего получали 4г коричневого маслообразного продукта. После флеш-хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат/гексан) получали 2,0г (37%) целевого соединения (В).

С. 4-Метил-3-пиридинкарбоксальдегид

Метанол (85мл), триэтиламин (1,4г) и соединение (В) (0,5г, 20,6мМ) помещали в 250-миллилитровую колбу в атмосферу азота. Раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Затем реакционную смесь концентрировали и в колбу добавляли 5% Pd/C (0,5г) и толуол (85мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов, а затем охлаждали до комнатной температуры. После этого 5% Pd/C удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали.

Полученный маслообразный продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на силикагеле, элюируя этилацетатом/гексаном. Выход соединения (С) составлял 1,3г (47%).

Д. Альфа-амино-альфа (3-(4-метилпиридил))ацетонитрил

В 250-миллилитровой колбе в атмосфере азота растворяли цианид калия (7,3г, 112,6мМ) и хлорид аммония (6,0г, 112,6мМ) в воде (150мл). Затем к реакционной смеси добавляли соединение (С) (10,9г, 90,1мМ), и полученную смесь размешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3x300мл). Органические экстракты объединяли, осушали $\text{NaCl}/\text{Na}_2\text{SO}_4$, а затем концентрировали, в результате чего получали 11г коричневого маслообразного продукта (D). Этот продукт использовали непосредственно в следующей стадии.

Е. 3-(3-Хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-4-метилпиридин

Монохлорид серы (73,5мМ, 5,9мл) в ДМФ (90мл) помещали в 250-миллилитровую колбу в атмосферу азота, а затем охлаждали до -25°C. К реакционной смеси через капельную воронку добавляли соединение (D) (3,6г, 24,5мМ) в ДМФ (10мл). После этого смесь оставляли на ночь для размешивания. После нагревания до комнатной температуры в реакционной смеси добавляли воду (30мл) и диэтиловый эфир (60мл), затем эфирный слой отделяли, и отбрасывали. После этого реакцию подщелачивали путем добавления 50%-ного NaOH (вод.), а затем экстрагировали диэтиловым эфиром (4х90мл). Органические экстракты объединяли, осушали NaCl/Na₂SO₄, и концентрировали, в результате чего получали коричневый маслообразный продукт. Этот продукт очищали с помощью флеш-хроматографии на 100г силикагеля с использованием в качестве элюента 0,05% NH₄OH/0,5% этанол в хлороформе. Выход соединения (Е) составил 2г (38%).

Ф. 3-(3-Метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-4-метилпиридин

Раствор натрия (0,32г, 14мМ) в метаноле (10мл) получали в 25-миллилитровой колбе в атмосфере азота. Затем к реакционной смеси добавляли соединение (Е) (0,6г, 2,8мМ) и полученную смесь нагревали при 50°C в течение 3 часов, после чего смесь размешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный после концентрирования в ротормном испарителе твердый остаток растворяли в 1н. HCl_(вод.), и промывали диэтиловым эфиром. Водный слой подщелачивали 5н. NaOH (вод.), а затем экстрагировали метиленхлоридом (4х50мл). Объединенные органические экстракты осушали NaCl/Na₂SO₄, концентрировали, и получали 344мг маслообразного соединения (F) (60%).

Г. 3-(3-Метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-4-метилпиридиния иодид

Смесь соединения (F) (335мг, 1,6мМ), иодометана (1,14г, 8,0мМ) и ацетона (100мл) размешивали в 250-миллилитровой колбе в присутствии азота, при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования реакционной смеси в ротормном испарителе получали 500мг соединения (G) в виде твердого желтого продукта. Этот продукт использовали непосредственно в следующей стадии.

Н. 1,2,5,6-Тетрагидро-3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,4-диметилпиридина фумарат

К раствору соединения (G) (1,6мМ) и этанола (15мл) в 50-миллилитровой колбе в присутствии азота добавляли борогидрид натрия (300мг, 8,0мМ). Полученную реакционную смесь размешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в ротормном испарителе. Твердый остаток растворяли в 1н. HCl_(вод.) (75мл), а затем промывали диэтиловым эфиром. Водный слой подщелачивали и экстрагировали метиленхлоридом (4х75мл). Объединенные органические экстракты осушали NaCl/Na₂SO₄ и концентрировали, в результате чего получали маслообразный продукт, который очищали с помощью флеш-хроматографии (силикагель; элюент: NH₄OH/этанол в хлороформе). Выход составил 91мг. Продукт выделяли в виде соли фумаровой кислоты (130,4мг). Т.пл. 99-105°C. Элементный анализ C₁₄H₁₉N₃O₅S: вычислено: C 49,26; H 5,61; N 12,31. Найдено: C 49,11; H 5,53; N 12,03. Соединение 145.

