

(19) საქართველოს
ინტელექტუალური
საკუთრების
ეროვნული ცენტრი
საქპატენტი



(11) **GE P 2014 6060 B**

(10) AP 2013 12000 A

(51) Int. Cl. (2006)

C 07 D 403/14

C 07 D 403/06

C 07 D 213/06

(12) **ბამობონეზაჰე პატენტის აღწერილობა**

(21) AP 2009 12000

(31) 61/044,451

(44) 2013 12 10 №23

(85) 2010 11 11

(22) 2009 04 10

(32) 2008 04 11

(45) 2014 03 25 №6

(86) PCT/US 2009/040165, 2009 04 10

(24) 2009 04 10

(33) US

(73) ჯენენტექ, ინკ. (US)

1 დი ენ ეი ვეი, საუთ სან-ფრანცისკო,

კალიფორნია 94080 (US);

ქიურის, ინკ. (US)

4 მეგირ როუდ ლექსინგტონ,

მასაჩუსეტსი 02421 (US)

(56) WO2006/028958, 2006.03.16;

WO2003/068747, 2003.08.21;

WO2004/058176, 2004.07.15;

WO2003/037274, 2003.05.08

(72) ჯანეტ ლ. გუნცნერი (US);

დანიელ პ. სახერლინი (US);

მარკ ს. სტენლი (US);

ლიანგ ბაო (CN);

ჟორჟეტ კასტანედო (US);

რებეკა ლ. ლალონდე (US);

შუმეი ვანგი (CA);

მარკ ი. რეინოლდსი (US);

სკოტ ჯ. სევიჯი (US);

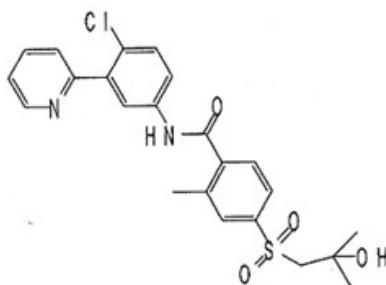
კიმბერლი მალესკი (US);

მაიკლ ს. დინა (US)

(74) შალვა გვარამაძე

(54) **ჰეჰ-ჰოზ სიზნალის გადაცემის პირიფილის ინჰიბიტორები**

(57) ნაერთი, ფორმულით (I) ,



ფარმაცევტული კომპოზიცია მის საფუძველზე და გამოყენება კიბოს სამ-
კურნალო მედიკამენტის დასამზადებლად.

მუხლები: 6 დამოუკიდებელი

3 დამოკიდებული

GE P 2014 6060 B

gamogonebaze patent is aRwer i l o b a

განაცხადი ეფუძნება ამერიკის შეერთებულ შტატებში განხილვის პროცესში არსებულ განაცხადს 61/044451 შეტანის თარიღით 11 აპრილი 2008 წელი.

გამოგონება ეხება ორგანულ ნაერთებს, რომელთა გამოყენება შეიძლება ძუძუმწოვრების სამკურნალოდ და/ან პროფილაქტიკისთვის, კერძოდ, პირიდილურ ნაერთებს, რომლებიც ახდენს ჰეჯ-ჰოგ სიგნალის გადაცემის მექანიზმის ინჰიბირებას და გამოიყენება ჰიპერპროლიფერაციული დაავადებების და ანგიოგენეზით განპირობებული დაავადებების სამკურნალოდ.

ჰეჯ-ჰოგ (Hh) პროტეინი პირველად იდენტიფიცირებული იქნა *Drosophila melanogaster*-ში სეგმენტ-პოლარული გენის სახით, რომელიც მონაწილეობს ემბრიონის კოპირებაში (Nusslein-Volhard et al., Roux. Arch. Dev. Biol. 193: 267-282 (1984)). მოგვიანებით იდენტიფიცირებული იქნა, რომ *Drosophila* ჰეჯ-ჰოგის (Sonic, Desert and Indian) სამი ორთოლოგი არსებობს ყველა ხერხემლიანში, თევზების, ფრინველების და ძუძუმწოვრების ჩათვლით. უნაყოფო ჰეჯ-ჰოგი (DHH) ტესტებში უმთავრესად ექსპრესირდება როგორც თაგვების ემბრიონული განვითარებისას, ისე ზრდასრულ მღრღნელებში და ადამიანებში; ინდური ჰეჯ-ჰოგი (IHH) ჩართულია ემბრიოგენეზის დროს ძვლის განვითარებაში და ზრდასრულებში ძვლის ფორმირების პროცესში; და სონიკური ჰეჯ-ჰოგის (SHH) მაღალი დინეების ექსპრესირდება განვითარებული ხერხემლიანების ემბრიონების ქორდისა და ნერვული მილაკის ვენტრალურ ფირფიტაში. ნაჩვენები იქნა, რომ ტრანსგენულ ცხოველებში *in vitro* ექსპლანტატის ანალიზში, ასევე SHH-ის ეკტოპიური ექსპრესიის დროს SHH ასრულებს გადამწყვეტ როლს ნეირონული მილების კოპირების თვალსაზრისით (Echelard et al., supra.; Ericson et al., Cell 81 : 747-56 (1995); Marti et al., Nature 375: 322-5 (1995); Krauss et al., Cell 75, 1432-44 (1993); Riddle et al., Cell 75: 1401-16 (1993); Roelink et al., Cell 81 :445-55 (1995); Hynes et al., Neuron 19: 15-26 (1997)). Hh ასევე ასრულებს გარკვეულ როლს კიდურების (Krauss et al., Cell 75: 1431-44 (1993); Laufer et al., Cell 79, 993-1003 (1994)), სომიტების (Fan and Tessier-Lavigne, Cell 79, 1175-86 (1994); Johnson et al., Cell 79: 1165-73 (1994)), ფილტვების (Bellusci et al., Develop. 124: 53-63 (1997) და კანის (Oro et al., Science 276: 817-21 (1997)) განვითარებაში. ანალოგიურად, IHH და DHH მონაწილეობს ძვლის, ნაწლავის და გერმინალური უჯრედების განვითარებაში (Apelqvist et al., Curr. Biol. 7: 801-4 (1997); Bellusci et al., Dev. Suppl. 124: 53-63 (1997); Bitgood et al., Curr. Biol. 6: 298-304 (1996); Roberts et al., Development 121 : 3163-74 (1995)).

ადამიანის SHH სინთეზირდება 45 კდა-იანი წინამორბედი პროტეინიდან, რომელიც ავტოკატალიზური გახლეჩის შედეგად იძლევა 20 კდა-იან N-ტერმინალურ ფრაგმენტს, რომელიც პასუხისმგებელია ნორმალურ ჰეჯ-ჰოგ სიგნალის გადაცემის აქტიურობაზე; და 25 კდა-იან C-ტერმინალურ ფრაგმენტს, რომელიც პასუხისმგებელია აუტოპროცესინგულ აქტიურობაზე, რომელშიც N-ტერმინალური ფრაგმენტი კონიუგირებულია ქოლესტერინის ფრაგმენტთან (Lee, J.J., et al. (1994) Science 266, 1528- 1536; Bumcrot, D.A., et al. (1995), Mol. Cell Biol. 15, 2294-2303; Porter, J.A., et al. (1995) Nature 374, 363- 366). N-ტერმინალური ფრაგმენტი შედგება სრული სიგრძის წინამორბედი თანამიმდევრობის 24-197 ამინომჟავური ნაშთებისგან, რომელიც რჩება მემბრანასთან შეკავშირებული მის C-ტერმინალთან ქოლესტერინის შეკავშირების ხარჯზე (Porter, J.A., et al. (1996) Science 274, 255- 258; Porter, J.A., et al. (1995) Cell 86, 21-34).

ქოლესტერინის კონიუგაცია პასუხისმგებელია ჰეჯ-ჰოგ სიგნალის ქსოვილში ლოკალიზაციაზე.

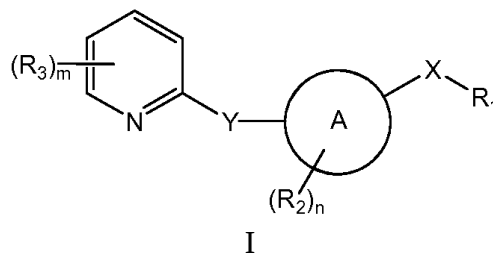
სავარაუდოდ, უჯრედის ზედაპირზე Hh სიგნალს ანაცვლებს 12 ტრანსმემბრანული დომენის პროტეინის ჯიბე (Ptc) (Hooper and Scott, Cell 59: 751-65 (1989); Nakano et al., Nature 341 : 508- 13 (1989)) და გლუვი G-პროტეინ-შეუღლებულის მსგავსი რეცეპტორი (Smo) (Alcedo et al., Cell 86: 221-232 (1996); van den Heuvel and Ingham, Nature 382: 547-551 (1996)). როგორც გენეტიკური, ისე ბიოქიმიური მიდგომა ადასტურებს რეცეპტორის მოდელს, რომელშიც Ptc და Smo არის მულტიკომპონენტური რეცეპტორული კომპლექსის ნაწილი (Chen and Struhl, Cell 87: 553-63 (1996); Marigo et al., Nature 384: 176-9 (1996); Stone et al., Nature 384: 129-34 (1996)). Hh-ის Ptc-თან შეკავშირებისას სუსტდება Ptc-ს ნორმალური ინჰიბიტორული მოქმედება Smo-ზე, რაც Smo-ს აძლევს პლაზმურ მემბრანაში Hh სიგნალის გარდაქმნის შესაძლებლობას. მიუხედავად ამისა, ზუსტი მექანიზმი, რომლის საშუალებითაც Ptc ახდენს Smo აქტიურობის კონტროლს, ჯერჯერობით არ არის ნათელი.

Smo-ით ინიცირებული სიგნალის გადაცემის კასკადის შედეგია ბირთვში არსებული Gli ტრანსკრიფციის ფაქტორების აქტივაცია, სადაც ისინი ახორციელებენ სამიზნე გენების ტრანსკრიფციის კონტროლს. ნახვენები იქნა, რომ Gli გავლენას ახდენს Hh მექანიზმის ინჰიბიტორების, როგორიცაა Ptc და Hipl, ტრანსკრიფციაზე უარყოფითი უკუკავშირის მარყუქში, რაც იმის მაჩვენებელია, რომ Hh მექანიზმის აქტიურობის მკაცრი კონტროლი აუცილებელია სწორი უჯრედული დიფერენციაციისა და ორგანოს ფორმირებისთვის. Hh სიგნალის გადაცემის მექანიზმის უკონტროლო აქტივაცია დაკავშირებულია ავთვისებიან პროცესებთან, კერძოდ თავის ტვინის, კანის და კუნთის ავთვისებიან დავადებებთან და ანგიოგენეზთან. აღნიშნულის საფუძველი არის ის, რომ Hh მექანიზმი არეგულირებს უჯრედის პროლიფერაციას ზრდასრულებში უჯრედული ციკლის პროგრესიაში მონაწილე ისეთი გენების აქტივაციის გზით, როგორიცაა ციკლინ D, რომელიც ჩართულია G1-S გადატანაში. ასევე, SHh აბლოკირებს უჯრედული ციკლის შეწყვეტას, რომელიც გაშუალებულია p21-ით, რომელიც წარმოადგენს ციკლინ დამოკიდებული კინაზების ინჰიბიტორს. Hh სიგნალირება ამ პროცესებში მონაწილეობს კიბოს პროლიფერაციაში ჩართული EGFR მექანიზმის (EGF, Her2) კომპონენტების, ასევე ანგიოგენეზში ჩართული PDGF (PDGFα) და VEGF მექანიზმების კომპონენტების ინდუცირების გზით. Ptc გენში ფუნქციური მუტაციის დაკარგვა აღენიშნებათ ნევის ბაზალურ უჯრედოვანი სინდრომის (BCNS), მემკვიდრეობითი დაავადებების, რომლებსთვისაც დამახასიათებელია მრავლობითი ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომები (BCC), მქონე პაციენტებს. დისფუნქციური Ptc გენის მუტაციები ასევე კავშირშია სპორადული ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომის ტიპის სიმსივნეების დიდი პროცენტის შემთხვევაში (Chidambaram et al., Cancer Research 56: 4599-601 (1996); Gailani et al., Nature Genet. 14: 78-81 (1996); Hahn et al., Cell 85: 841-51 (1996); Johnson et al., Science 272: 1668-71 (1996); Unden et al., Cancer Res. 56: 4562-5; Wicking et al., Am. J. Hum. Genet. 60: 21-6 (1997)). სავარაუდოდ, Ptc ფუნქციის დაკარგვა იწვევს Smo-ს მიერ სიგნალის უკონტროლო გადაცემას ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომას შემთხვევაში. ანალოგიურად, Smo გამააქტიურებელი მუტაციები აღმოჩენილი იქნა სპორადულ BCC სიმსივნეებში (Xie et al., Nature

391 : 90-2 (1998)), რაც მიუთითებს Smo-ზე, როგორც SHh-ის რეცეპტორულ კომპლექსში სიგნალის გადაცემის ქვეერთეულის როლზე.

შემუშავებულია ჰეჯ-ჰოგ სიგნალის გადაცემის მრავალი ინჰიბიტორი, როგორიცაა ციკლოპამინი, ბუნებრივი ალკალოიდი, რომელიც აჩერებს უჯრედულ ციკლს GO-G1-ზე და აღძრავს აპოპტოზს SCLC-ში. სავარაუდოდ, ციკლოპამინი Smo-ს ინჰიბირებას ასორციელებს მის ჰეპტაპელიკალურ წნულთან შეკავშირების გზით. ცნობილია, რომ ფორსკოლინი ახდენს Hh მექანიზმის ინჰიბირებას Smo-დან დადმავალი მიმართულებით, იმ პროტეინ კინაზა A-ს (PKA) აქტივაციის საშუალებით, რომელიც ხელს უწყობს Gli ტრანსკრიფციის ფაქტორების არააქტიურ მდგომარეობაში შენარჩუნებას. მიუხედავად ზემოთ მითითებული და სხვა ნაერთების გამოყენებისა, დიდია მოთხოვნილება ჰეჯ-ჰოგ სიგნალის გადაცემის მექანიზმის ძლიერ ინჰიბიტორებზე.

გამოგონების ერთერთი ასპექტი ეხება ახალ ჰეჯ-ჰოგურ ინჰიბიტორებს საერთო ფორმულით (I)



სადაც

A არის კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი;

X არის ალკილენი, $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})$, $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)\text{C}(\text{O})$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4$, NR_4PO ან $\text{NR}_4\text{PO}(\text{OH})$;

Y არ არსებობს ან არის CHR_4 , O, S, SO, SO_2 ან NR_4 ;

R_1 შეერჩეულია შემდეგი ჯგუფიდან: ალკილი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი, რომელთაგან თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგი ჯგუფით: ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, კარბონილი, ნიტრო, ციანო, აცილი, ალკილი, ჰალოგენალკილი, ალკილსულფონილი, ალკილსულფინილი, ალკოქსი, ალკილკარბამიდი, ალკანოილ ამინი, ალკილსულფამიდი, ალკილსულფონამიდი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი; სადაც აღნიშნული ამინო, ალკილი, აცილი, ალკილსულფონილი, ალკილსულფინილი, ალკოქსი, ალკილკარბამიდი, ალკილსულფამიდი, ალკილსულფონამიდი, კარბოციკლი და ჰეტეროციკლი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგით: ამინო, ჰალოგენი, ჰიდროქსილი, კარბონილი ან კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი, რომლებიც არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია ჰიდროქსილით, ამინოთი, ჰალოგენით, ჰალოგენალკილით, ალკილით, ალკოქსით ან აცილით;

R_2 არის ჰალოგენი, ჰიდროქსილი, ალკილი, აცილი ან ალკოქსი, სადაც თითოეული ჩამნაცვლებელი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგი ჯგუფით: ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, ნიტრო, ალკილი, აცილი, ალკილსულფონილი ან ალკოქსი;

R_3 არის ჰალოგენი, ჰიდროქსილი, კარბოქსილი, ალკილი, აცილი, ალკოქსი, ალკოქსიკარბონილი, კარბამიდი, ალკილსულფიდი, ალკილსულ-

ფინილი, ალკილსულფონილი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი, სადაც თითოეული ალკილი, აცილი, ალკოქსი, ალკოქსიკარბონილი, კარბამილი, ალკილსულფიდი, ალკილსულფინილი, ალკილსულფონილი, კარბოციკლი და ჰეტეროციკლი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგი ჯგუფით: ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, ნიტრო, ალკილი, აცილი, ალკილსულფონილი ან ალკოქსი;

R_4 არის H ან ალკილი;

m არის 0 – 3;

n არის 0 – 3;

და მისი მარილები და სოლვატები

გამოგონების სხვა ასპექტი უზრუნველყოფს კომპოზიციებს, რომლებიც შეიცავს ნაერთებს ფორმულით I და მატარებელს, გამზავებელს ან ექსციპიენტს.

გამოგონების შემდეგი ასპექტი უზრუნველყოფს კიბოს მკურნალობის ხერხს, რომელიც ითვალისწინებს ძუძუმწოვარში ნაერთის ფორმულით I ეფექტური რაოდენობის შეყვანას.

გამოგონების შემდეგი ასპექტი უზრუნველყოფს უჯრედში ჰეჯ-ჰოგ სიგნალის გადაცემის ინჰიბირების ხერხს, რომელიც ითვალისწინებს აღნიშნული უჯრედის კონტაქტს ნაერთთან ფორმულით I.

გამოგონების შემდეგი ასპექტი უზრუნველყოფს ძუძუმწოვარში ჰეჯ-ჰოგ სიგნალის გადაცემასთან დადავშირებული დაავადების ან მდგომარეობის მკურნალობის ხერხს, რომელიც ითვალისწინებს აღნიშნულ ძუძუმწოვარი ნაერთის ფორმულით I ეფექტური რაოდენობის შეყვანას.

გამოგონების შემდეგი ასპექტი უზრუნველყოფს გამოგონების ნაერთების მიღების ხერხებს.

უპირატეს განხორციელებების დეტალური აღწერა

"აცილი" აღნიშნავს კარბონილს, რომელიც შეიცავს ჩამნაცვლებელს ფორმულით $-C(O)-R$, რომელიშიც R არის H, ალკილი, კარბოციკლი, ჰეტეროციკლი, კარბოციკლ-ჩანაცვლებული ალკილი ან ჰეტეროციკლ-ჩანაცვლებული ალკილი, სადაც ალკილი, ალკოქსი, კარბოციკლი და ჰეტეროციკლი განსაზღვრულია ქვემოთ. აცილის ჯგუფები მოიცავს ალკანოილს (მაგალითად, აცეტილი), აროილს (მაგალითად, ბენზოილი) და ჰეტეროაროილს.

"ალკილი" აღნიშნავს განშტოებულ ან არაგანშტოებულ, ნაჯერ ან უჯერ (ე. ი. ალკენილი, ალკინილი) ალიფატურ, ნახშირბადის 12 ატომამდე შემცველ, ნახშირწყალბადურ ჯგუფს, სხვა მითითების არ არსებობის შემთხვევაში. თუ ეს ტერმინი გამოყენებულია როგორც სხვა ტერმინის ნაწილი, მაგალითად "ალკილამინო", მაშინ ალკილის ნაწილი უპირატესად არის ნაჯერი ნახშირბადური ჯაჭვი, რომელიც ასევე მოიცავს უჯერ ნახშირბადური ნახშირბადისგან შედგენილ ჯაჭვებს, როგორიცაა "ალკენილამინო" და "ალკინილამინო". "ალკილფოსფინატი" აღნიშნავს $-P(O)R$ -ალკილის ჯგუფს, სადაც R არის H, ალკილი, კარბოციკლ-ალკილი ან ჰეტეროციკლ-ალკილი. უპირატესი ალკილის ჯგუფების მაგალითები მოიცავს შემდეგს: მეთილი, ეთილი, n-პროპილი, იზოპროპილი, n-ბუტილი, იზო-ბუტილი, s-ბუტილი, t-ბუტილი, n-პენტილი, 2-მეთილბუტილი, 2,2-დიმეთილპროპილი, n-ჰექსილი, 2-მეთილპენტილი, 2,2-დიმეთილბუტილი, n-ჰეპტილი, 3-ჰეპტილი, 2-მეთილჰექსილი და სხვა. ტერმინები "უდაბლესი ალკილი" " C_1-C_4 ალკილი" და "ნახშირბადის 1 - 4 ატომის შემცველი ალკილი" არის სინონიმები და

გამოიყენება ურთიერთჩანაცვლებად მეთილის, ეთილის, 1-პროპილის, იზოპროპილის, ციკლოპროპილის, 1-ბუტილის, 5-ბუტილის ან 1-ბუტილის აღსანიშნავად. სხვა მითითების არ არსებობის შემთხვევაში, ჩანაცვლებული ალკილის ჯგუფები შეიძლება შეიცავდეს ერთ (უპირატესად), ორ, სამ ან ოთხ ჩანაცვლებელს, რომელიც შეიძლება იყოს ერთნაირი ან განსხვავებული. ზემოთ მითითებული ჩანაცვლებული ალკილის ჯგუფების მაგალითები, შეზღუდვის გარეშე, მოიცავს შემდეგს: ციანომეთილი, ნიტრომეთილი, ჰიდროქსიმეთილი, ტრიტილოქსიმეთილი, პროპიონილოქსიმეთილი, ამინომეთილი, კარბოქსიმეთილი, კარბოქსიეთილი, კარბოქსიპროპილი, ალკილოქსიკარბონილმეთილი, ალილოქსიკარბონილამინომეთილი, კარბამილოქსიმეთილი, მეთოქსიმეთილი, ეთოქსიმეთილი, 1-ბუტოქსიმეთილი, აცეტოქსიმეთილი, ქლორმეთილი, ბრომმეთილი, იოდმეთილი, ტრიფთორმეთილი, 6-ჰიდროქსიჰექსილი, 2,4-დიქლორ(1-ბუტილი), 2-ამინო(იზო-პროპილი), 2-კარბამილოქსი ეთილი და სხვა. ალკილის ჯგუფი შეიძლება ასევე ჩანაცვლებული იყოს კარბოციკლის ჯგუფით. მაგალითები მოიცავს ციკლოპროპილმეთილის, ციკლობუტილმეთილის, ციკლოპენტილმეთილის და ციკლოჰექსილმეთილის ჯგუფებს, და ასევე -ეთილის, -პროპილის, -ბუტილის, -პენტილის, -ჰექსილის ჯგუფებს. უპირატესი ჩანაცვლებული ალკილები არის ჩანაცვლებული მეთილები, მაგალითად, ნაბისმიერი ჩანაცვლებლით ჩანაცვლებული მეთილის ჯგუფი, როგორცაა "ჩანაცვლებული C_n-C_m ალკილის" ჯგუფი. ჩანაცვლებული მეთილის ჯგუფის მაგალითები მოიცავს ისეთ ჯგუფებს, როგორცაა ჰიდროქსიმეთილი, დაცული ჰიდროქსიმეთილი (მაგალითად, ტეტრაჰიდროპირანილოქსიმეთილი), აცეტოქსიმეთილი, კარბამილოქსიმეთილი, ტრიფთორმეთილი, ქლორმეთილი, კარბოქსიმეთილი, ბრომმეთილი და იოდმეთილი.

"ამიდინი" ან "ამიდინო" აღნიშნავს $-C(NH)-NRR$ ჯგუფს, სადაც თითოეული R დამოუკიდებლად არის H, OH, ალკილი, ალკოქსი, კარბოციკლი, ჰეტეროციკლი, კარბოციკლ-ჩანაცვლებული ალკილი ან ჰეტეროციკლ-ჩანაცვლებული ალკილი; ან ორი R ჯგუფი, ერთად აღებული, წარმოქმნის ჰეტეროციკლს. უპირატესი ამიდინი არის $-C(NH)-NH_2$ ჯგუფი.

"ამინო" აღნიშნავს პირველად (ე.ი. $-NH_2$), მეორეულ (ე.ი. $-NRH$) და მესამეულ (ე.ი. $-NRR$) ამინებს, სადაც R დამოუკიდებლად არის ალკილი, კარბოციკლი (მაგალითად, არილი), ჰეტეროციკლი (მაგალითად, ჰეტეროარილი), კარბოციკლ-ჩანაცვლებული ალკილი (მაგალითად, ბენზილი) ან ჰეტეროციკლ-ჩანაცვლებული ალკილი ან ალტერნატიულად, ორი R ჯგუფი, აზოტის იმ ატომთან ერთად, რომელთანაც ისინი არის დაკავშირებული, წარმოქმნის ჰეტეროციკლს. კერძოდ, მეორეული და მესამეული ამინები არის ალკილამინი, დიალკილამინი, არილამინი, დიარილამინი, არალკილამინი და დიარალკილამინი. კერძოდ, მეორეული და მესამეული ამინები არის ასევე მეთილამინი, ეთილამინი, პროპილამინი, იზოპროპილამინი, ფენილამინი, ბენზილამინი, დიმეთილამინი, დიეთილამინი, დიპროპილამინი და დიიზოპროპილამინი.

"ამინო-დამცავი ჯგუფი" აღნიშნავს ჯგუფების წარმოებულს, რომელიც ჩვეულებრივ გამოიყენება ამინოჯგუფის ბლოკირებისთვის ან დასაცავად ნაერთში არსებულ სხვა ფუნქციურ ჯგუფებთან რეაქციის განხორციელების დროს. ასეთი დამცავი ჯგუფების მაგალითები მოიცავს კარბამატებს, ამიდებს, ალკილის და არილის ჯგუფებს, იმინებს, ასევე მრავალ სხვა N-ჰეტეროატომ

წარმოებულს, რომელთა მოცილების შემდეგ ისევ მიიღება ამინო ჯგუფი. უპირატესი ამინო დამცავი ჯგუფები არის Boc, Fmoc და Cbz. ასეთი ჯგუფების სხვა მაგალითები იხ, ნაშრომებში T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, და T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. ტერმინი "დაცული ამინო" აღნიშნავს ამინო ჯგუფს, რომელიც ჩანაცვლებულია ზემოთ განსაზღვრული ერთი ამინო-დამცავი ჯგუფით.