Пример 75

Способом, описанным в Примере 74 (F-H), с использованием вместо метанола гексанола, было получено следующее соединение:

3-(3-Гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,4-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 109-111°C. Элементный анализ для C₁₇H₂₇N₃O₅S: Вычислено: C 52,97; H 7,06; N 10,70. Найдено: C 53,17; H 6,88; N 10,88. Соединение 146.

Пример 76

А. Альфа-амино-альфа-(6-метил-3-пиридинил)ацетонитрил

К раствору цианида калия (6,96г, 107мМ) и хлорида аммония (5,72г, 107мМ) в воде (5мл) добавляли 6-метил-3-пиридин карбоксальдегид (8,68г, 71,5мМ) и реакционную смесь размешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Затем смесь подщелачивали 50%-ным NaOH, и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу осушали сульфатом магния и выпаривали, в результате чего получали неочищенный целевой продукт с выходом 7г. Этот продукт использовали без последующей очистки.

В. 3-(3-Хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-6-метилпиридин

К раствору альфа-амино-альфа-(6-метил-3-пиридинил)ацетонитрила (7г, 47мМ) при комнатной температуре медленно добавляли раствор монохлорида серы (11,7мл, 142мМ) в ДМФ (59мл). Реакционную смесь размешивали в течение 18 часов, а затем подщелачивали 50%-ным NaOH, и экстрагировали эфиром. Эфирные фазы осушали сульфатом магния и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: EtOAc/CH₂Cl₂ (1:1)), и получали целевой продукт с выходом 5,30г (54%).

С. 3-(3-Гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-6-метилпиридин

Моногидрат бисульфида натрия (0,33г, 4,4мМ) добавляли к раствору 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-6-метилпиридин (0,85г, 4мМ) в ДМФ (20мл) при комнатной температуре, и реакционную смесь размешивали в течение 1 часа. Затем добавляли карбонат калия (1,65г, 12мМ) и 1-гексилбромид (0,99г, 6мМ), и реакционную смесь размешивали еще 24 часа. После этого добавляли 1н. HCl, и реакционную смесь один раз экстрагировали эфиром. Водную фазу подщелачивали 50%-ным NaOH и экстрагировали эфиром. Эфирные фазы осушали и выпаривали, в результате чего получали неочищенное целевое соединение.

Д. 3-(3-Гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,6-диметилпиридиния иодид

К раствору 3-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-6-метилпиридина (4мМ) в ацетоне (5мл) добавляли метилиодид (1мл, 15мМ), и полученную реакционную смесь размешивали в течение 20 часов при комнатной температуре. После выпаривания реакционной смеси получали неочищенный продукт, который использовали без последующей очистки.

Е. 3-(3-Гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат

К раствору 3-(3-гексилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,6-диметилпиридиния иодида (4мМ) в этаноле (99,9%, 20мл) при -10°C, в атмосфере азота добавляли борогидрид натрия (380мг, 10мМ). Полученную реакционную смесь размешивали в течение 1 часа при -10°C. После выпаривания остаток растворяли в воде и экстрагировали этилацетатом. Осушенные органические фазы выпаривали, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (элюент: EtOAc:MeOH (4:1)). После кристаллизации из ацетона получали целевое соединение в виде соли щавелевой кислоты. Затем соединение перекристаллизовывали из ацетона, и получали целевой продукт с выходом 700мг. Т.пл. 127-128°C. (Соединение 147).

Пример 77

Способом, аналогичным описанному в Примере 6 (С-Е), с использованием 1-гексилбромид алкилбромид, получали следующие соединения:

3-(3-Пентилтио-1,2,5-тиадiazол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 112-113°C. (Соединение 148).

3-(3-(4-Цианобензилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 74-76°C. (Соединение 149).

3-(3-(4-Цианобутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 99-101°C. (Соединение 150).

3-(3-Бутилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 119-120°C.
(Соединение 151).