"არილი", ცალკე ან სხვა ტერმინის ნაწილის სახით, აღნიშნავს კარბოციკლურ არომატულ ჯგუფს, რომელიც შეუღლებულია ან არ არის შეუღლებული, შეიცავს ნახშირბადატომების მთითებულ რაოდენობას ან თუ არ არის ეს რაოდენობა მითითებული, შეიცავს 14-მდე ნახშირბადატომს. არილის ჯგუფები მოიცავს ფენილს, ნაფთილს, ბიფენილს, ფენანთრენილს, ნაფთაცენილს და სხვა (იხ. მაგალითად, Lang's Handbook of Chemistry (Dean, J. A., ed) 13th ed. Table 7-2 [1985]). კონკრეტულ განხორციელებაში არილი შეიძლება იყოს ფენილი. ჩანაცვლებული ფენილი ან ჩანაცვლებული არილი აღნიშნავს ფენილის ჯგუფს ან არილის ჯგუფს, რომელიც ჩანაცვლებულია ერთი, ორი, სამი, ოთხი ან ხუთი, როგორიცაა 1-2, 1-3 ან 1-4 ჩამნაცვლებლით, რომელიც სხვა მითითების არ არსებობის შემთხვევაში, შერჩეულია შემდეგიდან: ჰალოგენი (F, Cl, Br, I), ჰიდროქსი, დაცული ჰიდროქსი, ციანო, ნიტრო, ალკილი (მაგალითად, C₁-C₆ ალკილი), ალკოქსი (მაგალითად, C₁-C₆ ალკოქსი), ბენზილოქსი, კარბოქსი, დაცული კარბოქსი, კარბოქსიმეთილი, დაცული კარბოქსიმეთილი, ჰიდროქსიმეთილი, დაცული ჰიდროქსიმეთილი, ამინომეთილი, დაცული ამინომეთილი, ტრიფთორმეთილი, ალკილსულფონილამინო, არილსულფონილამინო, ჰეტეროციკლილსულფონილამინო, ჰეტეროციკლილი, არილი ან სხვა განსაზღვრული ჯგუფები. ამ ჩამნაცვლებლებში მეთინის (CH) და/ან მეთილენის (CH₂) ერთი ან მეტი ჯგუფი შეიძლება თავის მხრივ ჩანაცვლებული იყოს ზემოთ მითითებულის ანალოგიური ჯგუფით. ტერმინის "ჩანაცვლებული ფენილის" მაგალითები, შეზღუდვის გარეშე, მოიცავს მონო- ან დი(ჰალოგენ)ფენილის ჯგუფს, როგორიცაა 2-ქლორფენილი, 2-ბრომფენილი, 4-ქლორფენილი, 2,6-დიქლორფენილი, 2,5-დიქლორფენილი, 3,4-დიქლორფენილი, 3-ქლორფენილი, 3-ბრომფენილი, 4-ბრომფენილი, 3,4-დიბრომფენილი, 3-ქლორ-4-ფთორფენილი, 2-ფთორფენილი და სხვა; მონო- ან დი(ჰიდროქსი)ფენილის ჯგუფს, როგორიცაა 4-ჰიდროქსიფენილი, 3-ჰიდროქსიფენილი, 2,4-დიჰიდროქსიფენილი, მათი დაცული-ჰიდროქსი წარმოებულები და სხვა; ნიტროფენილის ჯგუფს, როგორიცაა 3- ან 4-ნიტროფენილი; ციანოფენილის ჯგუფს, მაგალითად, 4-ციანოფენილი; მონო- ან დი(უდაბლესი ალკილ) ფენილის ჯგუფს, როგორიცაა 4-მეთილფენილი, 2,4-დიმეთილფენილი, 2-მეთილფენილი, 4-(იზო-პროპილ)ფენილი, 4-ეთილფენილი, 3-(n-პროპილ) ფენილი და სხვა; მონო ან დი(ალკოქსი)ფენილის ჯგუფს, მაგალითად, 3,4-დიმეთოქსიფენილი, 3-მეთოქსი-4-ბენზილოქსიფენილი, 3-მეთოქსი-4-(1-ქლორმეთილ)ბენზილოქსი-ფენილი, 3-ეთოქსიფენილი, 4-(იზოპროპოქსი)ფენილი, 4-(t-ბუტოქსი)ფენილი, 3-ეთოქსი-4-მეთოქსიფენილ და სხვა; 3- ან 4-ტრიფთორმეთილფენილს; მონო- ან დიკარბოქსიფენილ ან (დაცული კარბოქსი)ფენილის ჯგუფს, როგორიცაა 4-კარბოქსიფენილი; მონო- ან დი(ჰიდროქსიმეთილ)ფენილს ან (დაცული ჰიდროქსიმეთილ)ფენილს,

როგორიცაა 3-(დაცული ჰიდროქსიმეთილ)ფენილი ან 3,4-დი(ჰიდროქსიმეთილ)ფენილი; მონო- ან დი(ამინომეთილ)ფენილს ან (დაცული ამინომეთილ)ფენილს, როგორიცაა 2-(ამინომეთილ)ფენილი ან 2,4-(დაცული ამინომეთილ)ფენილი; ან მონო- ან დი(N-(მეთილსულფონილამინო))ფენილს, როგორიცაა 3-(N-(მეთილსულფონილამინო))ფენილი. ტერმინი "ჩანაცვლებული ფენილი" ასევე აღნიშნავს დიჩანაცვლებული ფენილის ჯგუფებს, სადაც ჩამნაცვლებლები განსხვავებულია, მაგალითად როგორიცაა 3-მეთილ-4-ჰიდროქსიფენილი, 3-ქლორ-4-ჰიდროქსიფენილი, 2-მეთოქსი-4-ბრომფენილი, 4-ეთილ-2-ჰიდროქსიფენილი, 3-ჰიდროქსი-4-ნიტროფენილი, 2-ჰიდროქსი-4-ქლორფენილი და სხვა, და ასევე ტრიჩანაცვლებული ფენილის ჯგუფებს, სადაც ჩამნაცვლებლები განსხვავებულია, მაგალითად როგორიცაა 3-მეთოქსი-4-ბენზილოქსი-6-მეთილ სულფონილამინო, 3-მეთოქსი-4-ბენზილოქსი-6-ფენილ სულფონილამინო, და ტეტრაჩანაცვლებული ფენილის ჯგუფებს, სადაც ჩამნაცვლებლები განსხვავებულია, როგორიცაა 3-მეთოქსი-4-ბენზილოქსი-5-მეთილ-6-ფენილ სულფონილამინო. ჩანაცვლებული ფენილის ჯგუფები მოიცავს შემდეგ ჯგუფებს: 2-ქლორფენილი, 2-ამინოფენილი, 2-ბრომფენილი, 3-მეთოქსიფენილი, 3-ეთოქსი-ფენილი, 4-ბენზილოქსიფენილი, 4-მეთოქსიფენილი, 3-ეთოქსი-4-ბენზილოქსიფენილი, 3,4-დიეთოქსიფენილი, 3-მეთოქსი-4-ბენზილოქსიფენილი, 3-მეთოქსი-4-(1-ქლორმეთილ)ბენზილოქსი-ფენილი, 3-მეთოქსი-4-(1-ქლორმეთილ) ბენზილოქსი-6-მეთილ სულფონილ ამინოფენილი. კონდენსირებული არილის რგოლები შეიძლება ასევე ჩანაცვლებული იყოს ნაბისმიერი (მაგალითად 1, 2 ან 3) ჩამნაცვლებლით, რომელიც განსაზღვრულია ჩანაცვლებული ალკილის ჯგუფების ანალოგიურად.

"კარბამოილი" აღნიშნავს ამინოკარბონილს, რომელიც შეიცავს ჩამნაცვლებელს ფორმულით $-C(O)N(R)_2$, რომელშიც R არის H, ჰიდროქსილი, ალკოქსი, ალკილი, კარბოციკლი, ჰეტეროციკლი, კარბოციკლ-ჩანაცვლებული ალკილი ან ალკოქსი, ან ჰეტეროციკლ-ჩანაცვლებული ალკილი ან ალკოქსი, სადაც ალკილი, ალკოქსი, კარბოციკლი და ჰეტეროციკლი განსაზღვრულია ზემოთ. კარბამოილის ჯგუფები მოიცავს ალკილამინოკარბონილს (მაგალითად, ეთილამინოკარბონილი, $Et-NH-CO-$), არილამინოკარბონილს (მაგალითად, ფენილამინოკარბონილი), არალკილამინოკარბონილს (მაგალითად, ბენზოილამინოკარბონილ) ჰეტეროციკლამინოკარბონილს (მაგალითად, პიპერიზინილამინოკარბონილი) და კერძოდ, ჰეტეროარილამინოკარბონილს (მაგალითად, პირიდინილამინოკარბონილი).

"კარბოციკლილი", "კარბოციკლური", "კარბოციკლი" და "კარბოციკლო", ცალკე ან როცა გამოყენებულია კომპლექსურ ჯგუფში, როგორიცაა კარბოციკლოალკილის ჯგუფი, რადიკალის სახით, აღნიშნავს მონო-, ბი- ან ტრიციკლურ ალიფატურ, ნახშირბადის 3 - 14 ატომის და უპირატესად, ნახშირბადის 3 - 7 ატომის შემცველ რგოლს, რომელიც შეიძლება იყოს ნაჯერი ან უჯერი, არომატული ან არა-არომატული. უპირატესი ნაჯერი კარბოციკლური ჯგუფები მოიცავს ციკლოპროპილის, ციკლოპუტილის, ციკლოპენტის და ციკლოჰექსილის ჯგუფებს და უფრო უპირატესი ჯგუფებია ციკლოპროპილი და ციკლოჰექსილი და ყველაზე უპირატესი ჯგუფებია ციკლოჰექსილი. უპირატესი უჯერი კარბოციკლები არის არომატული მაგალითად, არილის ჯგუფები, როგორც განსაზღვრულია ზემოთ, ყველაზე უპირატესია ფენილი. ტერმინები "ჩანაცვლებული კარბოციკლილი", "ჩანაცვლებული კარბოციკლი" და "ჩანაცვლებული კარბოციკლო", სხვა მითითების არ არსებობის შემთხვევაში, აღნიშნავს

ჯგუფებს, რომლებიც ჩანაცვლებულია იგივე ჩანაცვლებებით, როგორც "ჩანაცვლებული ალკილის" ჯგუფი.

"კარბოქსი-დამცავი ჯგუფი" აღნიშნავს კარბონმჟავას ჯგუფის რთული ეთერის ერთერთ წარმოებულს, რომელიც ჩვეულებრივ გამოიყენება კარბონმჟავას ჯგუფის ბლოკირებისთვის ან დასაცავად ნაერთის სხვა ფუნქციურ ჯგუფთან რეაქციის დროს. ამგვარი კარბონმჟავას დამცავი ჯგუფების მაგალითები მოიცავს შემდეგს: 4-ნიტრობენზილი, 4-მეთოქსიბენზილი, 3,4-დიმეთოქსიბენზილი, 2,4-დიმეთოქსიბენზილი, 2,4,6-ტრიმეთოქსიბენზილი, 2,4,6-ტრიმეთილბენზილი, პენტამეთილბენზილი, 3,4-მეთილენდიოქსიბენზილი, ბენზჰიდრილი, 4,4'-დიმეთოქსიბენზჰიდრილი, 2,2',4,4'-ტეტრამეთოქსიბენზჰიდრილი, ალკილი, როგორიცაა t-ბუტილი ან t-ამილი, ტრიტილი, 4-მეთოქსიტრიტილი, 4,4'-დიმეთოქსიტრიტილი, 4,4',4"-ტრიმეთოქსიტრიტილი, 2-ფენილპროპ-2-ილი, ტრიმეთილსილილი, t-ბუტილდიმეთილსილილი, ფენაცილი, 2,2,2-ტრიქლორეთილი, ბეტა-(ტრიმეთილსილილ)ეთილი, ბეტა-(დი(n-ბუტილ)მეთილსილილ)ეთილი, p-ტოლუოლსულფონილეთილი, 4-ნიტრობენზილსულფონილეთილი, ალილი, ცინამილი, 1-(ტრიმეთილსილილმეთილ)პროპ-1-ენ-3-ილი და სხვა რადიკალები. გამოყენებული კარბოქსი-დამცავი ჯგუფის ტიპი არ არის მნიშვნელოვანი ფაქტორი, თუ კარბონმჟავას წარმოებული მდგრადია იმ რეაქციის პირობებში, რომელიც უნდა ჩატარდეს მოლეკულის სხვა ფრაგმენტებთან და თუ მისი მოცილება საჭირო დროს შეიძლება განხორციელდეს მოლეკულის დანარჩენი ნაწილის გახლეჩის გარეშე. კერძოდ, მნიშვნელოვანია, რომ კარბოქსი-დამცავი მოლეკულა არ დაექვემდებაროს ურთიერთქმედებას ძლიერ ნუკლეოფილურ ფუძეებთან, როგორიცაა ლითიუმის ჰიდროქსიდი ან NaOH, ან ალდეჟის რეაქციის პირობებს, რომელშიც გამოიყენება ძლიერ აქტიური ლითონების ჰიდრიდები, როგორიცაა LiAlH_4 . (ამგვარი მკაცრი სარეაქციო პირობების გამოყენება თავიდან უნდა იქნას აცილებული ქვემოთ აღწერილი ამინო-დამცავი და ჰიდროქსი-დამცავი ჯგუფების მოცილების დროსაც). უპირატესი კარბონმჟავას დამცავი ჯგუფები არის ალკილის (მაგალითად, მეთილი, ეთილი, t-ბუტილი), ალილის, ბენზილის და p-ნიტრობენზილის ჯგუფები. იმ კარბოქსი-დამცავი ჯგუფების ანალოგიური ჯგუფები, რომლებიც გამოყენებულია ცეფალოსპორინის, პენიცილინის და პეპტიდის წარმოებაში, შეიძლება ასევე გამოყენებული იყოს ასევე კარბოქსი ჯგუფის დასაცავადაც. ამგვარი ჯგუფების სხვა მაგალითები იხ. წყაროებში: T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, N. Y., 1991, chapter 5; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, N. Y., 1973, Chapter 5, და T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981, Chapter 5. ტერმინი "დაცული კარბოქსი" აღნიშნავს კარბოქსი ჯგუფს, რომელიც ჩანაცვლებულია ზემოთ აღნიშნული ერთი კარბოქსი-დამცავი ჯგუფით.

"გუანიდინი" აღნიშნავს $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NHR}$ ჯგუფს, სადაც R არის H, ალკილი, კარბოციკლი, ჰეტეროციკლი, კარბოციკლ-ჩანაცვლებული ალკილი ან ჰეტეროციკლ-ჩანაცვლებული ალკილი. გუანიდინის განსაკუთრებული ჯგუფი არის $-\text{NH}-\text{C}(\text{NH})-\text{NH}_2$.

"ჰეტეროციკლური ჯგუფი", "ჰეტეროციკლური", "ჰეტეროციკლი", "ჰეტეროციკლილი" ან "ჰეტეროციკლო", ცალკე ან როცა გამოყენებულია

კომპლექსურ ჯგუფში, როგორიცაა ჰეტეროციკლოალკილის ჯგუფი, რადიკალის სახით, გამოყენებულია ურთიერთჩანაცვლებად და აღნიშნავს ნებისმიერ მონო-, ბი- ან ტრიციკლურ, ნაჯერ ან უჯერ, არომატულ (ჰეტეროარილურ) ან არა-არომატულ რგოლს, რომელიც შეიცავს ატომების განსაზღვრულ რიცხვს, ჩვეულებრივ ~5 - 14 რგოლურ ატომს, სადაც რგოლური ატომები არის ნახშირბადი და სულ მცირე, ერთი ჰეტეროატომი (აზოტი, გოგირდი ან ჟანგბადი) და უპირატესად, 1 - 4 ჰეტეროატომს. "ჰეტეროციკლოსულფონილი" აღნიშნავს -SO₂-ჰეტეროციკლის ჯგუფს; "ჰეტეროციკლოსულფინილი" აღნიშნავს -SO-ჰეტეროციკლის ჯგუფს. ჩვეულებრივ, 5-წევრიანი რგოლი შეიცავს 0 - 2 ორმაგ ბმას და 6- ან 7- წევრიანი რგოლი შეიცავს 0 - 3 ორმაგ ბმას და აზოტის ან გოგირდის ჰეტეროატომები შეიძლება არასავალდებულოდ იყოს დაქანებული (მაგალითად, SO, SO₂) და აზოტის ნებისმიერი ჰეტეროატომი შეიძლება არასავალდებულოდ იყოს კვატერნიზებული. უპირატესი არა-არომატული ჰეტეროციკლები მოიცავს შემდეგს: მორფოლინილი (მორფოლინო), პიროლიდინილი, ოქსირანილი, ოქსეტანილი, ტეტრაჰიდროფურანილი, 2,3-დიჰიდროფურანილი, 2H-პირანილი, ტეტრაჰიდროპირანილი, თიირანილი, თიეტანილი, ტეტრაჰიდროთიეტანილი, აზირიდინილი, აზეტიდინილი, 1-მეთილ-2-პიროლიდი, პიპერაზინილი და პიპერიდინილი. "ჰეტეროციკლოალკილის" ჯგუფი არის ჰეტეროციკლური ჯგუფი, ზემოთ განსაზღვრულის მიხედვით, კოვალენტურად დაკავშირებული ალკილის ჯგუფთან, ზემოთ განსაზღვრულის მიხედვით. უპირატესი 5-წევრიანი ჰეტეროციკლები შეიცავს გოგირდის ან ჟანგბადის ატომს და აზოტის ერთიდან სამამდე ატომს, და ასეთი ჯგუფებია თიაზოლიდის, განსაკუთრებით თიაზოლ-2-ილის და თიაზოლ-2-ილის N-ოქსიდის, თიადიაზოლიდის, განსაკუთრებით 1,3,4-თიადიაზოლ-5-ილის და 1,2,4-თიადიაზოლ-5-ილის, ოქსაზოლიდის, უპირატესად ოქსაზოლ-2-ილის და ოქსადიაზოლიდის, როგორიცაა 1,3,4-ოქსადიაზოლ-5-ილის და 1,2,4-ოქსადიაზოლ-5-ილის ჯგუფები. უპირატესი 5-წევრიანი რგოლური ჰეტეროციკლები შეიცავს აზოტის 2 - 4 ატომს და მოიცავს იმიდაზოლიდს, უპირატესად იმიდაზოლ-2-ილს; ტრიაზოლიდს, უპირატესად 1,3,4-ტრიაზოლ-5-ილს; 1,2,3-ტრიაზოლ-5-ილს, 1,2,4-ტრიაზოლ-5-ილს და ტეტრაზოლიდს, უპირატესად 1H-ტეტრაზოლ-5-ილს. უპირატესი ბენზო-კონდენსირებული 5-წევრიანი ჰეტეროციკლებიუ ბენზოქსაზოლ-2-ილი, ბენზოთიაზოლ-2-ილი და ბენზიმიდაზოლ-2-ილი. უპირატესი 6-წევრიანი ჰეტეროციკლები შეიცავს აზოტის ერთიდან სამამდე ატომს და არასავალდებულოდ გოგირდის ან ჟანგბადის ატომს, და ასეთი ჯგუფებია მაგალითად პირიდილი, როგორიცაა პირიდ-2-ილი, პირიდ-3-ილი და პირიდ-4-ილი; პირიმიდილი, უპირატესად პირიმიდ-2-ილი და პირიმიდ-4-ილი; ტრიაზინილი, უპირატესად 1,3,4-ტრიაზინ-2-ილი და 1,3,5-ტრიაზინ-4-ილი; პირიდაზინილი, განსაკუთრებით პირიდაზინ-3-ილი და პირაზინილი. პირიდინის N-ოქსიდები და პირიდაზინის N-ოქსიდები და პირიდიდის, პირიმიდ-2-ილის, პირიმიდ-4-ილის, პირიდაზინილის და 1,3,4-ტრიაზინ-2-ილის ჯგუფები არის უპირატესი ჯგუფები. ზემოთ განსაზღვრული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული ჰეტეროციკლური ჩამნაცვლებლების და 5- და 6-წევრიანი რგოლური სისტემების დამატებითი მაგალითები იხ. W. Druckheimer et al, აშშ პატენტში No. 4,278,793.

"ჰეტეროარილი", ცალკე ან როცა გამოყენებულია კომპლექსურ ჯგუფში, როგორიცაა ჰეტეროარილკილის ჯგუფი, რადიკალის სახით, აღნიშნავს ნებისმიერ მონო-, ბი- ან ტრიციკლურ არომატულ რგოლურ სისტემას,

რომელიც შეიცავს განსაზღვრული რიცხვის ატომებს, სადაც სულ მცირე, ერთი რგოლი არის 5-, 6- ან 7-წევრიანი რგოლი, რომელიც შეიცავს აზოტის, ჟანგბადის და გოგირდის შემცველ ჯგუფიდან შერჩეულ ერთიდან ოთხამდე ჰეტეროატომს, და უპირატესად სულ მცირე, ერთი ჰეტეროატომი არის აზოტი (*Lang's Handbook of Chemistry, supra*). ეს განსაზღვრება მოიცავს ნებისმიერ ბიცკლურ ჯგუფს, რომელშიც ნებისმიერი ჰეტეროარილის რგოლი კონდენსირებულია ბენზოლის რგოლთან. ჰეტეროარილები, რომელშიც აზოტი ან ჟანგბადი არის ჰეტეროატომი, არის უპირატესი. ჰეტეროარილის (ხანაცვლებული ან ჩაუნაცვლებელი) ჯგუფების, რომლებიც შედის ტერმინის "ჰეტეროარილი" ფარგლებში, მაგალითები მოიცავს შემდეგ რგოლურ სისტემებს: თიენილი, ფურილი, იმიდაზოლილი, პირაზოლილი, თიაზოლილი, იზოთიაზოლილი, ოქსაზოლილი, იზოქსაზოლილი, ტრიაზოლილი, თიადიაზოლილი, ოქსადიაზოლილი, ტეტრაზოლილი, თიატრიაზოლილი, ოქსატრიაზოლილი, პირიდილი, პირიმიდილი, პირაზინილი, პირიდაზინილი, თიაზინილი, ოქსაზინილი, ტრიაზინილი, თიადიაზინილი, ოქსადიაზინილი, დითიაზინილი, დიოქსაზინილი, ოქსათიაზინილი, ტეტრაზინილი, თიატრიაზინილი, ოქსატრიაზინილი, დითიადიაზინილი, იმიდაზოლინილი, დიჰიდროპირიმიდილი, ტეტრაჰიდროპირიმიდილი, ტეტრაზოლო[1,5-b]პირიდაზინილი და პურილი, ასევე ბენზო-კონდენსირებული წარმოებულები, მაგალითად როგორცაა ბენზოქსაზოლილი, ბენზფურილი, ბენზთიაზოლილი, ბენზთიადიაზოლილი, ბენზტრიაზოლილი, ბენზიმიდაზოლილი და ინდოლილი. "ჰეტეროარილის" განსაკუთრებულად უპირატესი ჯგუფები მოიცავს შემდეგს: 1,3-თიაზოლ-2-ილი, 4-(კარბოქსიმეთილ)-5-მეთილ-1,3-თიაზოლ-2-ილი, 4-(კარბოქსიმეთილ)-5-მეთილ-1,3-თიაზოლ-2-ილის ნატრიუმის მარილი, 1,2,4-თიადიაზოლ-5-ილი, 3-მეთილ-1,2,4-თიადიაზოლ-5-ილი, 1,3,4-ტრიაზოლ-5-ილი, 2-მეთილ-1,3,4-ტრიაზოლ-5-ილი, 2-ჰიდროქსი-1,3,4-ტრიაზოლ-5-ილი, 2-კარბოქსი-4-მეთილ-1,3,4-ტრიაზოლ-5-ილის ნატრიუმის მარილი, 2-კარბოქსი-4-მეთილ-1,3,4-ტრიაზოლ-5-ილი, 1,3-ოქსაზოლ-2-ილი, 1,3,4-ოქსადიაზოლ-5-ილი, 2-მეთილ-1,3,4-ოქსადიაზოლ-5-ილი, 2-(ჰიდროქსიმეთილ)-1,3,4-ოქსადიაზოლ-5-ილი, 1,2,4-ოქსადიაზოლ-5-ილი, 1,3,4-თიადიაზოლ-5-ილი, 2-თიოლ-1,3,4-თიადიაზოლ-5-ილი, 2-(მეთილთიო)-1,3,4-თიადიაზოლ-5-ილი, 2-ამინო-1,3,4-თიადიაზოლ-5-ილი, 1H-ტეტრაზოლ-5-ილი, 1-მეთილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილი, 1-(1-(დიმეთილამინო)ეთ-2-ილ)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილი, 1-(კარბოქსიმეთილ)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილი, 1-(კარბოქსიმეთილ)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილის ნატრიუმის მარილი, 1-(მეთილსულფონმეჟავა)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილი, 1-(მეთილსულფონმეჟავა)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილის ნატრიუმის მარილი, 2-მეთილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილი, 1,2,3-ტრიაზოლ-5-ილი, 1-მეთილ-1,2,3-ტრიაზოლ-5-ილი, 2-მეთილ-1,2,3-ტრიაზოლ-5-ილი, 4-მეთილ-1,2,3-ტრიაზოლ-5-ილი, პირიდ-2-ილის N-ოქსიდი, 6-მეთოქსი-2-(n-ოქსიდ)-პირიდაზ-3-ილი, 6-ჰიდროქსიპირიდაზ-3-ილი, 1-მეთილპირიდ-2-ილი, 1-მეთილპირიდ-4-ილი, 2-ჰიდროქსიპირიმიდ-4-ილი, 1,4,5,6-ტეტრაჰიდრო-5,6-დიოქსო-4-მეთილ-აზ-ტრიაზინ-3-ილი, 1,4,5,6-ტეტრაჰიდრო-4-(ფორმილმეთილ)-5,6-დიოქსო-აზ-ტრიაზინ-3-ილი, 2,5-დიჰიდრო-5-ოქსო-6-ჰიდროქსი-აზ-ტრიაზინ-3-ილის ნატრიუმის მარილი, 2,5-დიჰიდრო-5-ოქსო-6-ჰიდროქსი-2-მეთილ-ასტრიაზინ-3-ილის ნატრიუმის მარილი, 2,5-დიჰიდრო-5-ოქსო-6-ჰიდროქსი-2-მეთილ-აზ-ტრიაზინ-3-ილი, 2,5-დიჰიდრო-5-ოქსო-6-მეთოქსი-2-მეთილ-აზ-ტრიაზინ-3-ილი, 2,5-დიჰიდრო-5-ოქსო-აზ-ტრიაზინ-3-ილი, 2,5-დიჰიდრო-5-ოქსო-2-მეთილ-აზ-ტრიაზინ-3-ილი, 2,5-დიჰიდრო-5-ოქსო-2,6-დიმეთილ-აზ-ტრიაზინ-3-ილი, ტეტრაზოლო[1,5-b]პირიდაზინ-6-ილი და 8-

ამინოტეტრაზოლო [1,5-b]-პირიდაზინ-6-ილი. ალტერნატიული "ჰეტეროარილის" ჯგუფები მოიცავს შემდეგს: 4-(კარბოქსიმეთილ)-5-მეთილ-1,3-თიაზოლ-2-ილი, 4-(კარბოქსიმეთილ)-5-მეთილ-1,3-თიაზოლ-2-ილის ნატრიუმის მარილი, 1,3,4-ტრიაზოლ-5-ილი, 2-მეთილ-1,3,4-ტრიაზოლ-5-ილი, 1H-ტეტრაზოლ-5-ილი, 1-მეთილ-1H-ტეტრაზოლ-5-ილი, 1-(1-(დიმეთილამინო)ეთ-2-ილ)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილი, 1-(კარბოქსიმეთილ)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილი, 1-(კარბოქსიმეთილ)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილის ნატრიუმის მარილი, 1-(მეთილსულფონმჟავა)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილი, 1-(მეთილსულფონმჟავა)-1H-ტეტრაზოლ-5-ილის ნატრიუმის მარილი, 1,2,3-ტრიაზოლ-5-ილი, 1,4,5,6-ტეტრაჰიდრო-5,6-დიოქსო-4-მეთილ-აზ-ტრიაზინ-3-ილი, 1,4,5,6-ტეტრაჰიდრო-4-(2-ფორმილმეთილ)-5,6-დიოქსო-აზ-ტრიაზინ-3-ილი, 2,5-დიჰიდრო-5-ოქსო-6-ჰიდროქსი-2-მეთილ-აზ-ტრიაზინ-3-ილის ნატრიუმის მარილი, 2,5-დიჰიდრო-5-ოქსო-6-ჰიდროქსი-2-მეთილ-აზ-ტრიაზინ-3-ილი, ტეტრაზოლო[1,5-b]პირიდაზინ-6-ილი და 8-ამინოტეტრაზოლო[1,5-b]პირიდაზინ-6-ილი.

"ჰიდროქსი-დამცავი ჯგუფი" აღნიშნავს ჰიდროქსი ჯგუფის წარმოებულს, რომელიც ჩვეულებრივ გომოიყენება ჰიდროქსი ჯგუფის ბლოკირებისთვის ან დასაცავად ნაერთის სხვა ფუნქციურ ჯგუფთან რეაქციის დროს. ამგვარი დამცავი ჯგუფების მაგალითებია ტეტრაჰიდროპირანილოქსი, ბენზოილის, აცეტოქსი, კარბამილოქსი, ბენზილის და სილილეთერების (მაგალითად, TBS, TBDPS) ჯგუფები. ასეთი ჯგუფების სხვა მაგალითები იხ. T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapters 2-3; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. McOmie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5, და T. W. Greene, "Protective groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981. ტერმინი "დაცული ჰიდროქსი" აღნიშნავს ჰიდროქსი ჯგუფს, რომელიც ჩანაცვლებულია ზემოთ მითითებული ერთი ჰიდროქსი-დამცავი ჯგუფით.

"ფარმაცევტულად მისაღები მარილები" მოიცავს მჟავა და ფუძე ადიტიურ მარილებს. "ფარმაცევტულად მისაღები მჟავა ადიტიური მარილი" აღნიშნავს მარილს, რომელსაც შენარჩუნებული აქვს თავისუფალი ფუძის ფორმის ბიოლოგიური ეფექტურობა და თვისებები და რომელიც არ არის ბიოლოგიური ან სხვა თვალსაზრისით არასასურველი, რომელიც მიღებულია ისეთი არაორგანული მჟავებისგან, როგორიცაა ქლორწყალბადმჟავა, ბრომწყალბადმჟავა, გოგირდმჟავა, აზოტმჟავა, ნახშირმჟავა, ფოსფორმჟავა და სხვა, და ორგანულ მჟავებიდან, რომლებიც შერჩეულია ალიფატური, ციკლოალიფატური, არომატული, არალიფატური, პეტეროციკლური, კარბოქსილური და სულფონური ორგანული მჟავების კლასებიდან, როგორიცაა ჭიანჭველმჟავა, ძმარმჟავა, პროპიონმჟავა, გლიკოლმჟავა, გლუკონმჟავა, რქმჟავა, ლორწოს მჟავა, მჟაუნმჟავა, ვაშლის მჟავა, მალეინმჟავა, მალონმჟავა, ქარვის მჟავა, ფუმარინის მჟავა, ღვინის მჟავა, ლიმონმჟავა, ასპარტინის მჟავა, ასკორბინმჟავა, გლუტამინის მჟავა, ანთრანილინის მჟავა, ბენზომჟავა, დარიჩინის მჟავა, ნუშის მჟავა, ემბონის მჟავა, ფენილძმარმჟავა, მეთანსულფონმჟავა, ეთანსულფონმჟავა, p-ტოლუოლსულფონმჟავა, სალიცილმჟავა და სხვა.

"ფარმაცევტულად მისაღები ფუძე ადიტიური მარილები" მოიცავს ისეთ არაორგანულ ფუძეებიდან წარმოებულ მარილებს, როგორიცაა ნატრიუმის, კალიუმის, ლითიუმის, ამონიუმის, კალციუმის, მაგნიუმის, რკინის, თუთიის, სპილენძის, მანგანუმის, ალუმინის მარილები და სხვა. კერძოდ, უპირატესია ამონიუმის, კალიუმის, ნატრიუმის, კალციუმის და მაგნიუმის მარილები.

ფარმაცევტულად მისაღები ორგანული არატოქსიკური ფუძეებიდან წარმოებული მარილები მოიცავს პირველადი, მეორეული, და მესამეული ამინების, ჩანაცვლებული ამინების, ბუნებრივი წარმოშობის ჩანაცვლებული ამინების ჩათვლით, ციკლური ამინების და ფუძოვანი იონ მიმომცველი ფისების მარილებს, როგორცაა იზოპროპილამინი, ტრიმეთილამინი, დიეთილამინი, TEA, ტრიპროპილამინი, ეთანოლამინი, 2-დიეთილამინოეთანოლი, ტრიმეთამინი, დიციკლოპექსილამინი, ლიზინი, არგინინი, ჰისტიდინი, კოფეინი, პროკაინი, ჰიდრაბამინი, ქოლინი, ბეტაინი, ეთილენდიამინი, გლუკოზამინი, მეთილგლუკამინი, თეობრომინი, პურიინი, პიპერიზინი, პიპერიდინი, N-ეთილპიპერიდინი, პოლიამინის ფისები და სხვა. კერძოდ, უპირატესი ორგანული არა-ტოქსიკური ფუძეებია იზოპროპილამინი, დიეთილამინი, ეთანოლამინი, ტრიმეთამინი, დიციკლოპექსილამინი, ქოლინი და კოფეინი.

"ფოსფინატი" აღნიშნავს $-P(O)R-OR$ ჯგუფს, სადაც თითოეული R დამოუკიდებლად არის H, ალკილი, კარბოციკლი, ჰეტეროციკლი, კარბოციკლოალკილი ან ჰეტეროციკლოალკილი. ფოსფინატის უპირატესი ჯგუფებია ალკილფოსფინატის ჯგუფები (ე.ი. $-P(O)R-O-$ ალკილი), მაგალითად $-P(O)Me-OEt$.

"სულფამოილი" აღნიშნავს $-SO_2-N(R)_2$ ჯგუფს, სადაც თითოეული R დამოუკიდებლად არის H, ალკილი, კარბოციკლი, ჰეტეროციკლი, კარბოციკლოალკილი ან ჰეტეროციკლოალკილი. სულფამოილის უპირატესი ჯგუფები არის ალკილსულფამოილი, მაგალითად მეთილსულფამოილი ($-SO_2-NHMe$); არილსულფამოილი, მაგალითად ფენილსულფამოილი; არალკილსულფამოილი, მაგალითად ბენზილსულფამოილი.

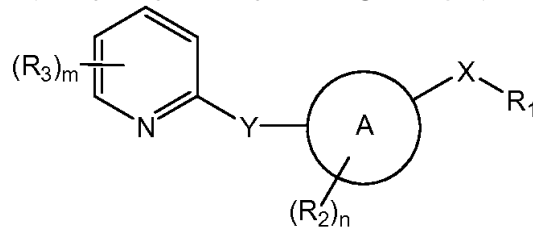
"სულფინილი" აღნიშნავს $-SO-R$ ჯგუფს, სადაც R არის ალკილი, კარბოციკლი, ჰეტეროციკლი, კარბოციკლოალკილი ან ჰეტეროციკლოალკილი. სულფინილის უპირატესი ჯგუფები არის ალკილსულფინილი (ე.ი. $-SO-$ ალკილი), მაგალითად მეთილსულფინილი; არილსულფინილი (ე.ი. $-SO-$ არილი) მაგალითად ფენილსულფინილი; არალკილსულფინილი, მაგალითად ბენზილსულფინილი.

"სულფონამიდი" აღნიშნავს $-NR-SO_2-R$ ჯგუფს, სადაც თითოეული R დამოუკიდებლად არის H, ალკილი, კარბოციკლი, ჰეტეროციკლი, კარბოციკლოალკილი ან ჰეტეროციკლოალკილი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი. სულფონამიდის უპირატესი ჯგუფები არის ალკილსულფონამიდი (მაგალითად, $-NH-SO_2-$ ალკილი), მაგალითად მეთილსულფონამიდი; არილსულფონამიდი (ე.ი. $-NH-SO_2-$ არილი) მაგალითად ფენილსულფონამიდი; არალკილსულფონამიდი, მაგალითად ბენზილსულფონამიდი.

"სულფონილი" აღნიშნავს $-SO_2-R$ ჯგუფს, სადაც R არის ალკილი, კარბოციკლი, ჰეტეროციკლი, კარბოციკლოალკილი ან ჰეტეროციკლოალკილი. სულფონილის უპირატესი ჯგუფები არის ალკილსულფონილი (ე.ი. $-SO_2-$ ალკილი), მაგალითად მეთილსულფონილი; არილსულფონილი, მაგალითად ფენილსულფონილი; არალკილსულფონილი, მაგალითად ბენზილსულფონილი.

ფრაზა "და მათი მარილები და სოლვატები" აღნიშნავს, რომ გამოგონების ნაერთები შეიძლება არსებობდეს მარილის და სოლვატის ან მათი ნარევის ფორმით, მაგალითად, გამოგონების ნაერთი შეიძლება იყოს ერთი კონკრეტული არსებითად სუფთა მარილის ან სოლვატის ფორმით ან ორი ან მეტი მარილის ან სოლვატის ნარევის ფორმით.

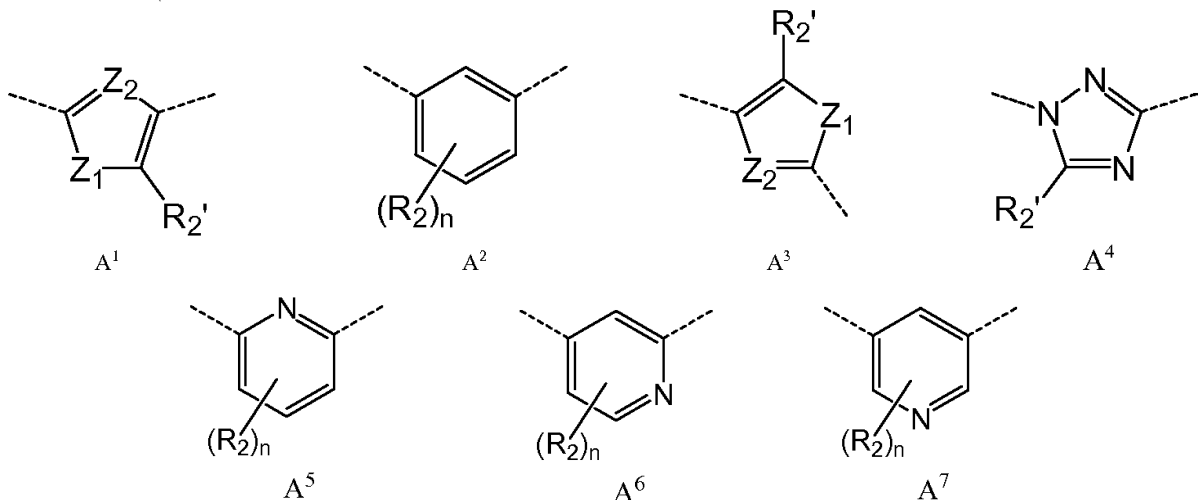
გამოგონება ეხება ახალ ნაერთებს საერთო ფორმულით I:



I

სადაც A, X, Y, R₁, R₂ და R₃ აქვს ზემოთ განსაზღვრული მნიშვნელობები.

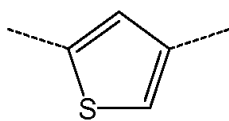
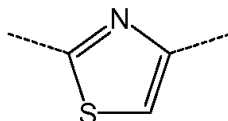
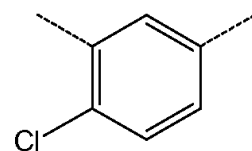
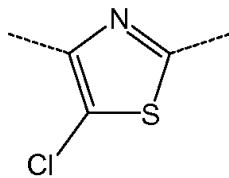
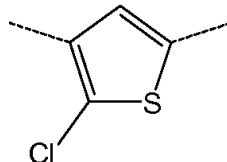
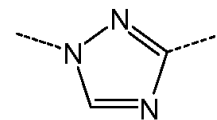
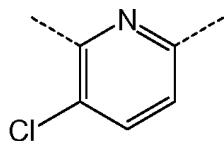
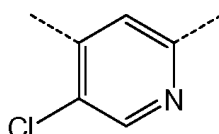
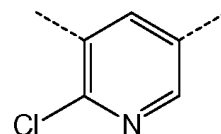
A არის კარბოციკლური ან ჰეტეროციკლური რგოლი, რომელიც ჩანაცვლებულია შემდეგიდან შერჩეული 0 - 3 (მაგალითად, n არის 0-3) R₂ ჯგუფით: ჰალოგენი, ჰიდროქსილი, ალკილი, აცილი ან ალკოქსი, რომელთაგან თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგით: ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, ნიტრო, ალკილი, აცილი, ალკილსულფონილი ან ალკოქსი; კონკრეტულ განხორციელებაში, A არის არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული არილი ან ჰეტეროარილი. სხვა კონკრეტულ განხორციელებაში A არის არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული ბენზოლი, თიოფენი, თიაზოლი, იმიდაზოლი, პიროლი, N-ალკილ პიროლი, პირიდინი, პირაზოლი ან N-ალკილ პირაზოლი. კიდევ სხვა განსაკუთრებულ განხორციელებაში, A არის შემდეგი ჯგუფიდან შერჩეული რგოლი: A¹, A², A³, A⁴, A⁵, A⁶ და A⁷:



სადაც Z₁ არის O, S ან NR₅, სადაც R₅ არის H ან ალკილი; Z₂ არის CH, CR₂' ან N; R₂ არის ჰალოგენი, ჰიდროქსილი, ალკილი, აცილი ან ალკოქსი, რომელთაგან თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგით: ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, ნიტრო, ალკილი, აცილი, ალკილსულფონილი ან ალკოქსი; R₂' არის H, ჰალოგენი, ჰიდროქსილი, ალკილი, აცილი ან ალკოქსი, რომელთაგან თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგით: ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, ნიტრო, ალკილი, აცილი, ალკილსულფონილი ან ალკოქსი; და n არის 0-3. ერთერთი განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A¹. სხვა კერძო განხორციელებაში, A არის რგოლი ფორმულით A¹, სადაც Z₁ არის S და Z₂ არის CH ან N. სხვა განხორციელების

მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^1 , სადაც Z_1 არის S და Z_2 არის CH, მაგალითად, თიოფენი. სხვა განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^1 , სადაც Z_1 არის S და Z_2 არის N, მაგალითად, თიაზოლი. კიდევ სხვა განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^1 , სადაც R_2 არის H. ერთერთ განხორციელებაში, A არის რგოლი ფორმულით A^1 , სადაც R_2 არის მეთილი. სხვა განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი A^1 , სადაც R_2 არის მეთილი. ერთერთ კერძო განხორციელებაში, A არის რგოლი A^2 . სხვა განხორციელებაში, A არის რგოლი ფორმულით A^1 , სადაც R_2 არ არსებობს, მაგალითად n არის 0. სხვა განხორციელებაში, n არის 1 და R_2 არის Cl. სხვა კერძო განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^3 . სხვა განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^3 , სადაც Z_1 არის S და Z_2 არის N, მაგალითად, თიაზოლი. სხვა განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^3 , სადაც Z_1 არის S, Z_2 არის N და R_2 არის Cl. სხვა განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^3 , სადაც Z_1 არის S, Z_2 არის CH (მაგალითად, თიოფენი) და R_2 არის Cl.

ერთერთ კონკრეტულ განხორციელებაში A არის რგოლი A^{1a} , A^{1b} , A^{2a} , A^{3a} , A^{3b} , A^{4a} , A^{5a} , A^{6a} , A^{7a} :

 A^{1a}  A^{1b}  A^{2a}  A^{3a}  A^{3b}  A^{4a}  A^{5a}  A^{6a}  A^{7a}

ერთერთ განხორციელებაში A არის რგოლი ფორმულით A^{1a} . სხვა განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^{1b} . სხვა განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^{2a} . კიდევ სხვა განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^{3a} . სხვა განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^{3b} . კიდევ სხვა განხორციელების მიხედვით, A არის რგოლი ფორმულით A^{4a} .

X არის ალკილენი, $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})$, $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)\text{C}(\text{O})$, NR_4SO , NR_4SO_2 , $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$, $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$, $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4$, $\text{C}(\text{S})\text{NR}_4$, NR_4PO ან $\text{NR}_4\text{PO}(\text{OH})$, სადაც R_4 არის H ან ალკილი. ერთერთ განხორციელებაში X არის $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})$, რომელიც წარმოქმნის ამიდურ ბმას რგოლს A და R_1 -ს შორის. სხვა განხორციელების მიხედვით, X არის $\text{N}_4\text{C}(\text{S})$, რომელიც წარმოქმნის თიოამიდურ ბმას რგოლს A და R_1 -ს შორის. სხვა განხორციელების მიხედვით, X არის $\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{NH}$, რომელიც წარმოქმნის შარდოვანულ ბმას რგოლს A და R_1 -ს შორის. კიდევ სხვა განხორციელების მიხედვით, X არის $\text{NR}_4\text{C}(\text{S})\text{NH}$, რომელიც NR_2 -თან ერთად წარმოქმნის თიოშარდოვანულ ბმას რგოლს A და R_1 -ს შორის. კიდევ სხვა განხორციელების მიხედვით, X არის $\text{N}(\text{C}(\text{O})\text{R}_1)\text{C}(\text{O})$, მაგალითად, აზოტი მასთან დაკავშირებული ორი $-\text{C}(\text{O})\text{R}_1$ ჯგუფით.

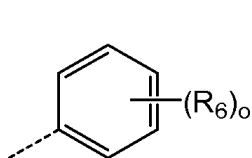
Y არ არსებობს ან არის CHR_4 , O, S, SO, SO_2 ან NR_4 , სადაც R_4 აქვს ზემოთ განსაზღვრული მნიშვნელობა. ერთერთ განხორციელებაში Y არის CHR_4 . სხვა განხორციელებაში Y არის NR_4 . ერთ კონკრეტულ განხორციელებაში Y არის O. სხვა განხორციელებაში Y არის S. სხვა განხორციელებაში Y არის SO. სხვა კონკრეტულ განხორციელებაში Y არის SO_2 . სხვა განხორციელების მიხედვით, Y არ არსებობს, მაგალითად, რგოლი A უშუალოდ არის დაკავშირებული პირიდილის რგოლთან 2-პოზიციაში.

R_1 არის შერჩეულია შემდეგი ჯგუფიდან: ალკილი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი, რომელთაგან თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგი: ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, კარბოქსილი, ამიდინო, გუანიდინო, კარბონილი (ე.ი. = O), ნიტრო, ციანო, აცილი, ალკილი, ჰალოგენალკილი, სულფონილი, სულფინილი, ალკოქსი, აკილთიო, კარბამილი, აცილამინო, სულფამილი, სულფონამიდი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი; სადაც აღნიშნული ამინო, ამიდინო, ალკილი, აცილი, სულფონილი, სულფინილი, ალკოქსი, ალკილთიო, კარბამილი, აცილამინო, სულფამილი, სულფონამიდი, კარბოციკლი და ჰეტეროციკლი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგით: ჰალოგენი, ჰალოგენალკილი, ჰიდროქსილი, კარბოქსილი, კარბონილი, ამინო, ალკილი, ალკოქსი, აცილი, სულფონილი, სულფინილი, ფოსფინატი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგით: ჰიდროქსილი, კარბოქსილი, კარბონილი, ამინო, ჰალოგენი, ჰალოგენალკილი, ალკილი, ალკოქსი, ალკილთიო, სულფონილი, სულფინილი, აცილი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი.

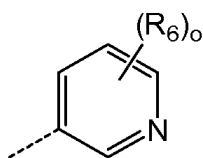
სხვა განხორციელების მიხედვით, R_1 შერჩეულია შემდეგი ჯგუფიდან: ალკილი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი, რომელთაგან თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგი ჯგუფით: ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, კარბონილი, ნიტრო, ციანო, აცილი, ალკილი, ჰალოგენალკილი, ალკილსულფონილი, ალკილსულფინილი, ალკოქსი, ალკილკარბამილი (ე.ი. $-\text{CONR}$ -ალკილი, სადაც R არის H ან ალკილი), ალკანოილამინი (ე.ი. $-\text{NRCO}$ -ალკილი, სადაც R არის H ან ალკილი), ალკილსულფამილი (ე.ი. $-\text{SO}_2\text{NR}$ -ალკილი, სადაც R არის H ან ალკილი), ალკილსულფონამიდი (ე.ი. $-\text{NR-SO}_2$ -ალკილი, სადაც R არის H ან ალკილი), კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი; სადაც აღნიშნული ამინო, ალკილი, აცილი, ალკილსულფონილი, ალკილსულფინილი, ალკოქსი, ალკილკარბამილი, ალკანოილამინი, ალკილსულფამილი, ალკილსულფონამიდი, კარბოციკლი და ჰეტეროციკლი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგით: ამინო, ჰალოგენი, ჰიდროქსილი, კარბონილი ან კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი,

რომლებიც არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია ჰიდროქსილით, ამინოთი, ჰალოგენით, ჰალოგენალკილით, ალკილით, ალკოქსით ან აცილით.

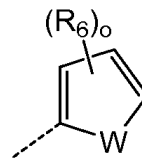
ერთერთ განხორციელებაში R_1 არის არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული არილი ან ჰეტეროარილი. სხვა განხორციელებაში R_1 არის არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული ფენილის ჯგუფი. კიდევ სხვა განხორციელებაში R_1 არის არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული პირიდინის ჯგუფი. კონკრეტულ განხორციელებაში R_1 შერჩეულია ჯგუფებიდან ფორმულით IIa, IIb, IIc, IId, IIe, IIg, IIh, Iii, IIj, IIk, IIm, IIo ან IIo:



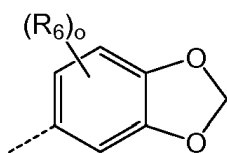
IIa



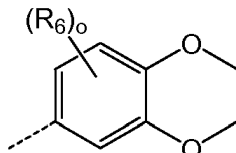
IIb



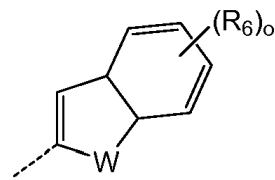
IIc



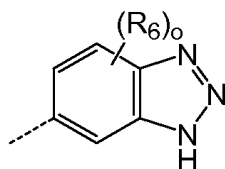
IId



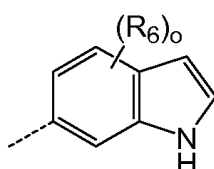
IIe



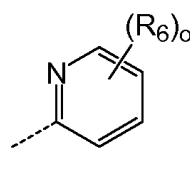
IIg



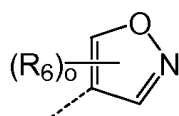
IIh



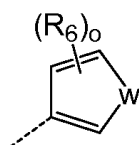
Iii



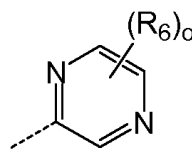
Iii



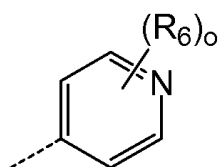
IIj



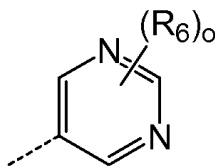
IIk



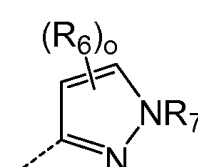
III



IIm



IIo



IIo

სადაც W არის O, S ან NR_7 , სადაც R_7 არის H, ალკილი, აცილი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი, სადაც თითოეული აღნიშნული ალკილი, აცილი, კარბოციკლი

და ჰეტეროციკლი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია 1-3 ამინოთი, ჰალოგენით, ჰიდროქსილით და ჰალოგენალკილით; o არის 0-3. უპირატეს განხორციელებაში W არის S.

R₆, თითოეულ შემთხვევაში, დამოუკიდებლად არის ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, კარბოქსილი, ამიდინო, გუანიდინო, კარბონილი, ნიტრო, ციანო, აცილი, ალკილი, ჰალოგენალკილი, სულფონილი, სულფინილი, ალკოქსი, აკილთიო, კარბამოილი, აცილამინო, სულფამოილი, სულფონამიდი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი; სადაც აღნიშნული ამინო, ამიდინო, ალკილი, აცილი, სულფონილი, სულფინილი, ალკოქსი, ალკილთიო, კარბამოილი, აცილამინო, სულფამოილი, სულფონამიდი, კარბოციკლი და ჰეტეროციკლი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგით: ჰალოგენი, ჰალოგენალკილი, ჰიდროქსილი, კარბოქსილი, კარბონილი ან ამინო, ალკილი, ალკოქსი, აცილი, სულფონილი, სულფინილი, ფოსფინატი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი, რომლებიც არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგით: ჰიდროქსილი, კარბოქსილი, კარბონილი, ამინო, ჰალოგენი, ჰალოგენალკილი, ალკილი, ალკოქსი, ალკილთიო, სულფონილი, სულფინილი, აცილი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი.