3-(3-Этилтио-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 154-155°C.
(Соединение 152).

3-(3-Пентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 111-113°C.
(Соединение 153).

3-(3-(3-Фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазал-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 125-125°С. (Соединение 154).

Пример 78

А. 3-(3-Гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-6-метилпиридин

Гидрид натрия (0,72г, 15мМ) растворяли в безводном ТГФ (20мл) и 1-гексанол (1,53г, 15мМ) и добавляли раствор 3-(3-хлоро-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-6-метилпиридина (1,06г, 5мМ) в безводном ТГФ (15мл). Полученную реакционную смесь размешивали в течение 2 часов. После добавления воды смесь экстрагировали эфиром, и эфирную фазу осушали и выпаривали. Остаток, состоящий из неочищенного целевого соединения, использовали без последующей очистки.

В. 3-(3-Гексилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат

Т.пл. 99-100°С. (Соединение 155). Это соединение получали способом, описанным в Примере 76 (D-E).

Пример 79

Способом, описанным в Примере 78, с использованием соответствующего спирта вместо 1-гексанола получали следующие соединения:

3-(3-Пентилокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 122-123°C.
(Соединение 156).

3-(3-Бутокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 133-134°C.
(Соединение 157).

3-(3-(4-Пентенилокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 133-134°С. (Соединение 158).

3-(3-(3-Гексенилокси)-1,2,5-тиаiazол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 126-128°С. (Соединение 159).

3-(3-Токсo-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1,6-диметилпиридина оксалат. Т.пл. 128-129°C.
(Соединение 160).

Пример 80

3-(3-(3-Карбоксипропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин

Раствор гидрохлорида 3-(3-(3-карбоксипропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (0,70г, 2мМ) в концентрированной соляной кислоте (10мл) нагревали с обратным холодильником в течение 6 часов. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде и нейтрализовали раствором гидроксида натрия, в результате чего получали целевое соединение с выходом 80%. Т.пл. 99-101°С. Соединение 258.

Точно таким же способом получали следующие соединения:

3-(3-(3-Карбоксипропокси)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин.	Т.пл.	113-116°C.
Соединение 259.		

3-(3-(5-Карбоксипентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин. Т.пл. 110-112°C.
Соединение 260.

Пример 81

3-(3-(5-Меркаптопептилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат

К раствору 3-(3-(5-хлорпентилтио)-1,2,5-тиадiazол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина (0,31г, 1мМ) в диметилформамиде (5мл) добавляли бисульфид натрия (0,35г, 5мМ), и полученную смесь перемешивали в течение 48 часов при комнатной температуре. После добавления воды свободное основание экстрагировали

эфиром. Свободное основание кристаллизовали из ацетона в виде соли щавелевой кислоты. Выход: 50%. Т.пл. 106-107°C. Соединение 261.

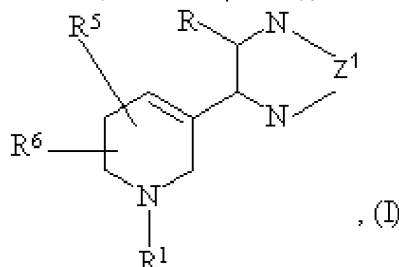
Точно таким же способом были получены следующие соединения:

3-(3-(6-Меркаптогексилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 105-106°C. Соединение 262.

3-(3-(4-Меркаптобутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридина оксалат. Т.пл. 142-144°C. Соединение 263.

Формула винаходу

1. Способ лечения шизофрении и заболеваний шизофренической формы у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий введение этому субъекту эффективного количества соединения формулы (I):



где Z¹ представляет собой кислород или серу;