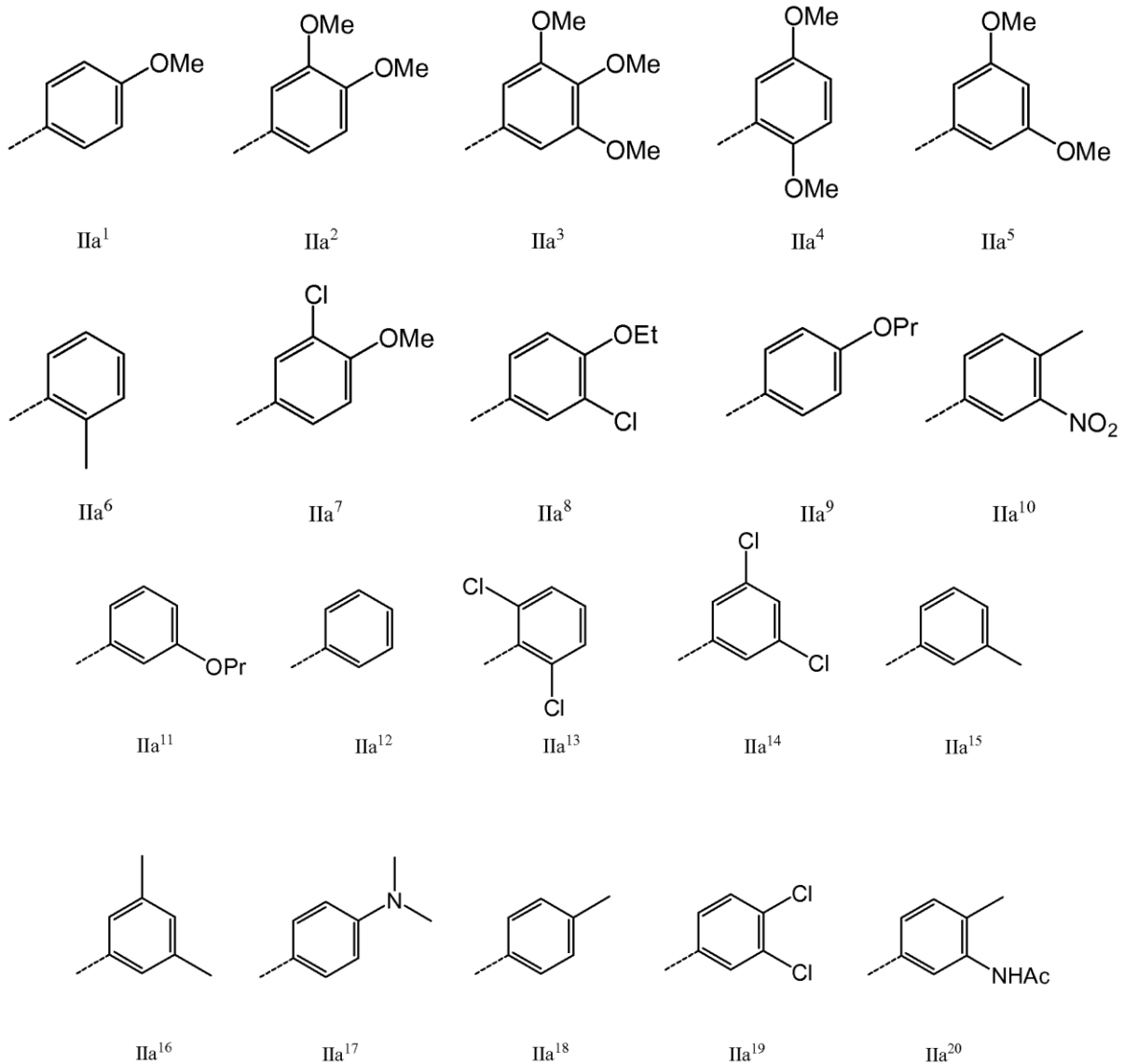
კონკრეტულ განხორციელებაში R₆, თითოეულ შემთხვევაში, დამოუკიდებლად არის ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, კარბონილი, ნიტრო, ციანო, აცილი, ალკილი, სულფონილი, ალკილსულფონილი, ალკილსულფინილი, ალკოქსი, ალკილკარბამოილი, ალკანოილამინი, ალკილსულფამოილი, ალკილსულფონამიდი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი; სადაც აღნიშნული ამინო, ალკილი, კარბონილი, აცილი, სულფონილი, ალკილსულფონილი, ალკილსულფინილი, ალკოქსი, ალკილკარბამოილი, ალკანოილამინი, ალკილსულფამოილი, ალკილსულფონამიდი, კარბოციკლი და ჰეტეროციკლი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგი ჯგუფით: ამინო, ჰალოგენი, ჰიდროქსილი, კარბონილი ან კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი, რომლებიც ჩანაცვლებულია შემდეგი ჯგუფებით: ჰიდროქსილი, ამინო, ჰალოგენი, ჰალოგენალკილი, ალკილი, ალკოქსი ან აცილი.

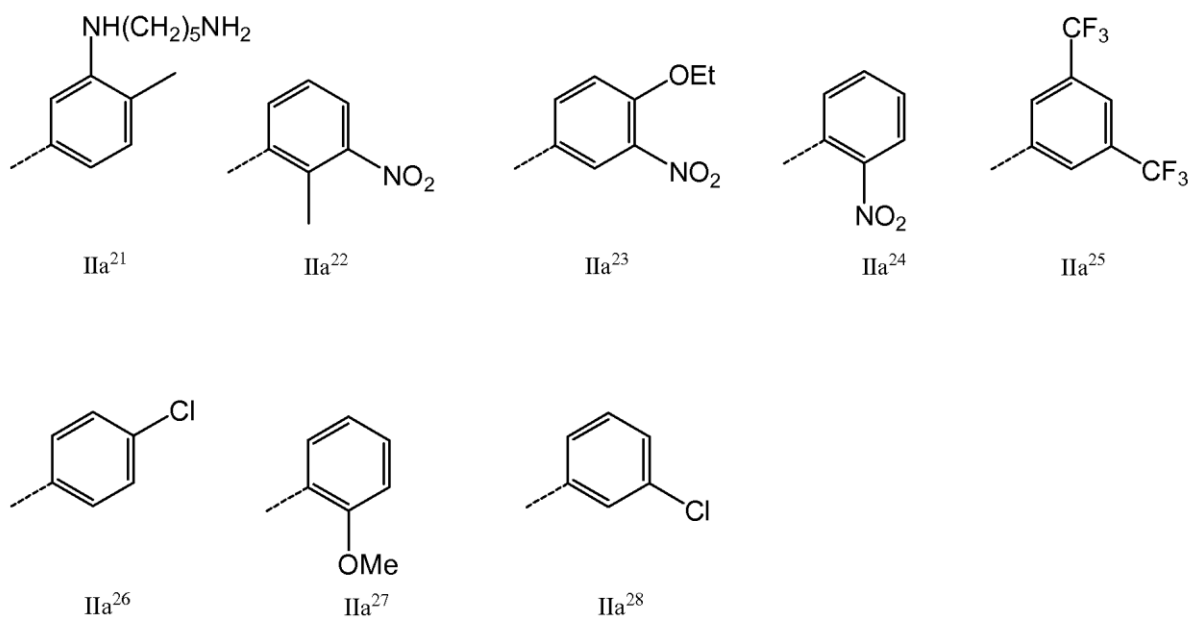
კონკრეტულ განხორციელებაში R₆, თითოეულ შემთხვევაში, დამოუკიდებლად არის არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული ალკილი (მაგალითად, მეთილი, ტრიფთორმეთილი, დიმეთილამინომეთილი, პიპერიდინილმეთილი, მორფოლინომეთილი, თიომორფოლინომეთილი); ჰალოგენი (მაგალითად, ქლორი); ალკოქსი (მაგალითად, მეთოქსი); კარბონილი (მაგალითად, მორფოლინოკარბონილი, აცეტილი); ჰეტეროციკლი (მაგალითად, მორფოლინო, N-მეთილ-პიპერაზინ-4-ილი, N-აცეტილ-პიპერაზინ-4-ილი, 1H-1,2,4-ტრიაზოლი); ალკილამინო (მაგალითად, i-ბუტილამინო, ბენზილამინო, ჰიდროქსიეთილამინო, მეთოქსიეთილამინო, დიმეთილამინოეთილამინო, მორფოლინოეთილამინო, მორფოლინოპროპილამინო, პიროლიდინ-2-ონ-ჩანაცვლებული პროპილამინო, იმიდაზოლ-ეთილამინო, იმიდაზოლ-პროპილამინო); არილამინო (მაგალითად, ფენილამინო); ალკილკარბამოილი (მაგალითად, დიმეთილკარბამოილი, i-ბუტილამინოკარბონილი); ალკილსულფამოილი (მაგალითად, პროპილამინოსულფონილი, i-ბუტილამინოსულფონილი, დიმეთილამინოსულფონილი, დიმეთილამინოეთილ ჰიდროქსიეთილამინოსულფონილი, მეთოქსიეთილამინოსულფონილი, მეთოქსიპროპილამინოსულფონილი, მეთილსულფონილეთილამინოსულფონილი, იმიდაზოლ-ჩანაცვლებული პროპილამინოსულფონილი, ჰიდროქსიპროპილამინოსულფონილი, 2-ჰიდროქსიპროპილამინოსულფონილი) ან სულფონილი (მაგალითად,

მეთილსულფონილი, ეთილსულფონილი, ამინოსულფონილი, დიმეთილამინოპროპილსულფონილი, N-მეთილ-პიპერაზინ-4-ილ-სულფონილი, მორფოლინ-4-ილ-სულფონილი, ტრიფთორმეთილსულფონილი).

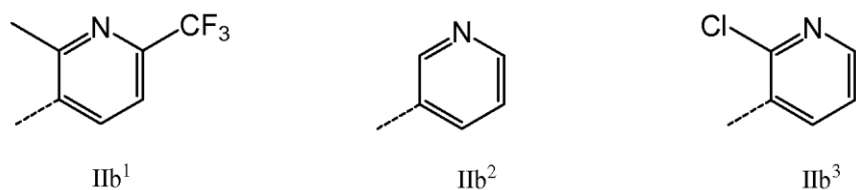
უპირატეს განხორციელებაში R_7 არის H. სხვა განსაკუთრებულ განხორციელებაში R_7 არის არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული აცილი. სხვა განხორციელების მიხედვით, R_7 არის არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული ალკილი (მაგალითად, მეთილი). სხვა განხორციელებაში R_7 არის არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული აცილი (მაგალითად, აცეტილი, ბენზილი). კიდევ სხვა კონკრეტულ განხორციელებაში R_7 არის არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული არილის ჯგუფი (მაგალითად, ფენილი, ბენზილი).

ერთერთ განხორციელებაში R_1 არის ჯგუფი ფორმულით IIa. ამ განხორციელებაში, R_6 შეიძლება იყოს ალკოქსი და ი არის 1, 2 ან 3. ერთერთი განხორციელების მიხედვით, IIa ჯგუფები არის ჯგუფი ფორმულით IIa¹ - IIa²⁸:



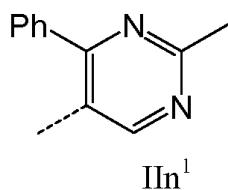


სხვა კონკრეტული განხორციელების მიხედვით, R_1 არის ჯგუფი ფორმულით IIb. ამ განხორციელებაში R_6 შეიძლება იყოს ალკილი ან ჰალოგენალკილი (მაგალითად, CF_3). IIb ჯგუფების კონკრეტული მაგალითებია ჯგუფები ფორმულით IIb¹ - IIb³:



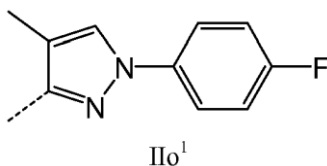
უპირატესი განხორციელების მიხედვით, R_1 არის ჯგუფი ფორმულით IIc. ამ განხორციელებაში W შეიძლება იყოს S და ი არის O. სხვა განხორციელების მიხედვით, R_1 არის ჯგუფი ფორმულით IId. ამ განხორციელებაში ი შეიძლება იყოს O. კიდევ სხვა განხორციელების მიხედვით, R_1 არის ჯგუფი ფორმულით IIe. ამ განხორციელებაში ი შეიძლება იყოს O. სხვა კონკრეტული განხორციელებისმიხედვით, R_1 არის ჯგუფი ფორმულით IIf. ამ განხორციელებაში ი შეიძლება იყოს O.

კიდევ სხვა უპირატესი განხორციელების მიხედვით, R_1 არის ჯგუფი ფორმულით IIh. ამ განხორციელებაში ი შეიძლება იყოს 0 ან 2 და R_6 შეიძლება იყოს ალკილი ან არილი. კონკრეტულ განხორციელებაში, ჯგუფი IIh არის ჯგუფი ფორმულით IIh¹:



სხვა კერძო განხორციელების მიხედვით, R_1 არის ჯგუფი ფორმულით IIo. ამ განხორციელებაში ი შეიძლება იყოს 0 ან 2 და R_6 შეიძლება იყოს ალკილი

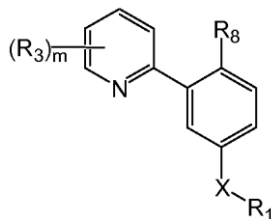
ან არილი. კონკრეტულ განხორციელებაში, ჯგუფი IIo არის ჯგუფი ფორმულით IIo¹:



R₂ არის ჰალოგენი, ჰიდროქსილი, ალკილი, აცილი ან ალკოქსი, რომელთაგან თითოეული არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგი ჯგუფებით: ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, ნიტრო, ალკილი, აცილი, ალკილსულფონილი ან ალკოქსი. n არის 0-3, მაგალითად 0 ან 1. ერთერთ განხორციელებაში R₂ არის ჰიდროქსილი. სხვა კონკრეტულ განხორციელებაში R₂ არის ალკილი ან ალკილი, რომელიც ჩანაცვლებულია ჰალოგენით, მეთილით ან ტრიფთორმეთილით. კონკრეტულ განხორციელებაში R₂ არის აცილი, მაგალითად ალკანოილი, მაგალითად, აცეტილი. სხვა განხორციელებაში R₂ არის ჰალოგენი, მაგალითად Cl ან F. კიდევ სხვა განხორციელებაში R₂ არის ალკოქსი, მაგალითად მეთოქსი ან ეთოქსი.

R₃ არის ჰალოგენი, ჰიდროქსილი, კარბოქსილი, ალკილი, აცილი, ალკოქსი, ალკოქსიკარბონილი, კარბამოილი, ალკილსულფიდი, სულფინილი, სულფონილი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი, სადაც თითოეული ალკილი, აცილი, ალკოქსი, ალკოქსიკარბონილი, კარბამოილი, ალკილსულფიდი, სულფინილი, სულფონილი, კარბოციკლი და ჰეტეროციკლი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია შემდეგი ჯგუფებით: ჰიდროქსილი, ჰალოგენი, ამინო, ნიტრო, ალკილი, აცილი, სულფონილი ან ალკოქსი. განსაკუთრებული განხორციელების მიხედვით, R₃ არის ჰალოგენი, ჰიდროქსილი, კარბოქსილი, ალკილი, აცილი, ალკოქსი, ალკოქსიკარბონილი, კარბამოილი, ალკილსულფიდი, ალკილსულფინილი, ალკილსულფონილი, კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი, სადაც თითოეული ალკილი, აცილი, ალკოქსი, ალკოქსიკარბონილი, კარბამოილი, ალკილსულფიდი, ალკილსულფინილი, ალკილსულფონილი, კარბოციკლი და ჰეტეროციკლი არასავალდებულოდ ჩანაცვლებულია ჰიდროქსილით, ჰალოგენით, ამინოთი, ნიტროთი, ალკილით, აცილით, ალკილსულფონილით ან ალკოქსით; m არის 0 - 3. სხვა კონკრეტული განხორციელების მიხედვით, R₃ არის ჰალოგენი (მაგალითად, F), კარბოქსილი, არასავალდებულოდ ჩანაცვლებული ალკილი (მაგალითად, მეთილი, ჰიდროქსიმეთილი, დიმეთილამინომეთილი), ალკოქსიკარბონილი (მაგალითად, მეთოქსიკარბონილი) ან კარბამოილი (მაგალითად, დიმეთილამინოკარბონილი). კერძო განხორციელებაში m არის 0, მაგალითად R₃ არ არსებობს. სხვა კონკრეტულ განხორციელებაში m არის 1-3.

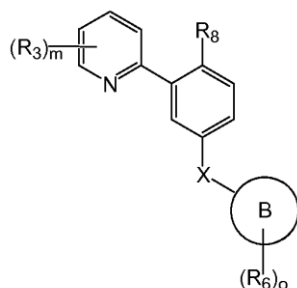
განსაკუთრებული განხორციელების მიხედვით, გამოგონების ნაერთები აისახება საერთო ფორმულით Ib:



Ib

სადაც X , R_1 , R_3 და m აქვს ზემოთ განსაზღვრული მნიშვნელობები და R_8 არის ჰალოგენი. სხვა განხორციელებაში, გამოგონების ნაერთებს აქვს საერთო ფორმულა Ib და X არის NR_4CO . შემდეგ განხორციელებაში, გამოგონების ნაერთებს აქვს ფორმულა Ib და R_3 არის H ან მეთილი.

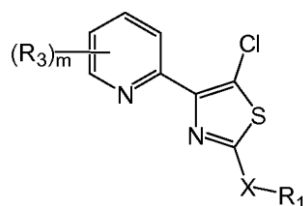
სხვა კერძო განხორციელების მიხედვით, გამოგონების ნაერთები აისახება საერთო ფორმულით Ib':



Ib'

სადაც X , R_3 , R_6 , m და o აქვს ზემოთ განსაზღვრული მნიშვნელობები; R_8 არის ჰალოგენი; და რგოლი B არის კარბოციკლი ან ჰეტეროციკლი. ერთერთი კონკრეტული განხორციელების მიხედვით, R_8 არის Cl. ერთერთ განხორციელებაში რგოლი B არის ფენილი ან პირიდილი. სხვა კერძო განხორციელებაში X არის $NR_4C(O)$ და R_4 აქვს ზემოთ განსაზღვრული მნიშვნელობა.

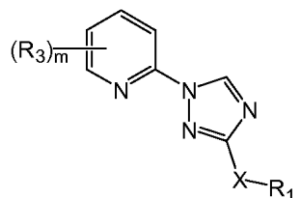
სხვა კონკრეტული განხორციელების მიხედვით, გამოგონების ნაერთები აისახება საერთო ფორმულით Ic:



Ic

სადაც X , R_1 , R_3 და m აქვს ზემოთ განსაზღვრული მნიშვნელობები. სხვა განხორციელებაში, გამოგონების ნაერთები აისახება საერთო ფორმულით Ib და X არის NR_4CO . შემდეგ განხორციელებაში, ნაერთები აისახება ფორმულით Ic და R_3 არის H ან მეთილი და m არის 0 ან 1.

სხვა კონკრეტული განხორციელების მიხედვით, გამოგონების ნაერთები აისახება საერთო ფორმულით Id:

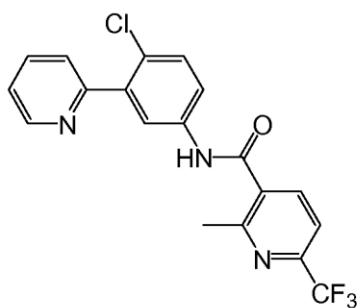


Id

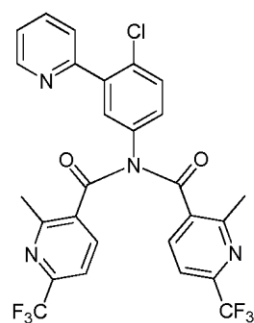
სადაც X , R_1 , R_3 და m აქვს ზემოთ განსაზღვრული მნიშვნელობები. სხვა განხორციელებაში, გამოგონების ნაერთები არის ნაერთები საერთო ფორმულით Ib და X არის NR_4CO . შემდეგ განხორციელებაში, ნაერთები აისახება ფორმულით Id და R_3 არის H, Cl ან ტრიფთორმეთილი და m არის 0 ან 1.

გამოგონების კონკრეტული ნაერთები, შეზღუდვის გარეშე, მოიცავს შემდეგ ნაერთებს:

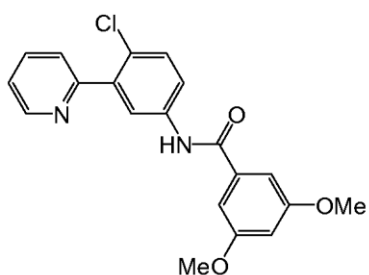
1



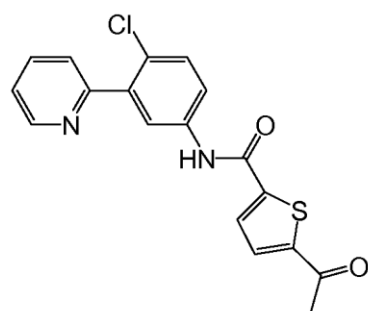
2



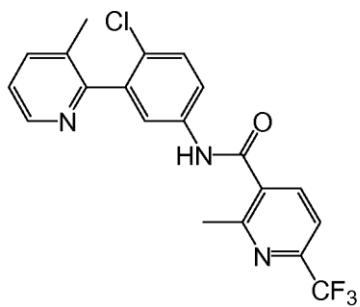
3



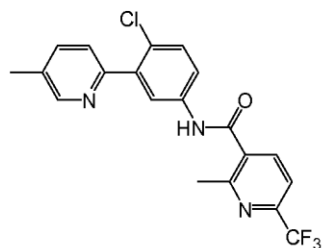
4



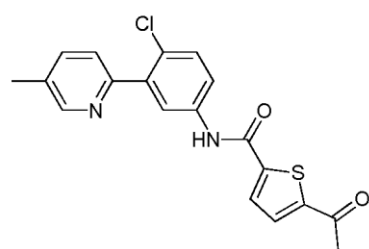
5



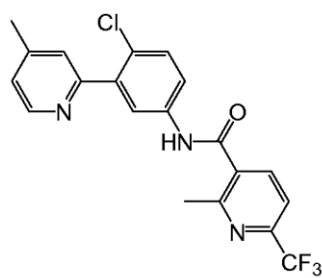
6



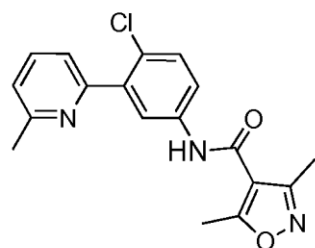
7



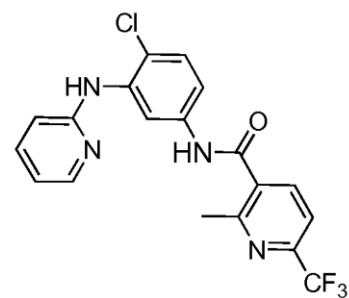
8



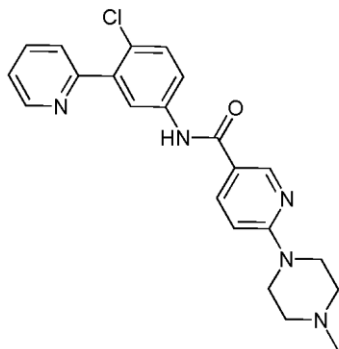
9



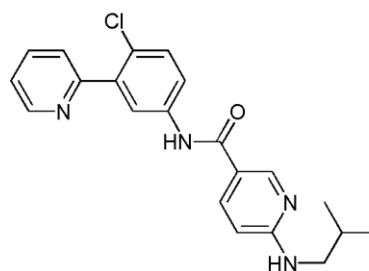
10



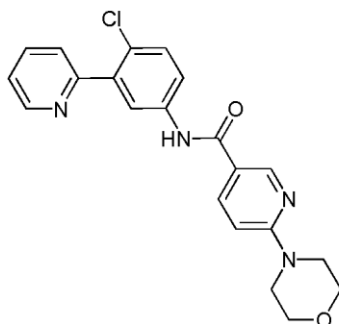
11



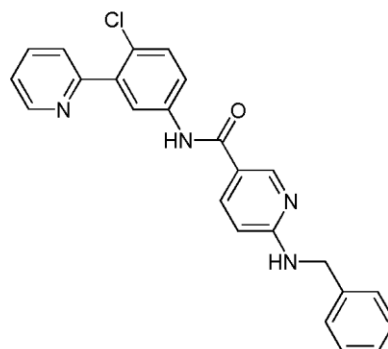
12



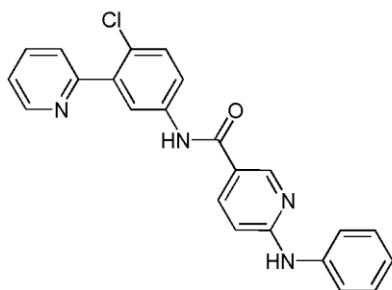
13



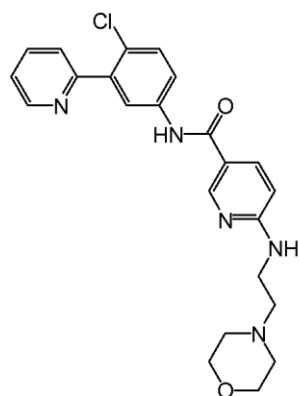
14



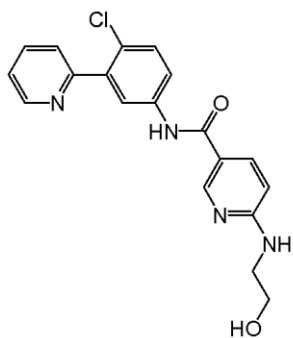
15



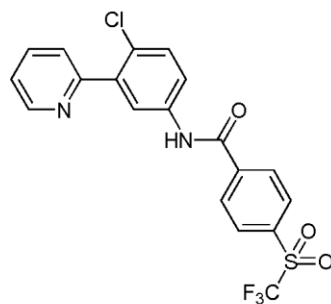
16



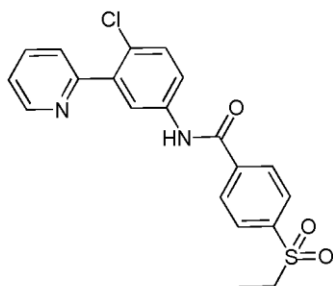
17



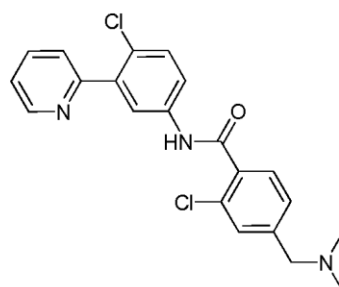
18



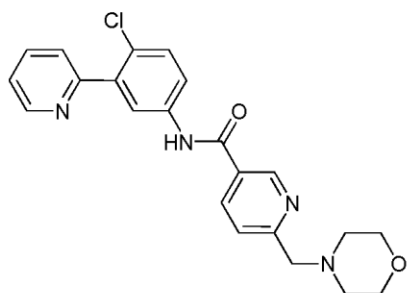
19



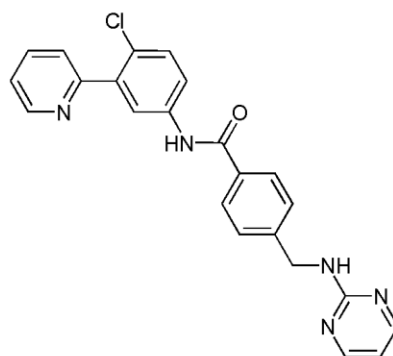
20



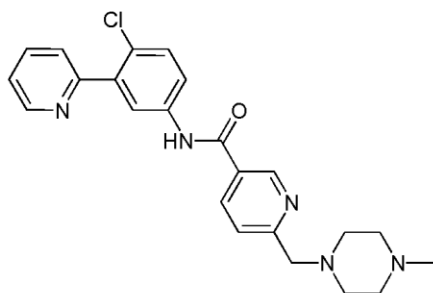
21



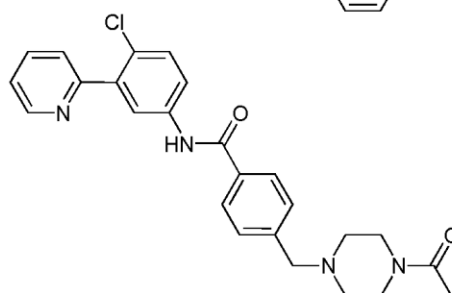
22



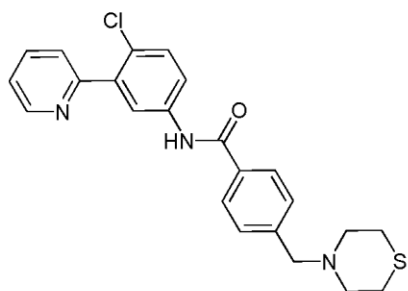
23



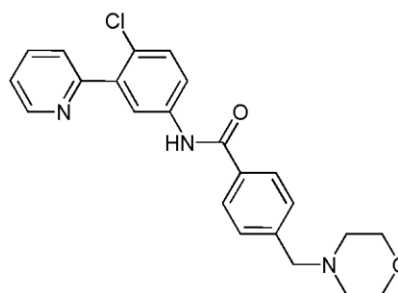
24



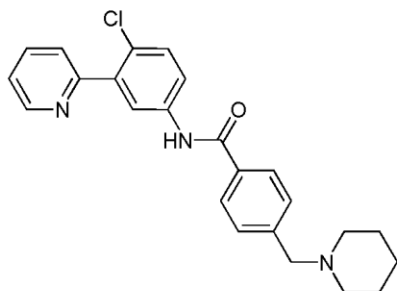
25



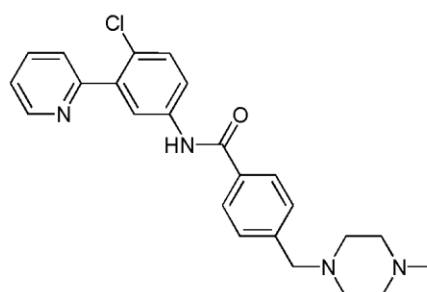
26



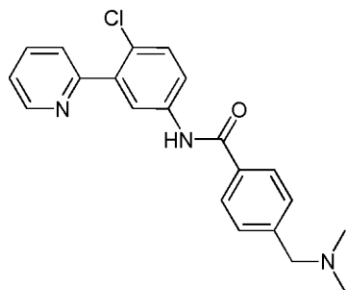
27



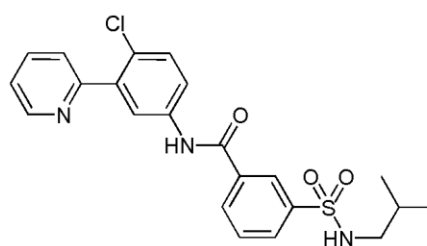
28



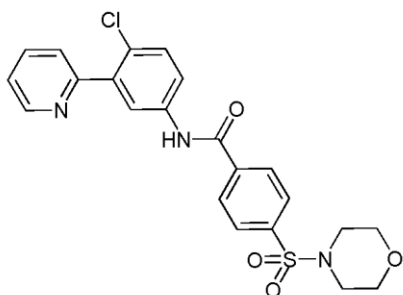
29



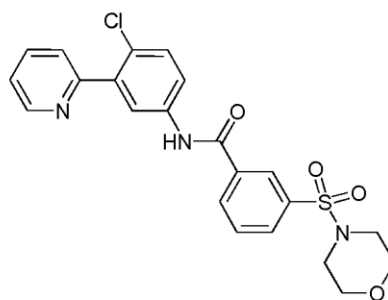
30



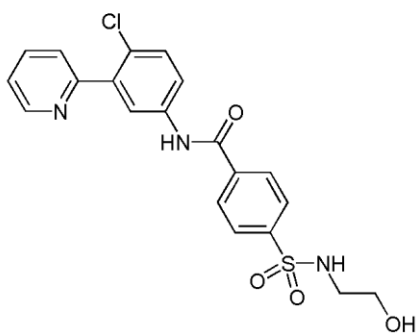
31



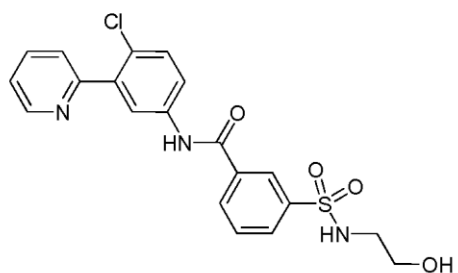
32



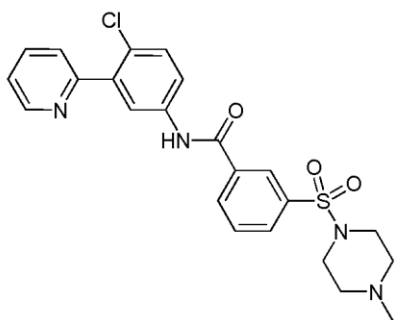
33



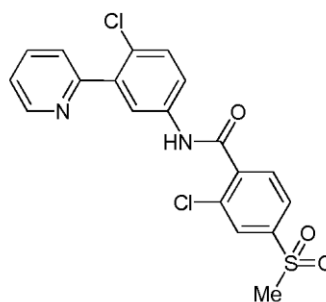
34



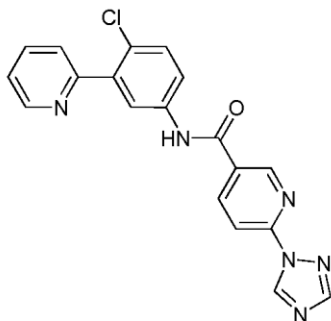
35



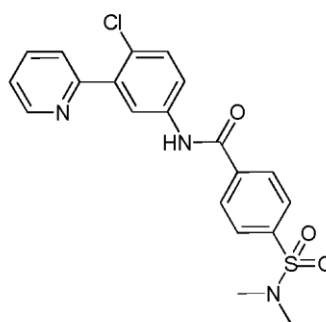
36



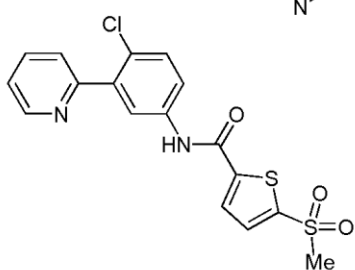
37



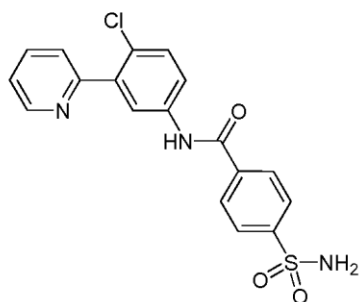
38



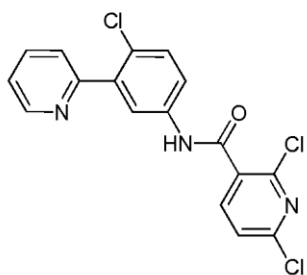
39



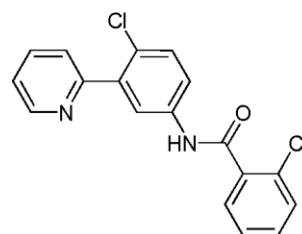
40



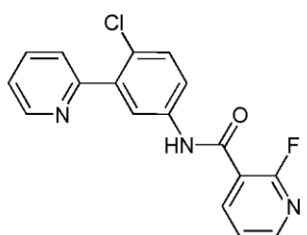
41



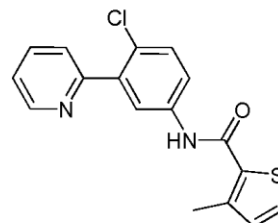
42



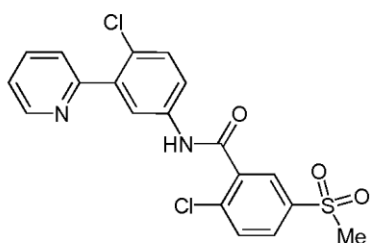
43



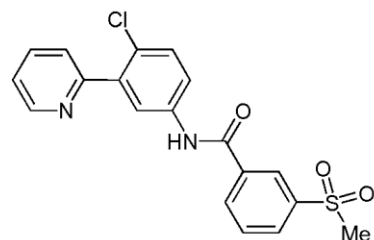
44



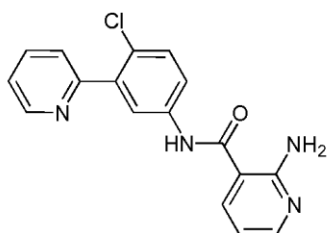
45



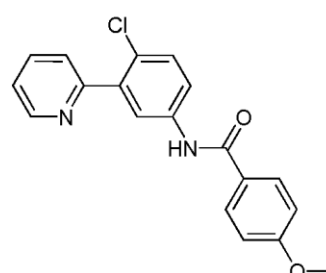
46



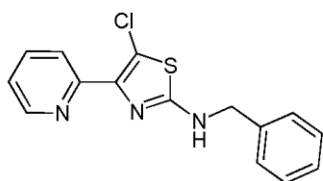
47



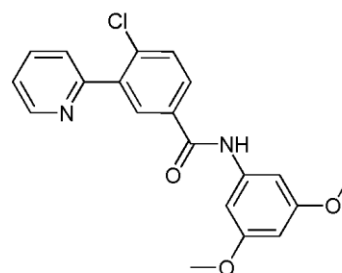
48



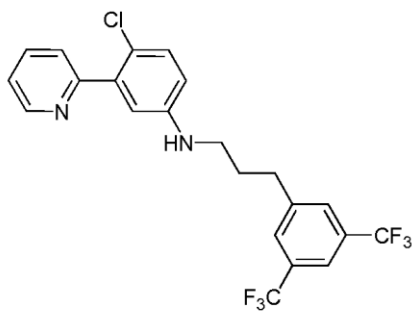
49



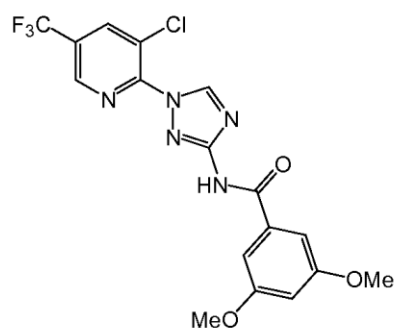
50



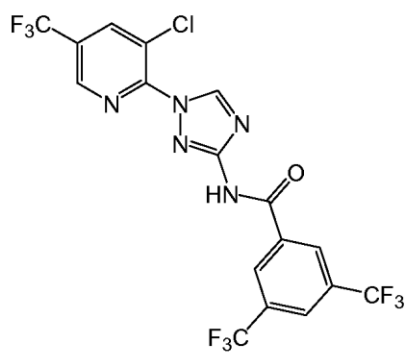
51



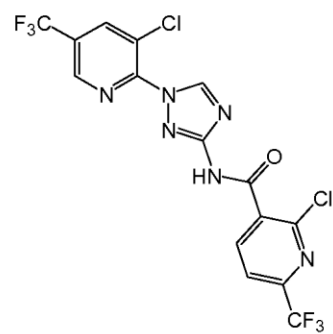
52



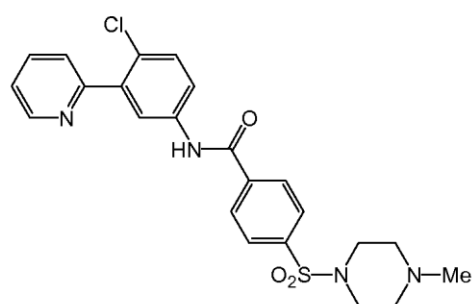
53



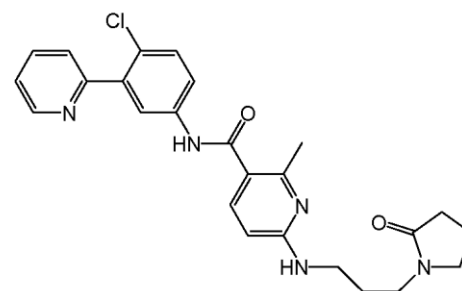
54



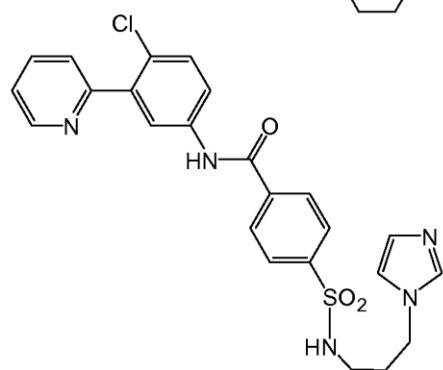
55



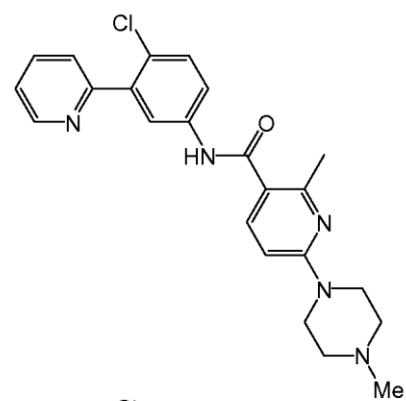
56



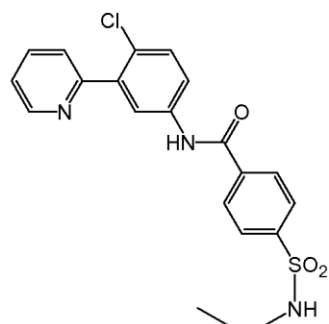
57



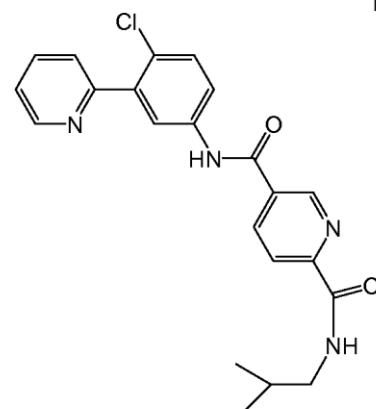
58



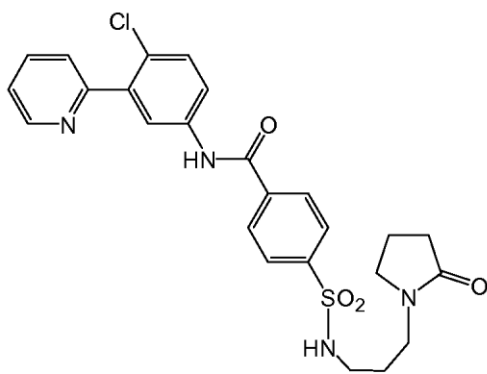
59



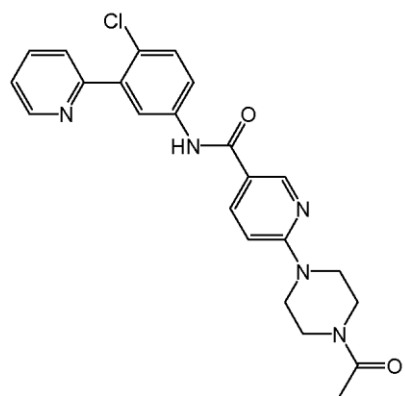
60



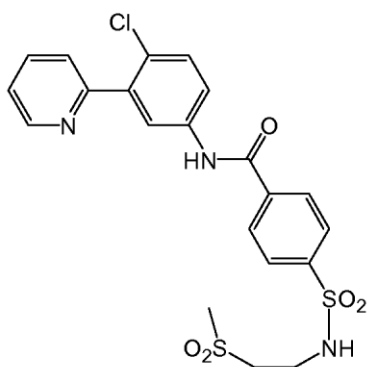
61



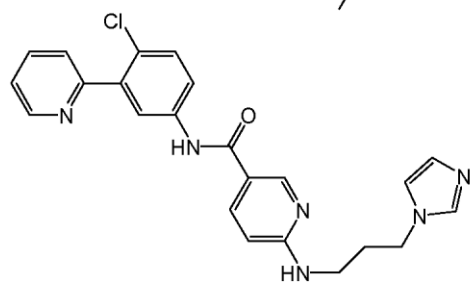