R представляет собой водород; галоген; аминогруппу; -NHCO-R²; C₃₋₇-циклоалкил, C₄₋₁₀-(циклоалкилалкил), -Z²-C₃₋₇-циклоалкил, необязательно замещенный C₁₋₆-алкилом; -Z²-C₄₋₁₀-(циклоалкилалкил); -Z²-C₄₋₁₀-(циклоалкенилалкил); -Z²-C₄₋₁₀-(метиленциклоалкилалкил); -NH-R²; -NR²R³; -NH-OR²; фенил; фенокси; бензоил; бензилоксикарбонил; тетрагидронафтил; инденил; X; R²; -Z²; -R²; -SOR²; -SO₂R²; -Z²-R²-Z³-R³; -Z²-R²-Z³-R³-Z⁴-R⁴; -Z²-R²CO-R³; -Z²-R²CO₂-R³; -Z²-R²O₂C-R³; -Z²-R²-CONH-R³; -Z²-R²-NHCOR³; -Z²-R²-X; -Z²-R²-Z³-X; где Z², Z³ и Z⁴ независимо представляют собой кислород или серу, а R², R³ и R⁴ независимо представляют собой прямой или разветвленный C₁₋₁₅-алкил, прямой или разветвленный C₂₋₁₅-алкенил, прямой или разветвленный C₂₋₁₅-алкинил, каждый из которых необязательно замещен галогеном (галогенами), -OH, -CN, -CF₃, -SH, -COOH, -NH-R², -NR²R³, сложно-C₁₋₆-алкилэфирной группой, одним или двумя: фенилом, фенокси, бензоилом или бензилоксикарбонилом, где каждая ароматическая группа необязательно замещена одним или двумя: галогеном, -CN, C₁₋₄-алкилом или C₁₋₄-алкокси, а X представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 атомов N, O или S, или их комбинацию, причем указанная гетероциклическая группа является необязательно замещенной у атома (атомов) углерода или азота прямым или разветвленным C₁₋₆-алкилом, фенилом, бензилом, или пиридином, либо, в указанной гетероциклической группе атом углерода вместе с атомом кислорода образует карбонильную группу, либо указанная гетероциклическая группа является необязательно конденсированной с фенильной группой, и

R⁵ и R⁶ могут присутствовать в любом положении, включая точку присоединения тиadiaзольного или оксadiaзольного кольца, и независимо представляют собой водород, прямой или разветвленный C₁₋₅-алкил, прямой или разветвленный C₂₋₅-алкенил, прямой или разветвленный C₂₋₅-алкинил, прямую или разветвленную C₁₋₁₀-алкоксигруппу, прямой или разветвленный C₁₋₅-алкил, замещенный -OH, -ОН, галоген, -NH₂, или карбоксигруппу,

R¹ представляет собой водород, прямой или разветвленный C₁₋₅-алкил, прямой или разветвленный C₂₋₅-алкенил, или прямой или разветвленный C₂₋₅-алкинил; или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что вводят соединение, где Z¹ является серой, или его фармацевтически приемлемую соль.

3. Способ по п. 1, отличающийся тем, что вводят соединение, где Z¹ является серой, R¹ является водородом или прямым, или разветвленным C₁₋₅-алкилом, R⁵ и R⁶ независимо являются водородом, метилом, метоксигруппой, гидроксигруппой, галогеном или аминогруппой; либо его фармацевтически приемлемую соль.

4. Способ по п. 1, отличающийся тем, что вводят соединение, где Z¹ является серой, R³ является водородом или метилом, R⁵ и R⁶ являются водородом, R является -Z²R², где Z² представляет собой кислород или серу, а R² представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₅-алкил; или фармацевтически приемлемую соль этого соединения.

5. Способ по п. 1, отличающийся тем, что вводят соединение, где Z¹ является серой, R¹ является водородом или метилом, R⁵ и R⁶ являются водородом, R является -Z²R², где Z² представляет собой кислород или серу, а R² представляет собой прямой или разветвленный C₁₋₁₅-алкил, замещенный галогеном (галогенами) или -CF₃; или фармацевтически приемлемую соль этого соединения.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что соединение выбирают из следующих соединений: 1,2,5,6-тетрагидро-3-(3-метокси-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1-метилпирдин;

U A 6 3 8 7 6 C 2

- 6 3 8 7 6

- [illegible]

- 40-

- 41-

- 5 3-(3-(4-пентенилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
3-(3-(3,3,3-трифторопропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
3-(3-(1-оксо-1-фенилпропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
3-(3-(4-фенилтиобутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
3-(3-цианометилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
3-(3-(6-хлоргексилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
3-(3-(5-хлорпентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
10 3-(3-(3-карбоксипропилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
3-(3-(5-карбоксипропокс)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
3-(3-(5-меркаптопентилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
3-(3-(6-меркаптогексилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
15 3-(3-(4-меркаптобутилтио)-1,2,5-тиадиазол-4-ил)-1,2,5,6-тетрагидро-1-метилпиридин;
или из их фармацевтически приемлемых солей.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 2, 15.02.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65