62



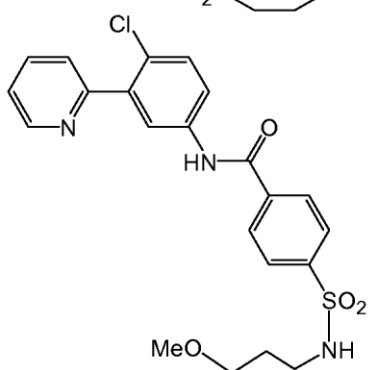
63



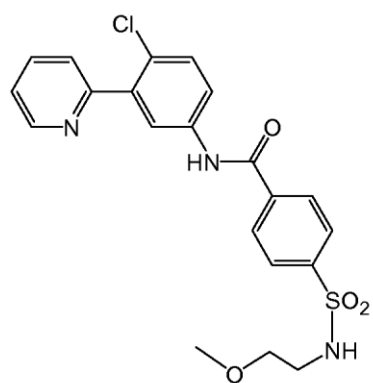
64



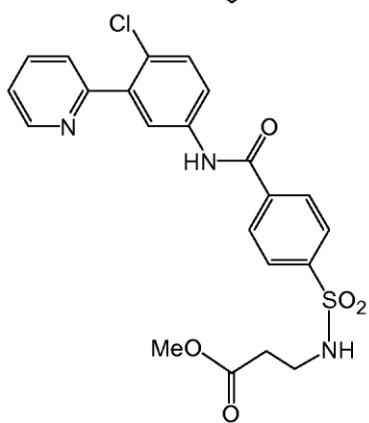
65



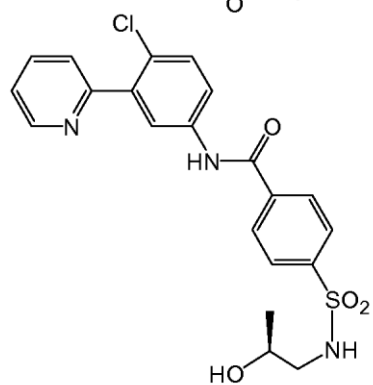
66



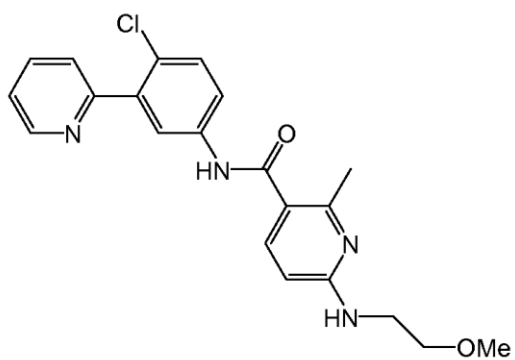
67



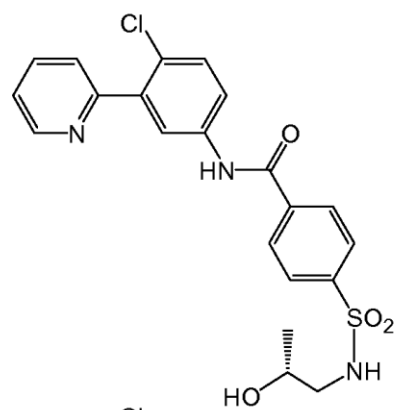
68



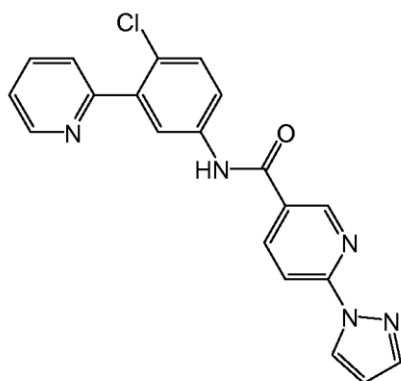
69



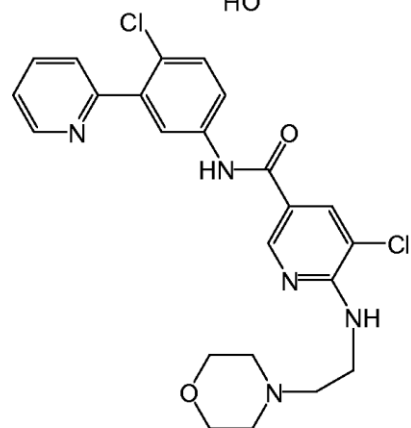
70



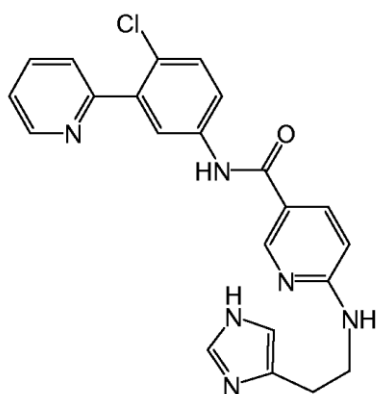
71



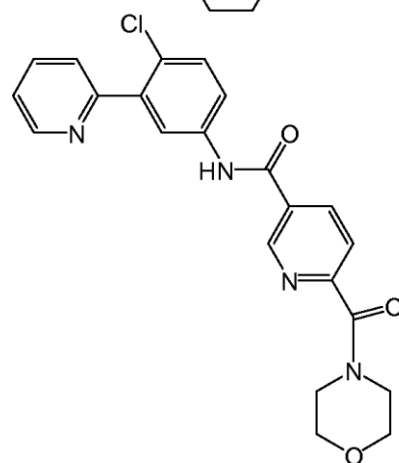
72



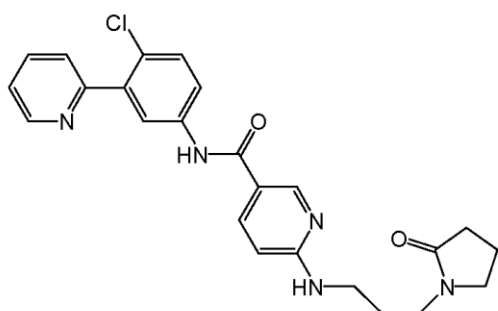
73



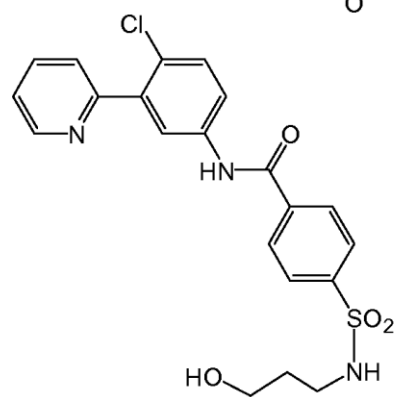
74



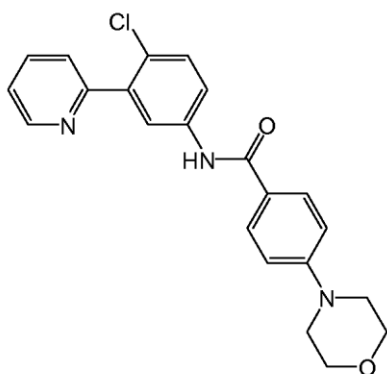
75



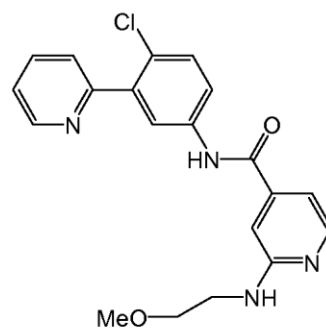
76



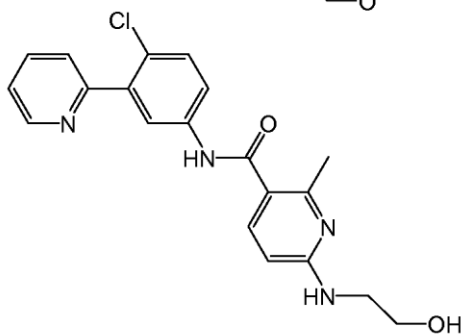
77



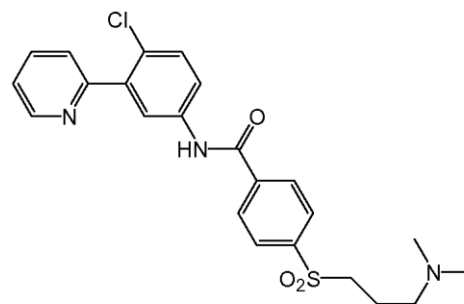
78



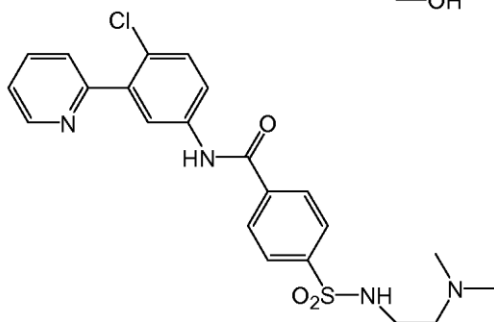
79



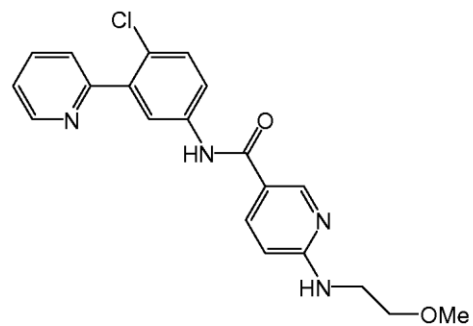
80



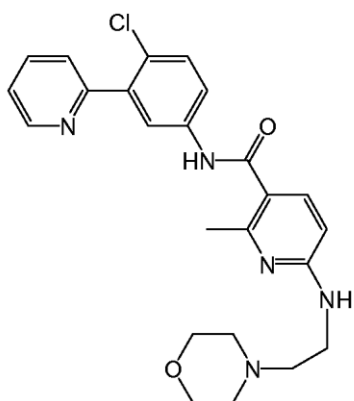
81



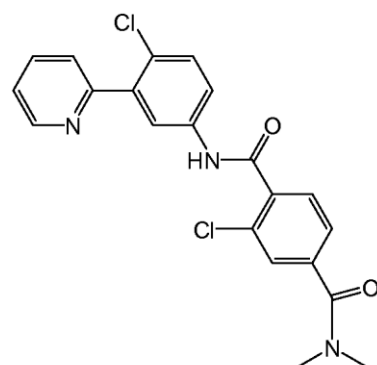
82



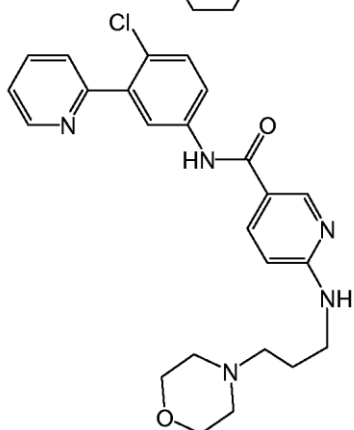
83



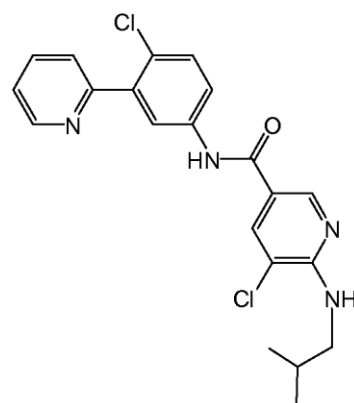
84



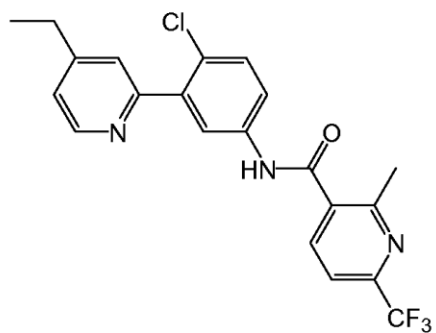
85



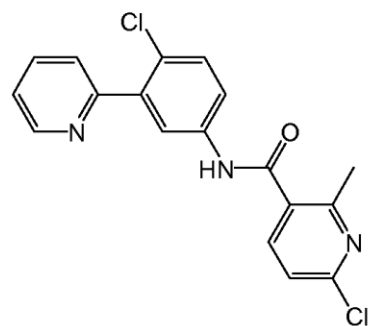
86



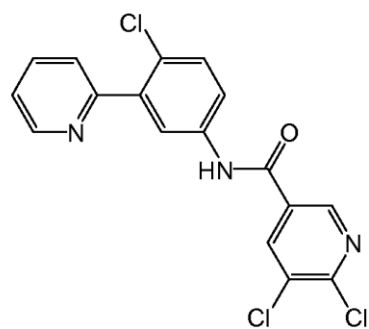
87



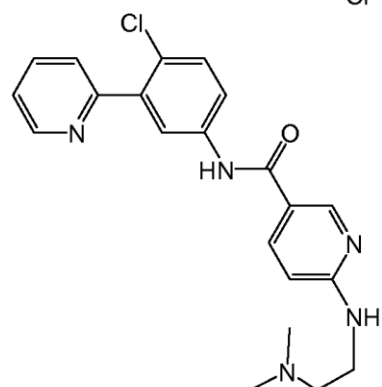
88



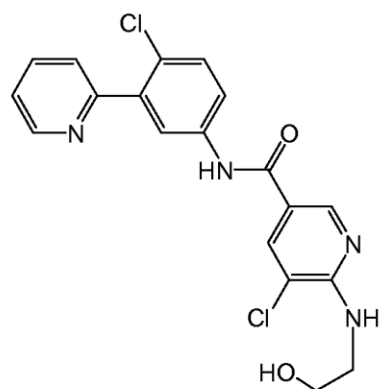
89



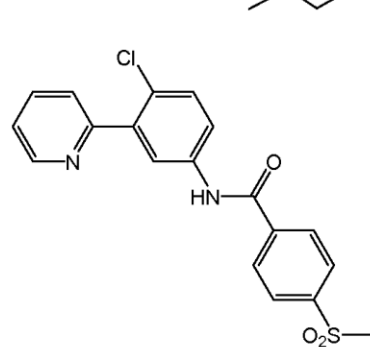
90



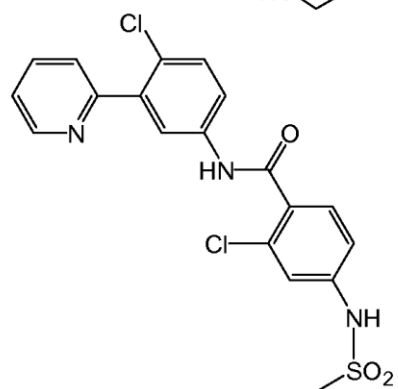
91



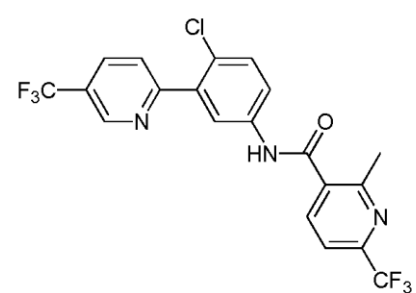
92



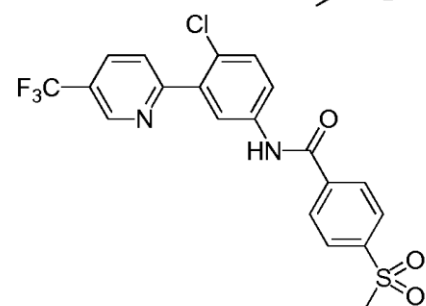
93



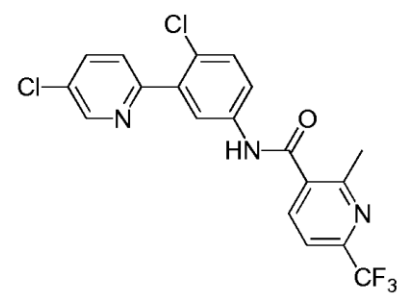
94

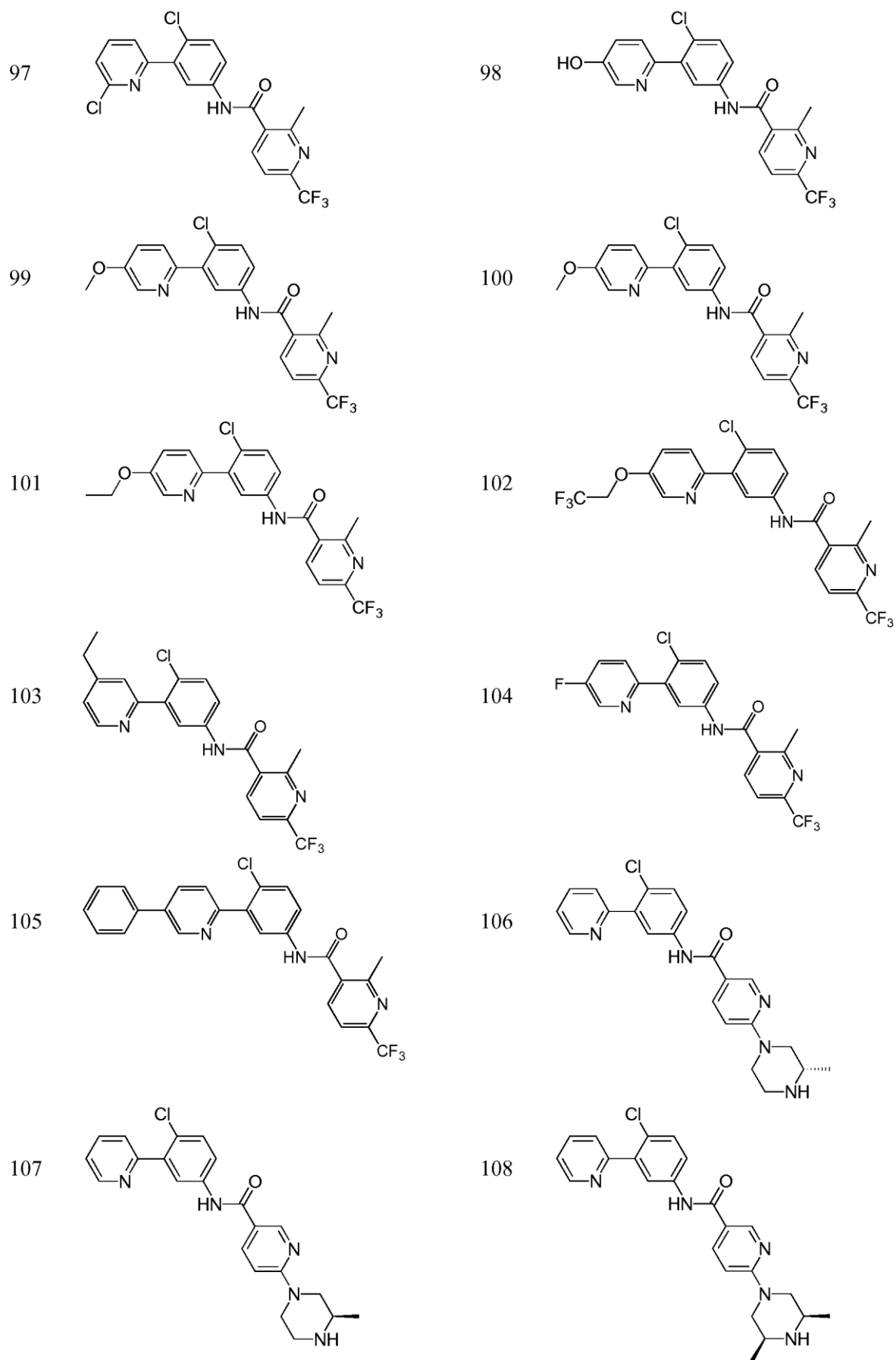


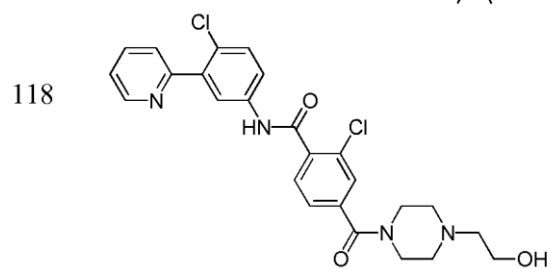
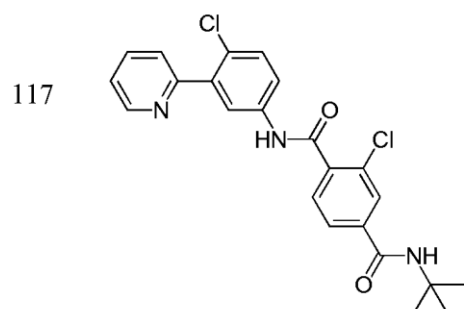
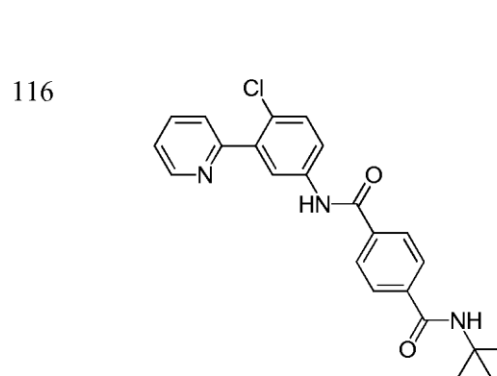
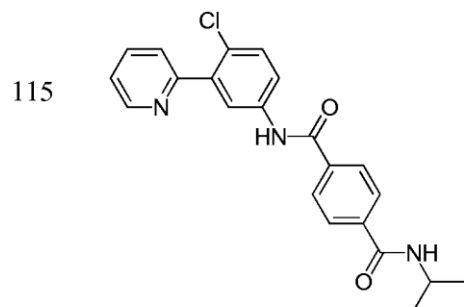
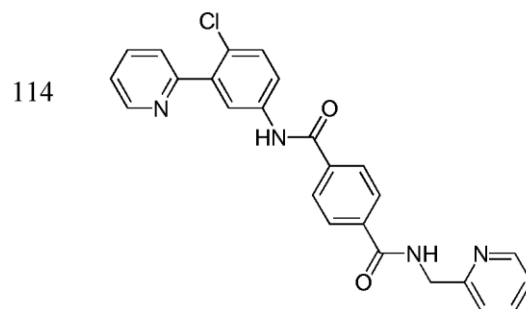
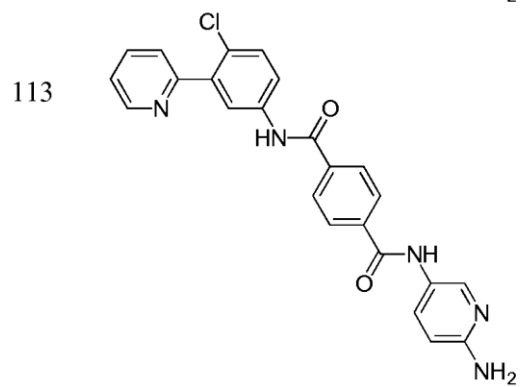
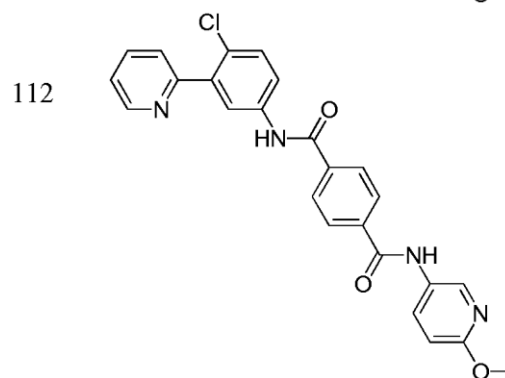
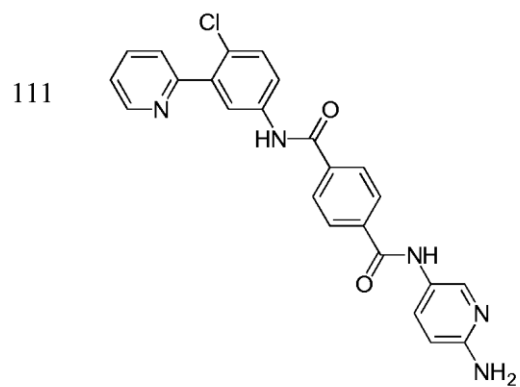
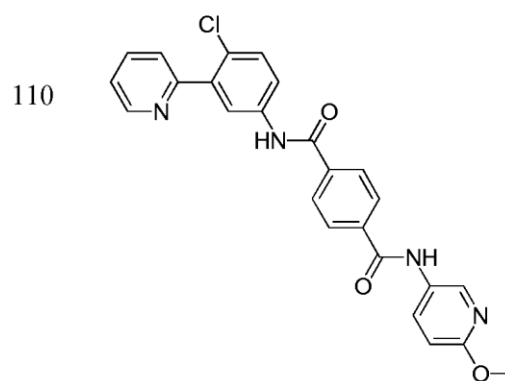
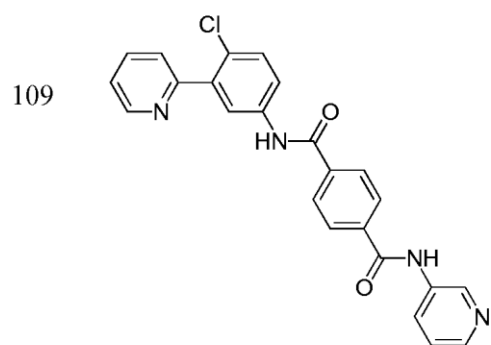
95

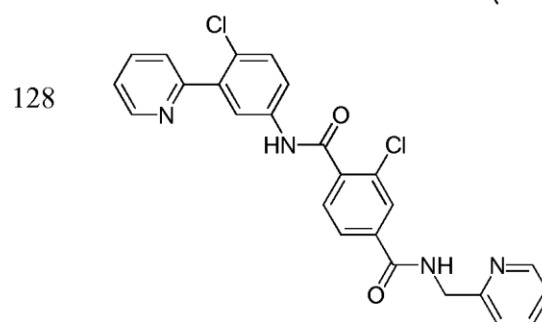
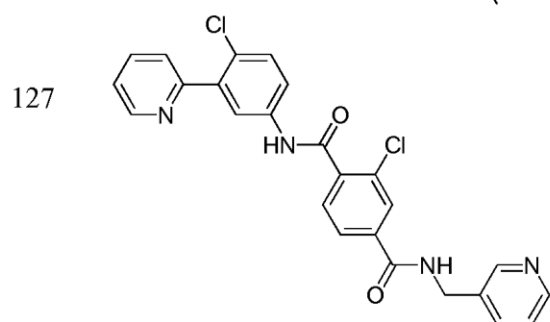
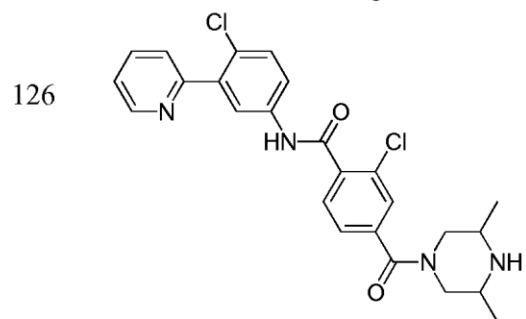
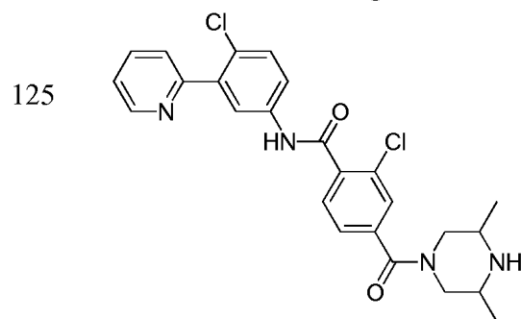
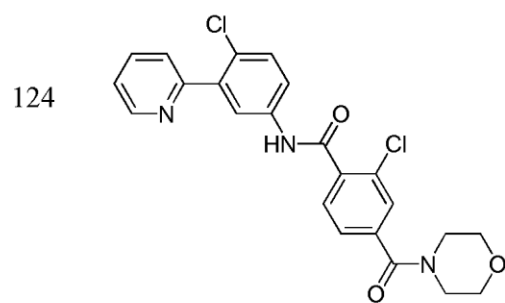
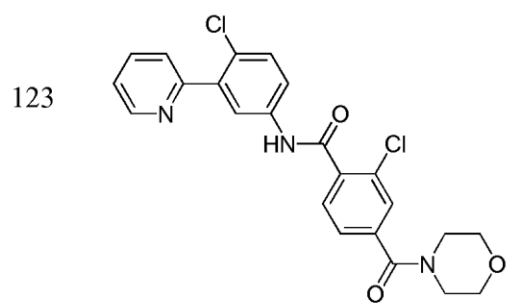
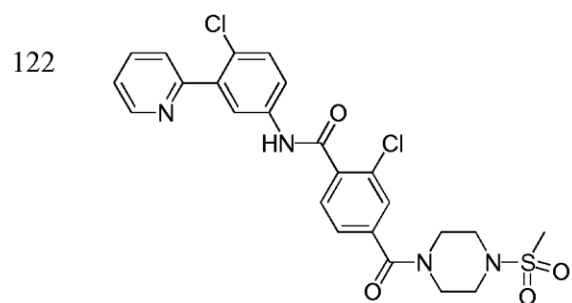
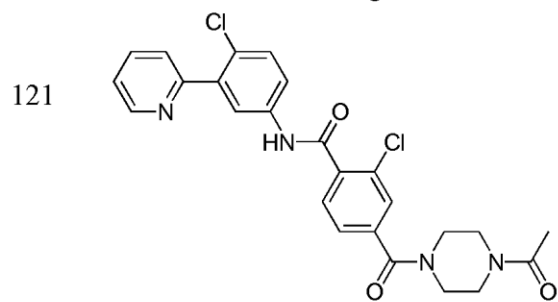
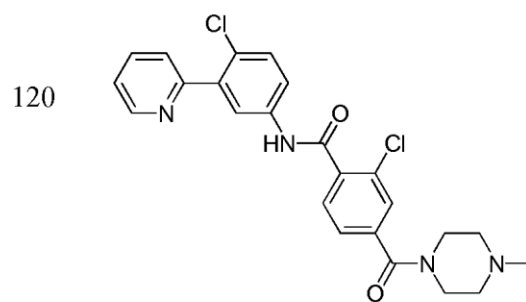
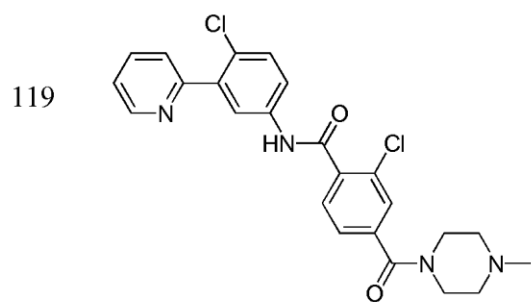


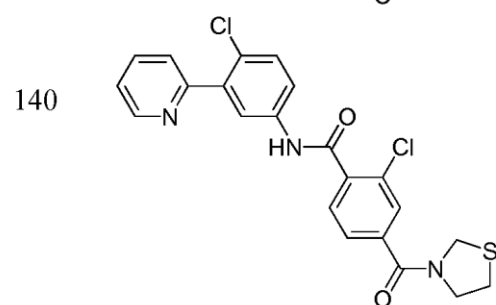
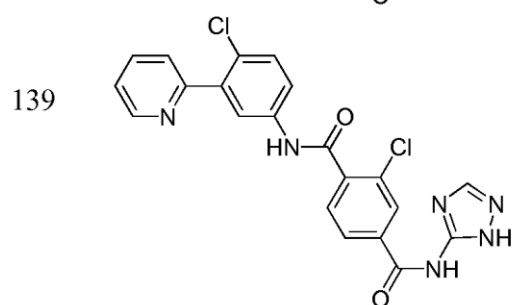
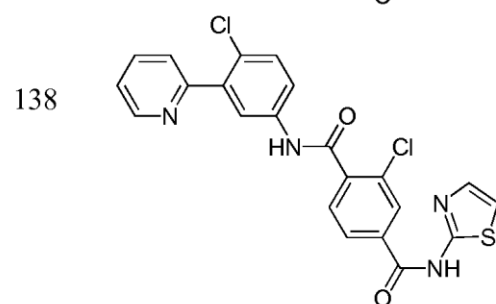
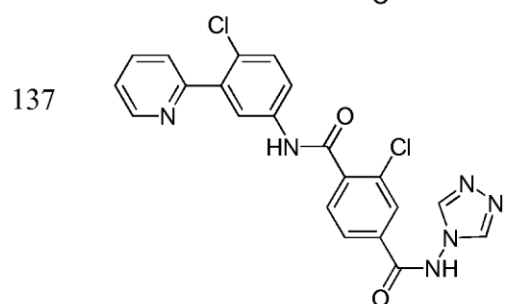
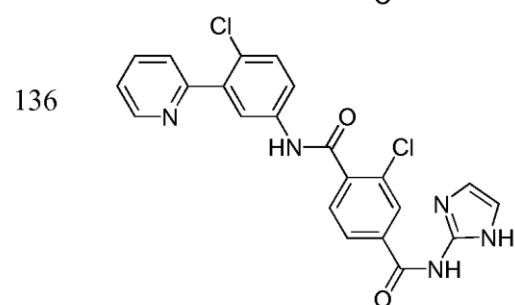
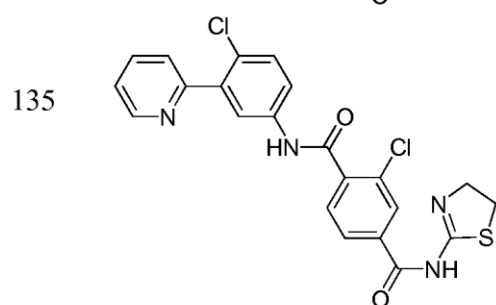
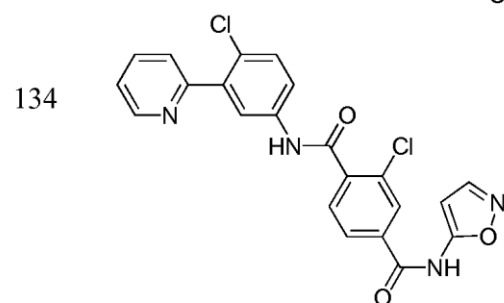
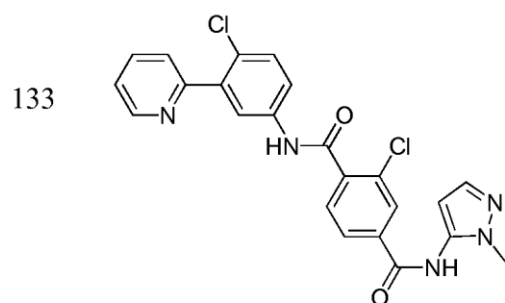
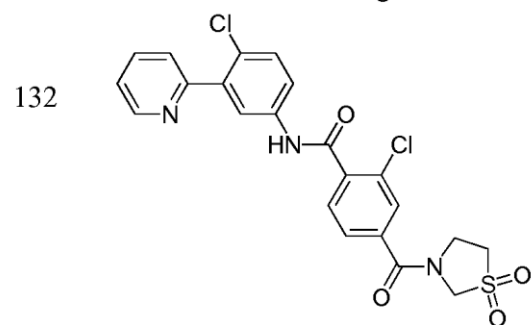
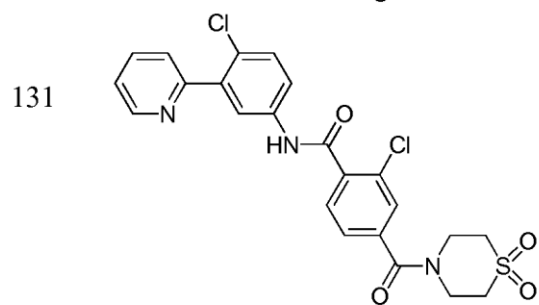
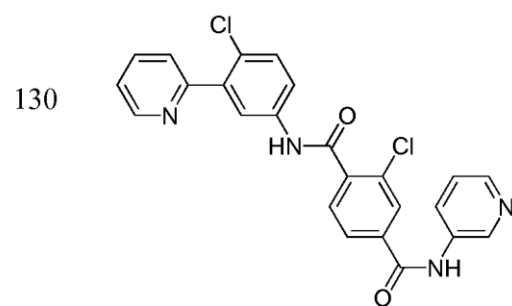
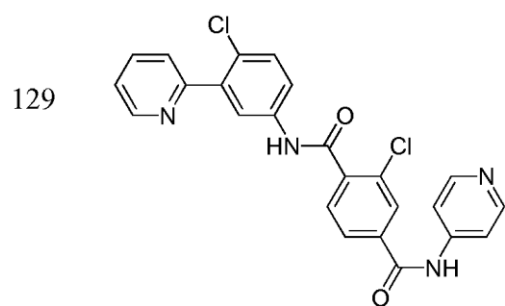
96

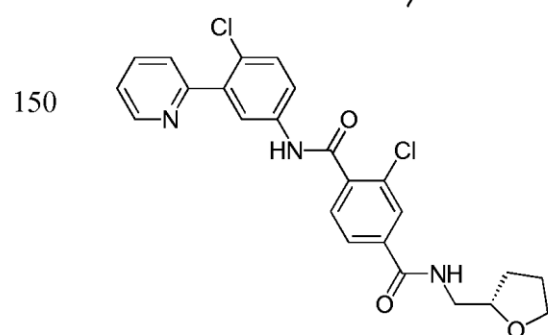
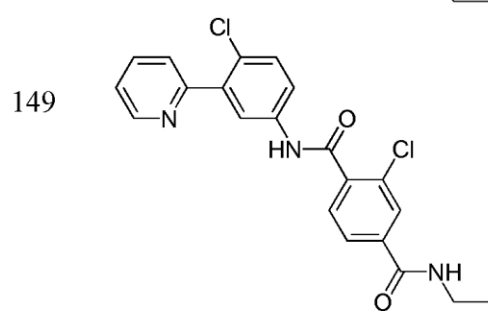
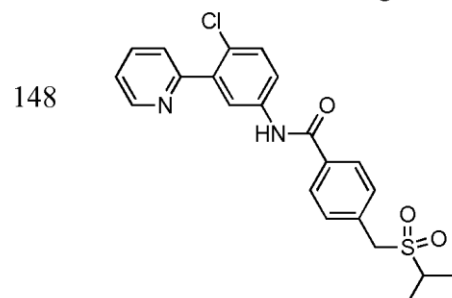
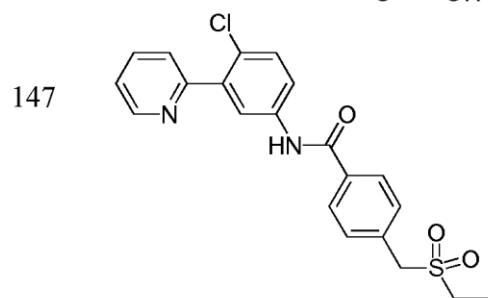
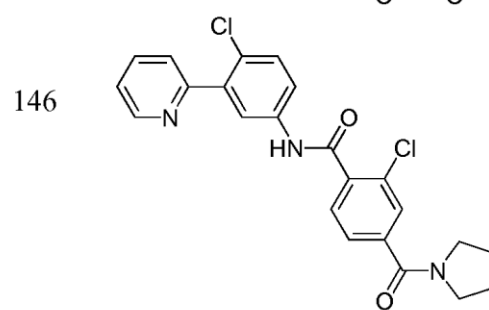
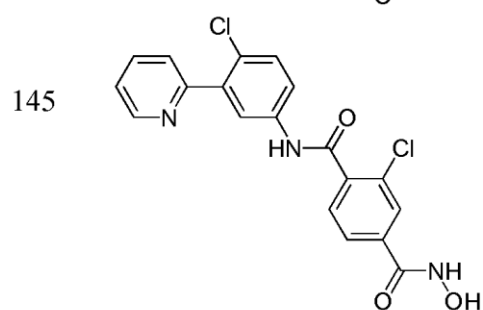
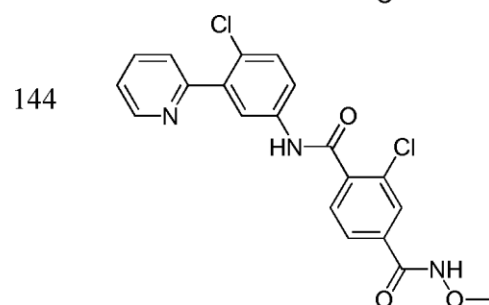
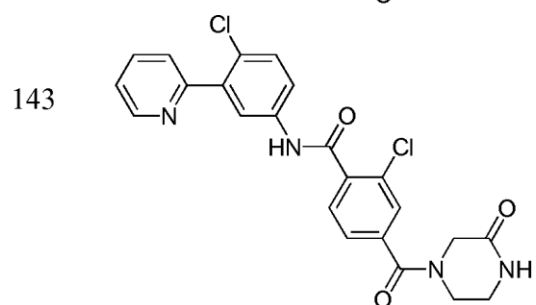
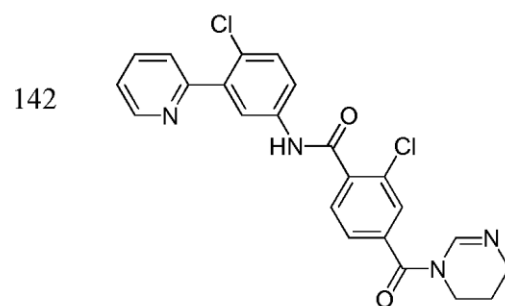
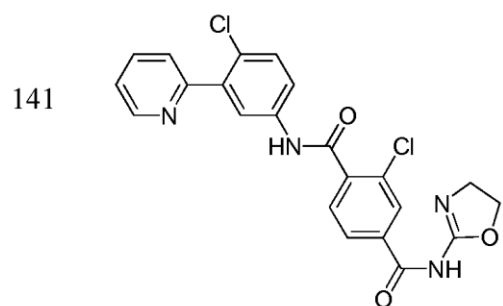


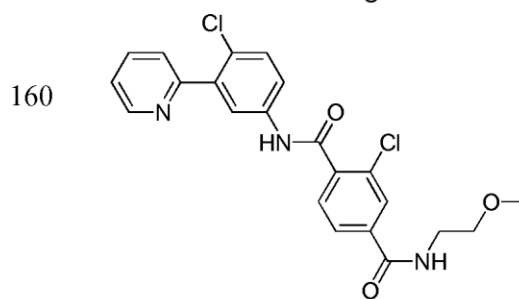
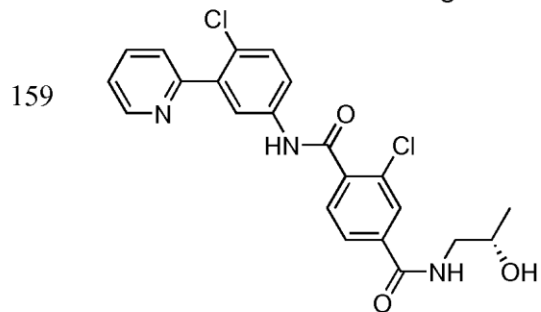
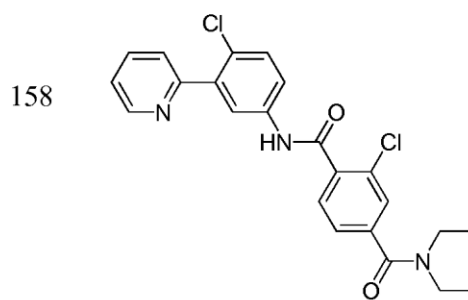
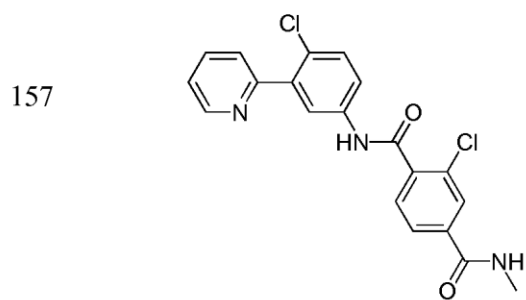
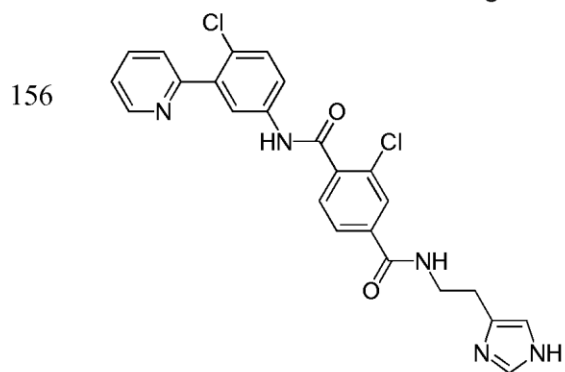
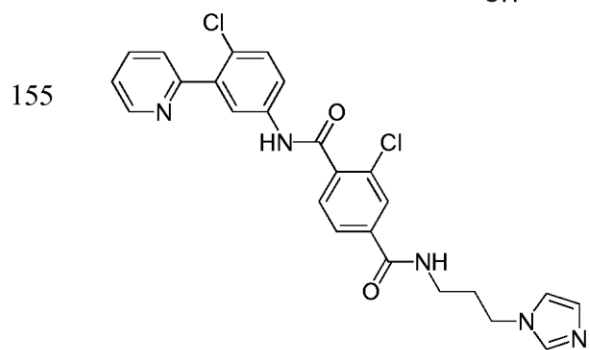
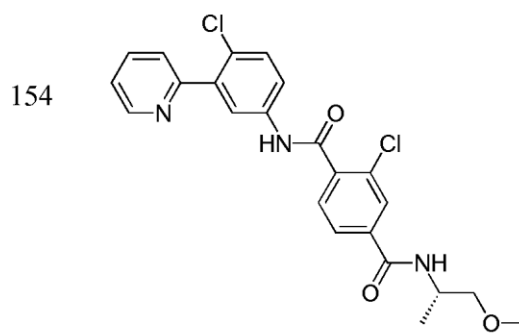
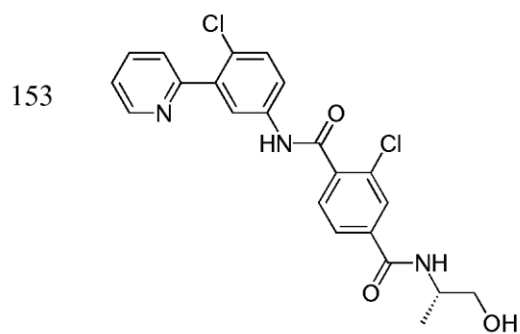
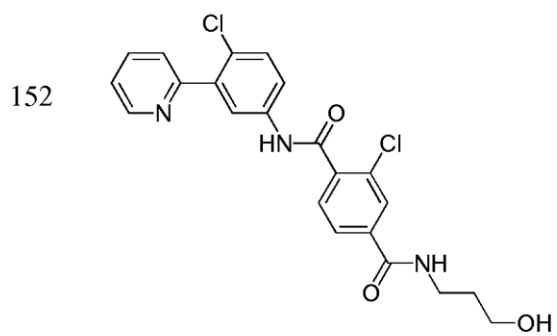
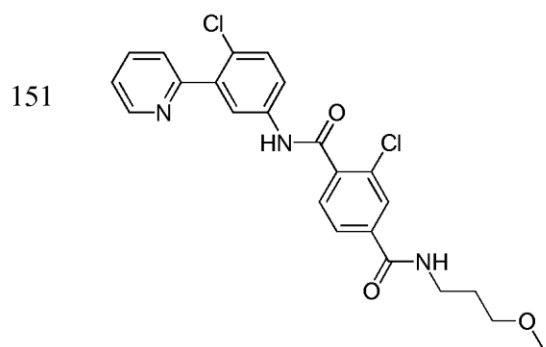


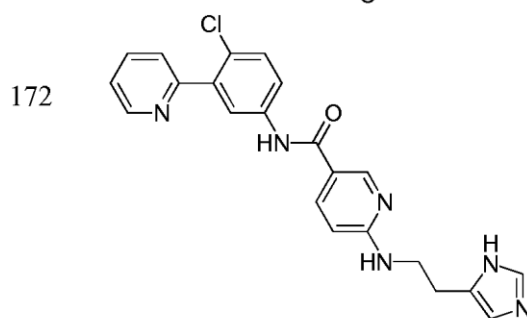
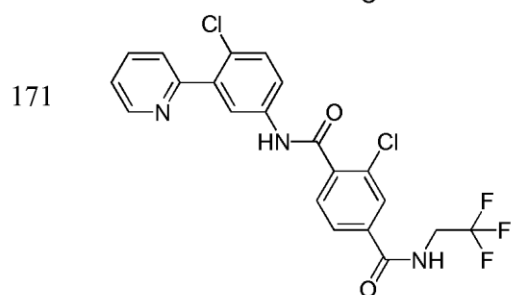
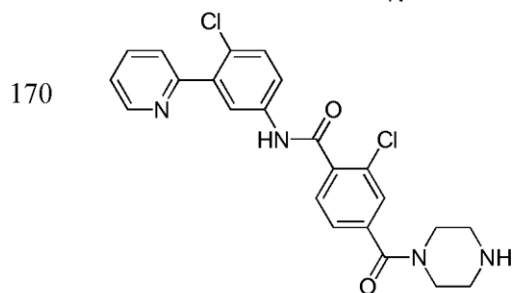
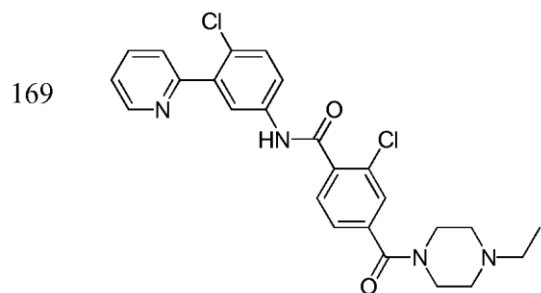
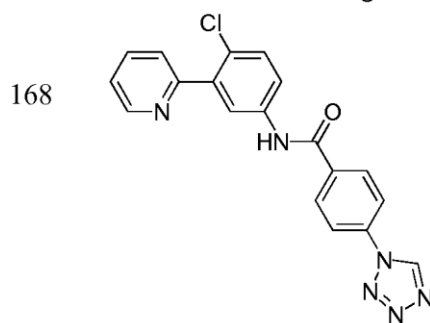
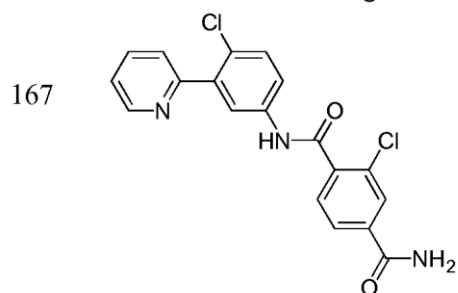
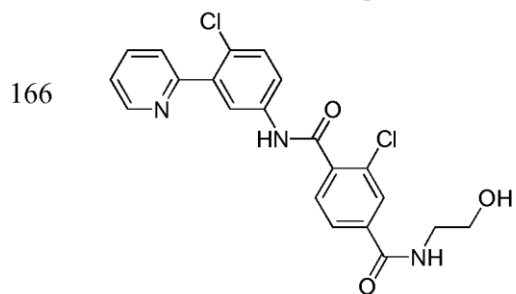
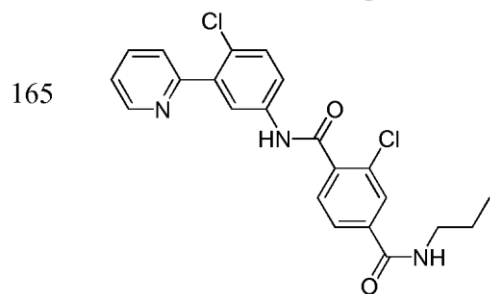
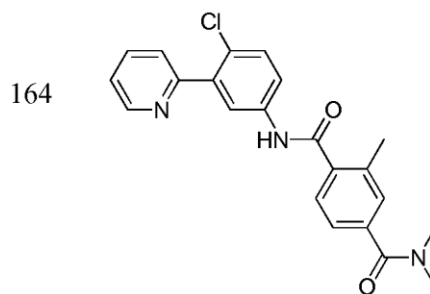
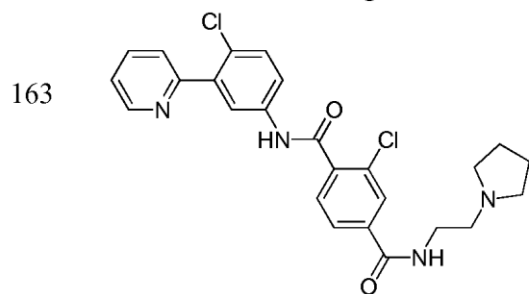
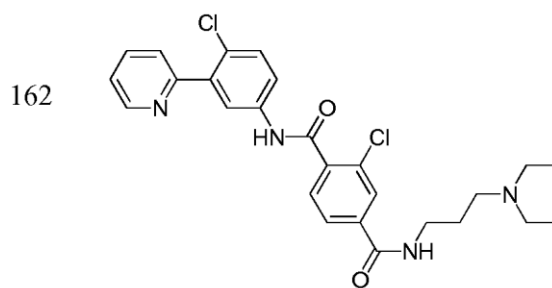
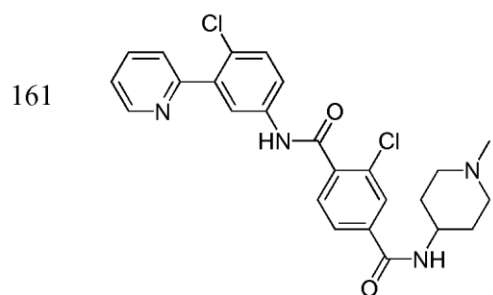


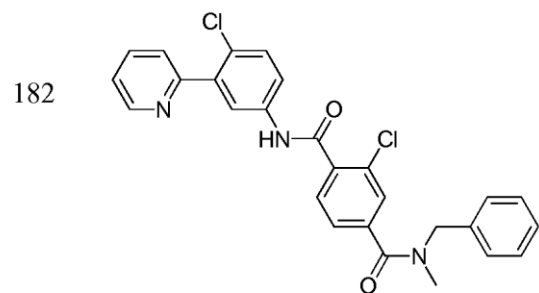
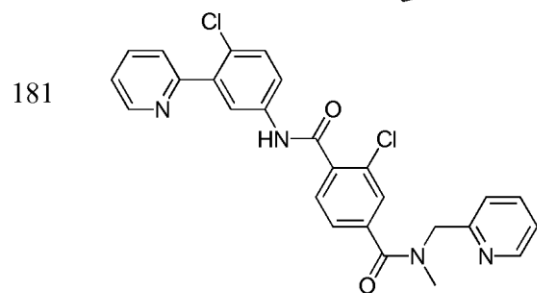
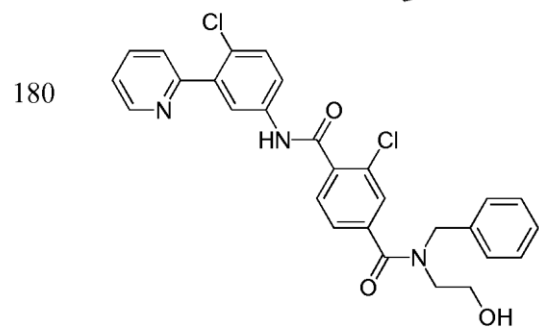
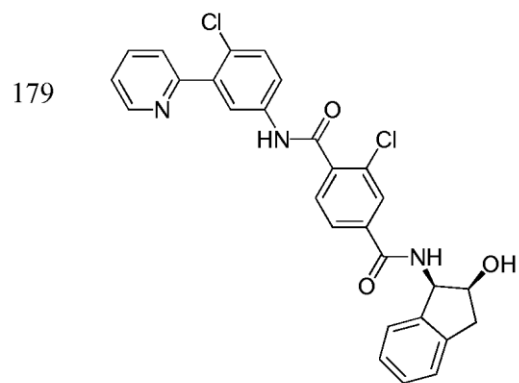
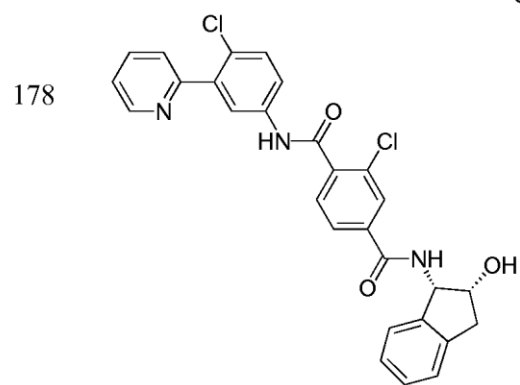
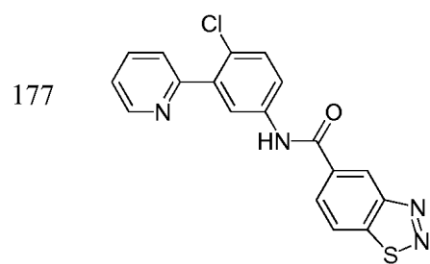
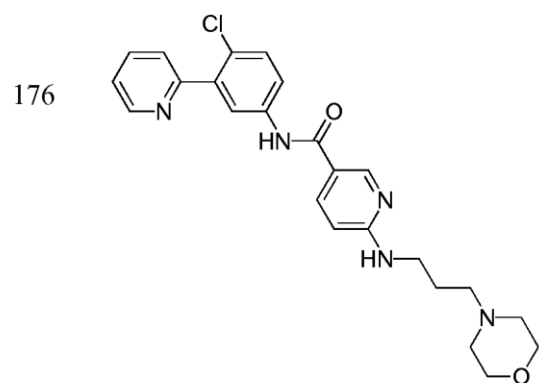
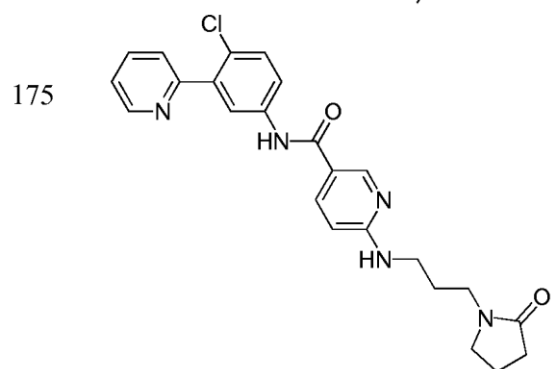
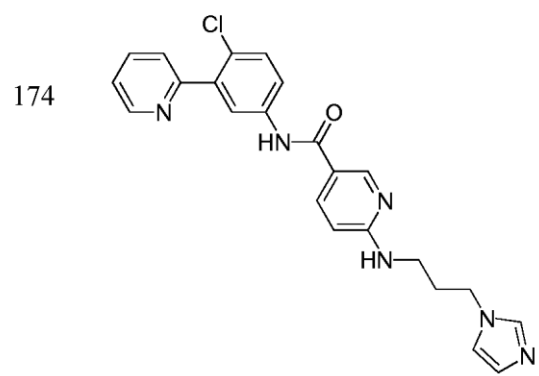
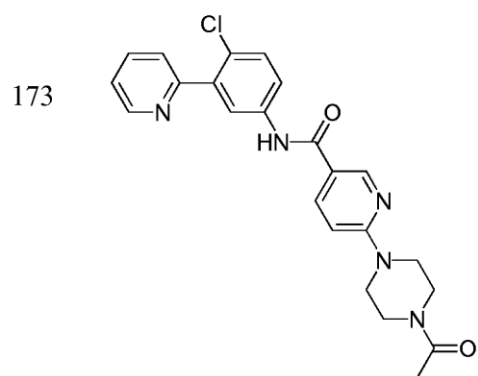


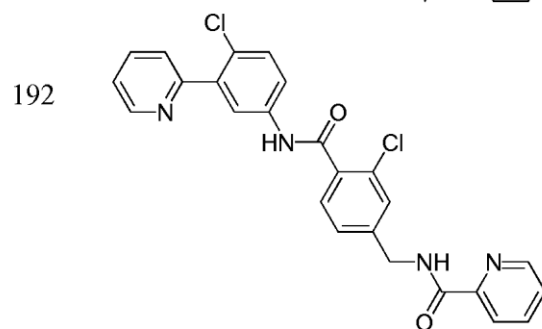
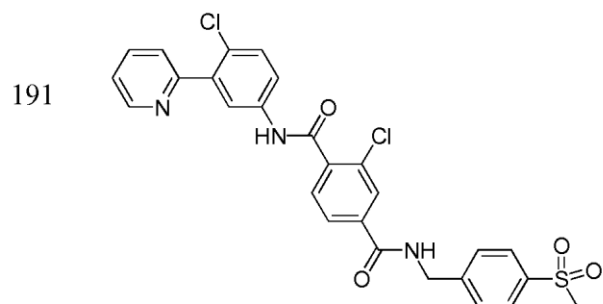
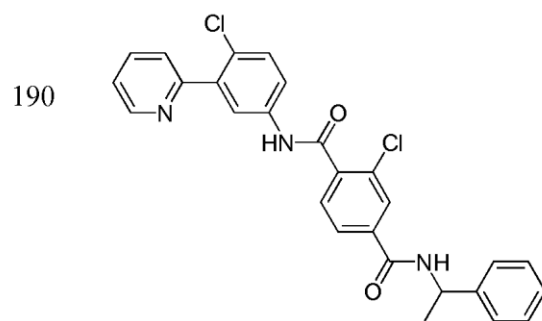
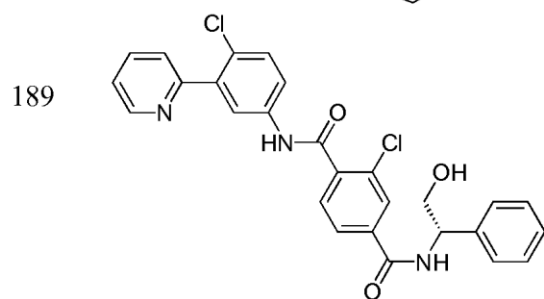
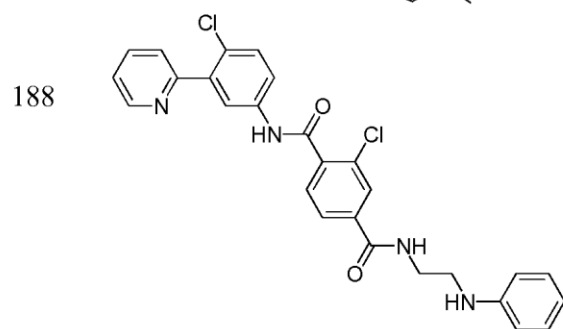
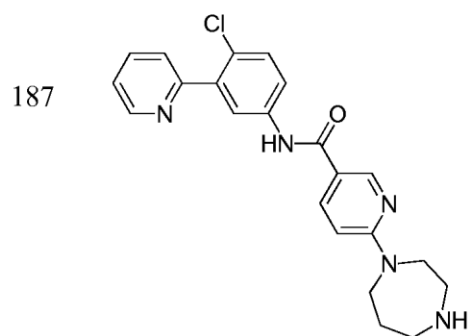
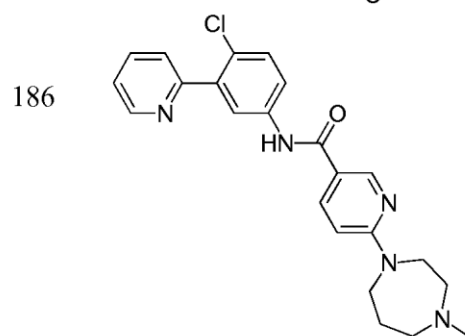
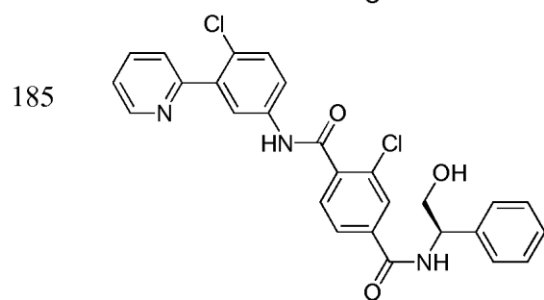
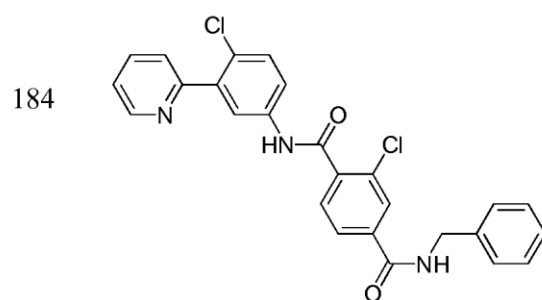
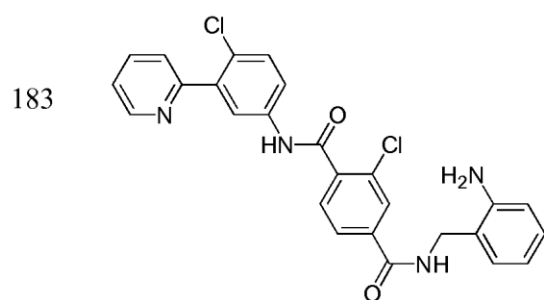


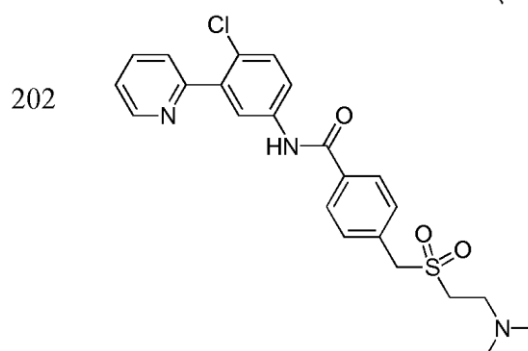
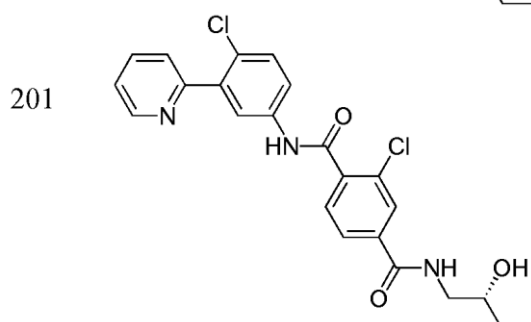
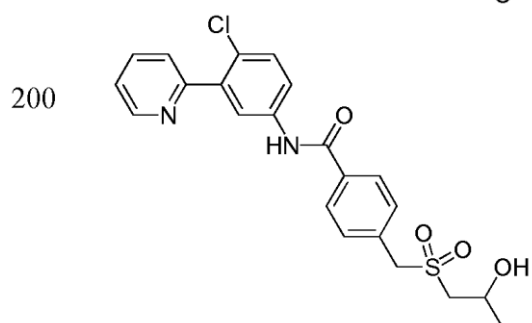
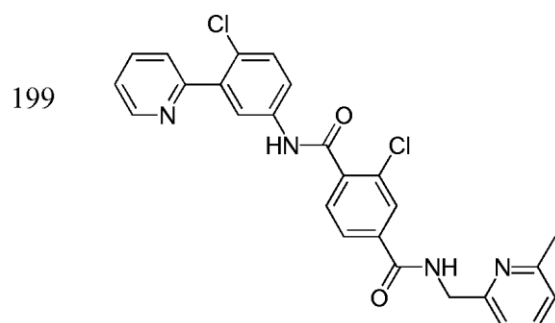
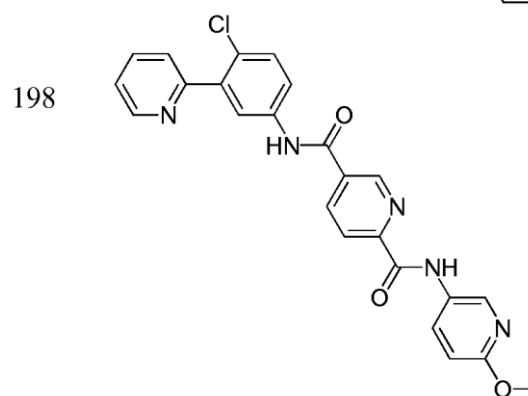
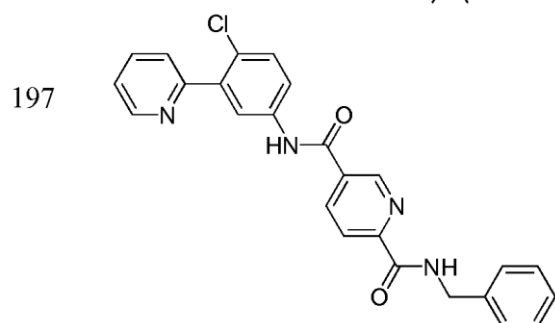
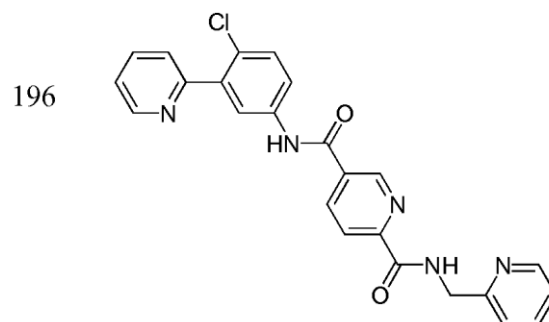
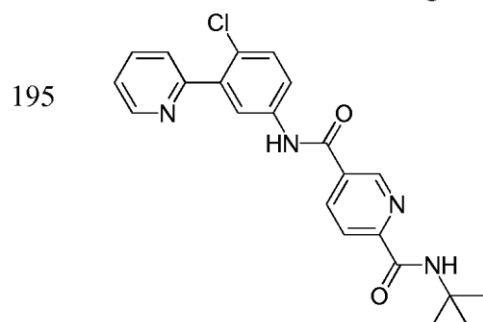
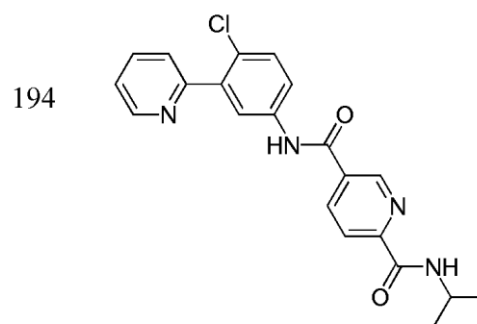
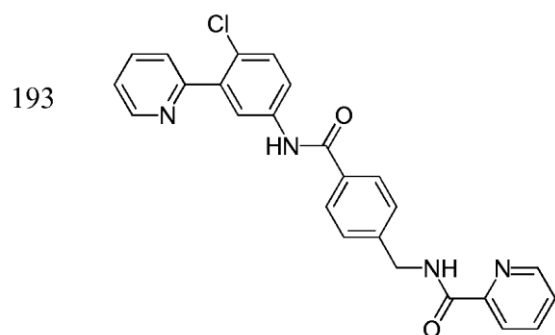


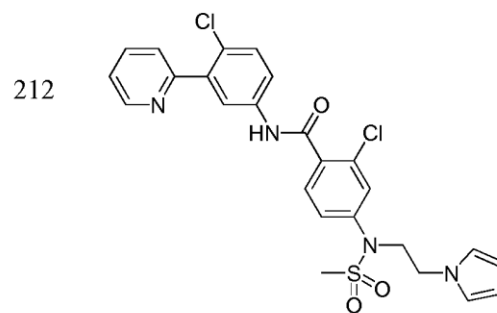
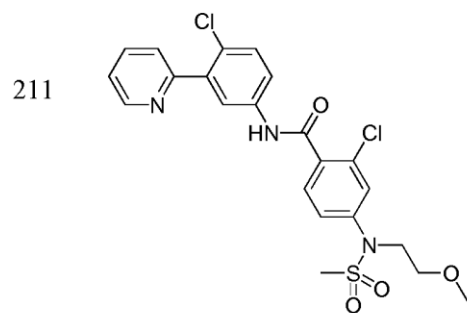
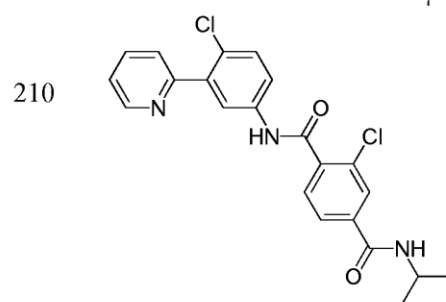
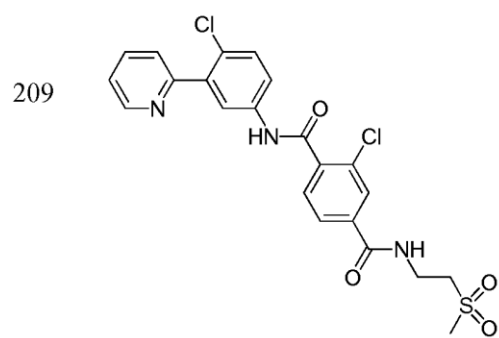
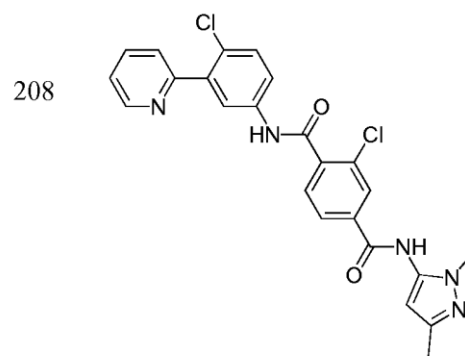
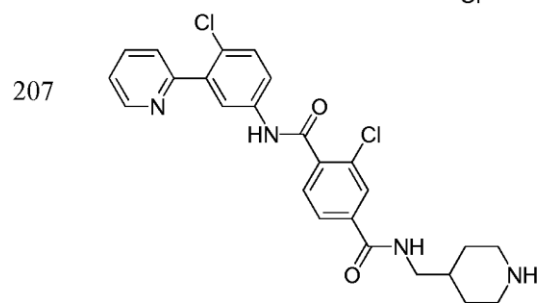
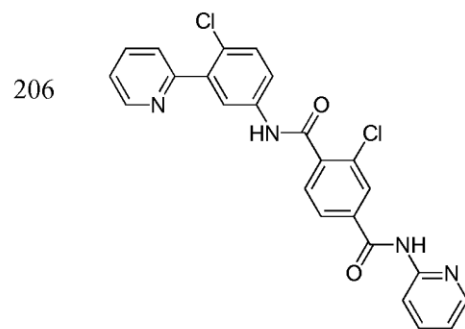
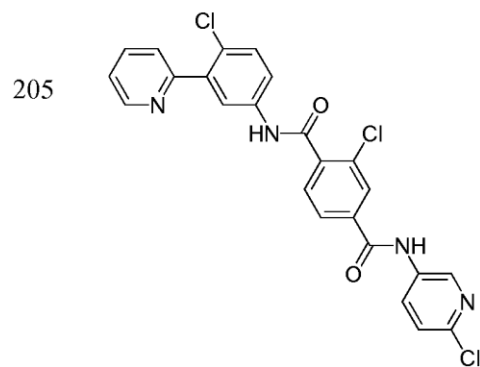
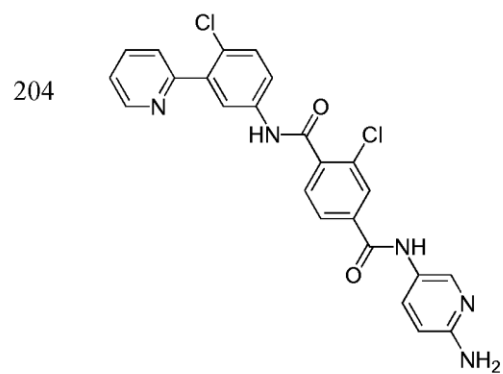
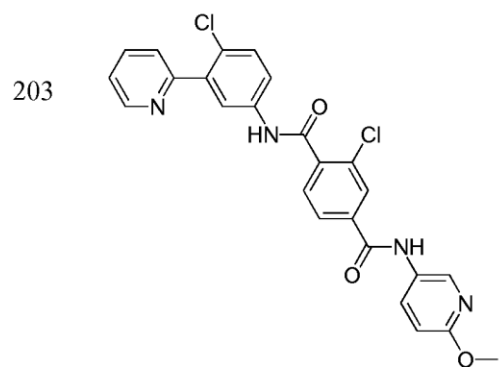


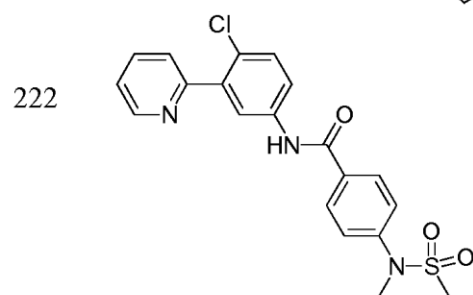
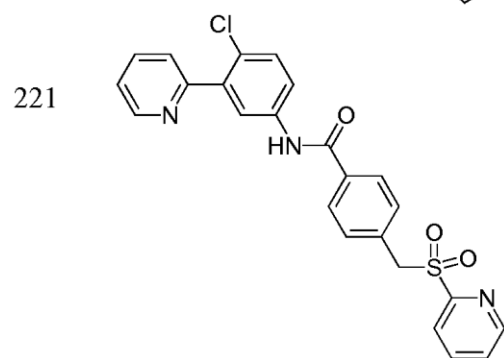
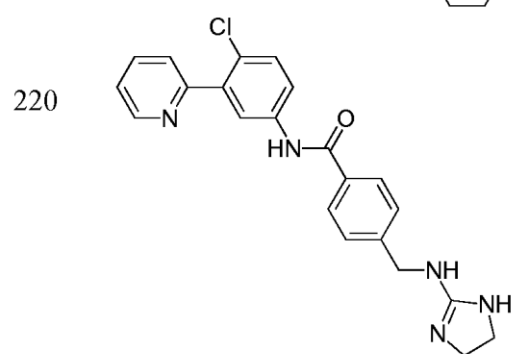
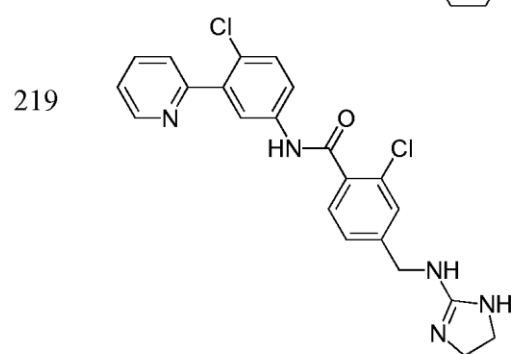
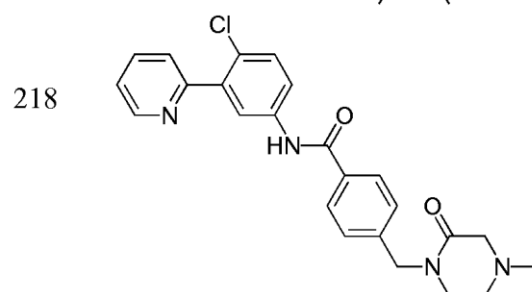
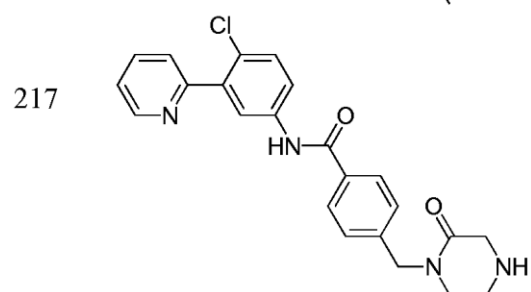
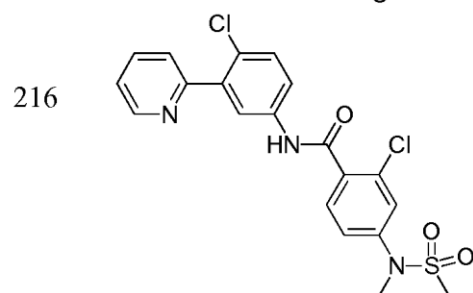
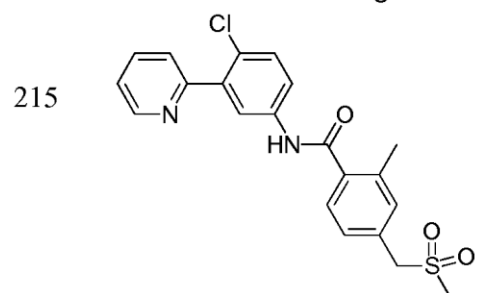
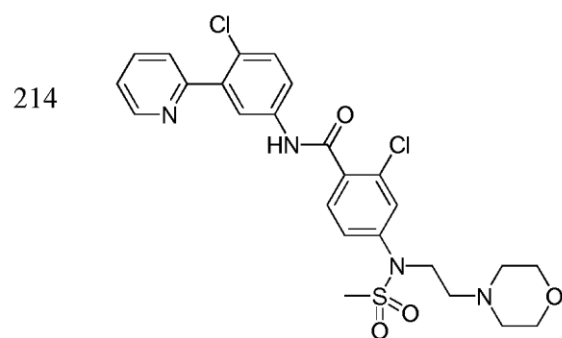
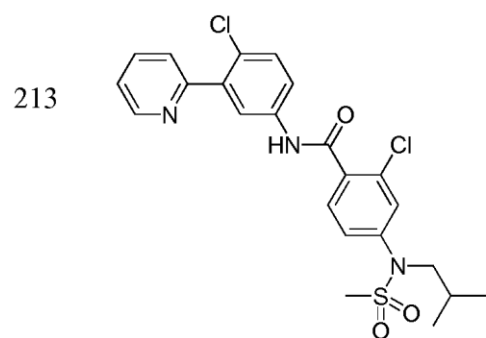


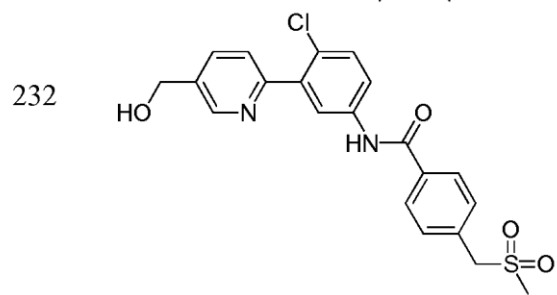
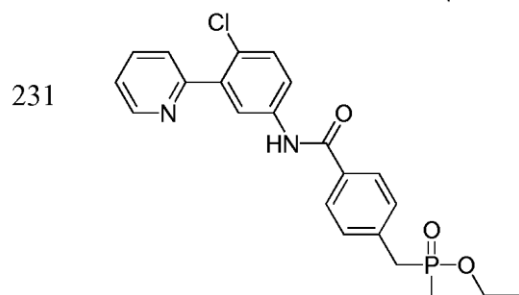
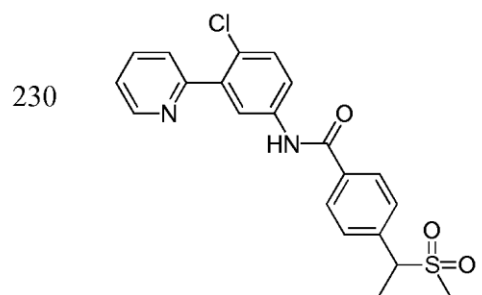
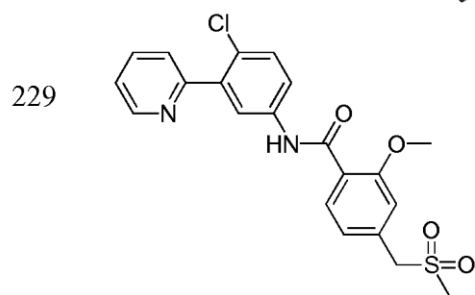
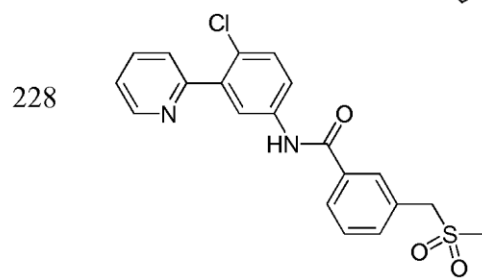
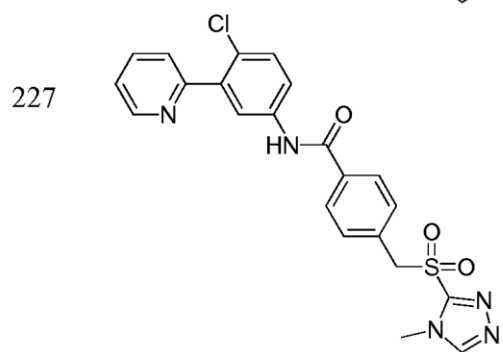
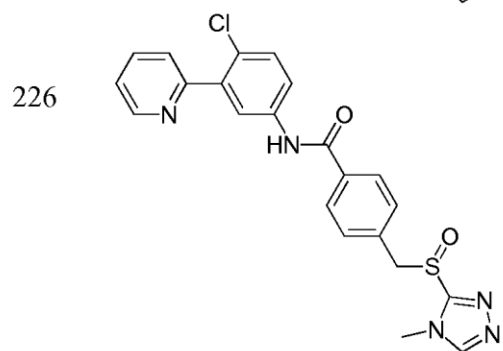
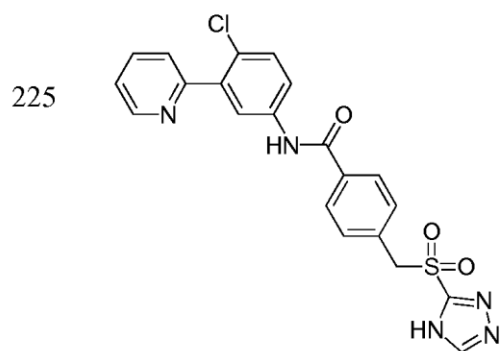
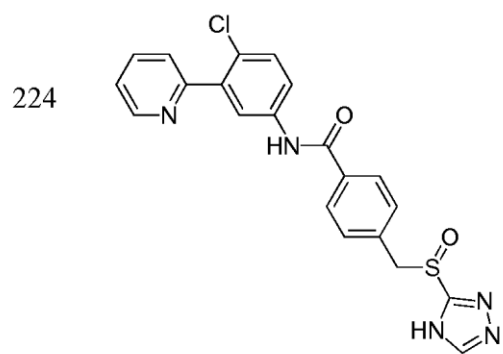
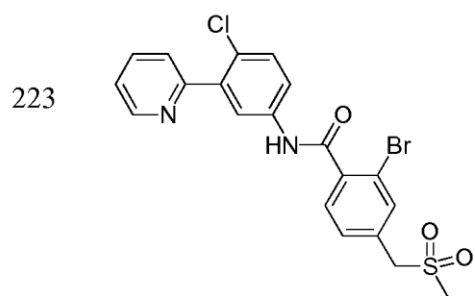


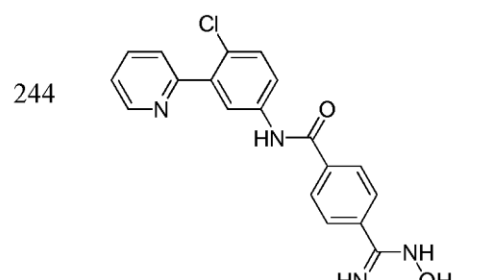
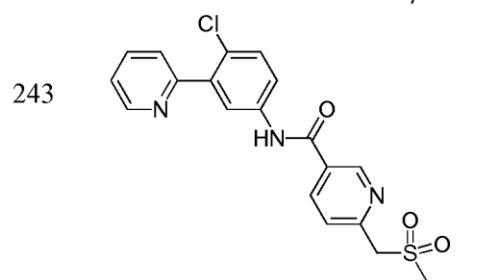
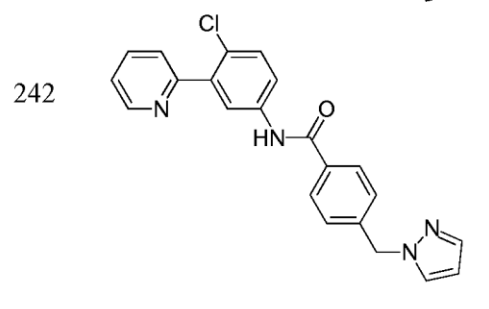
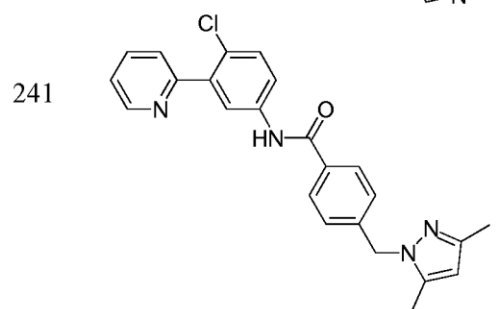
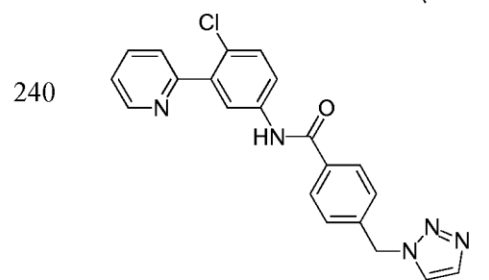
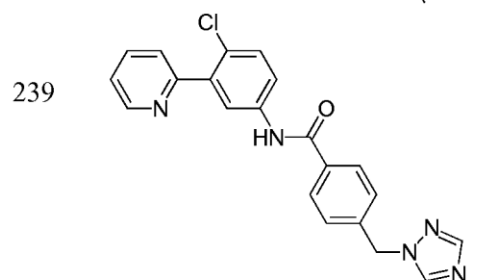
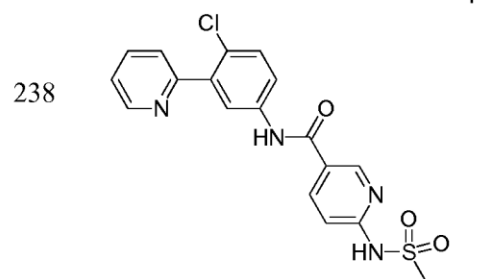
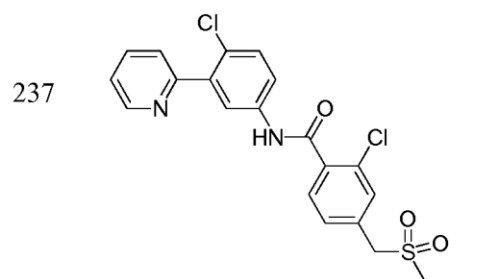
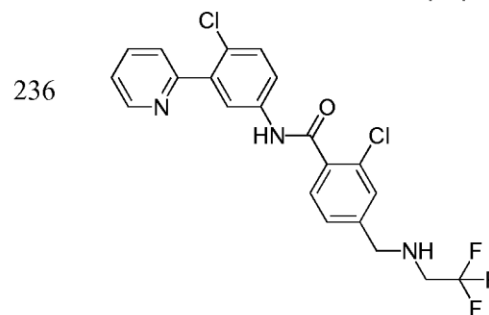
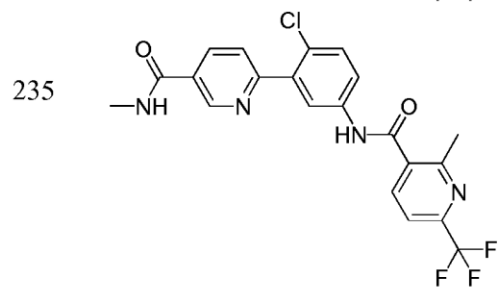
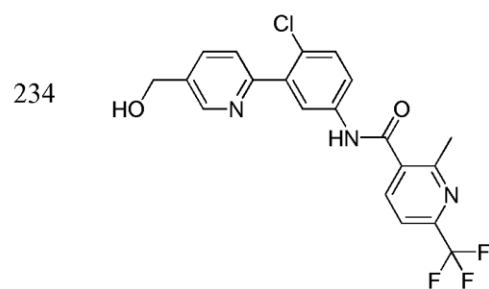
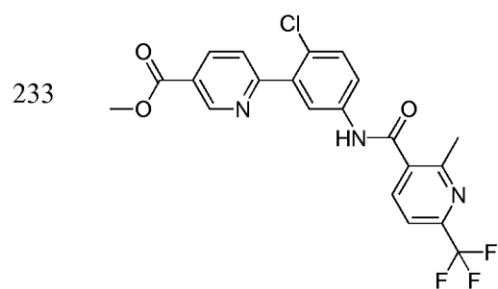


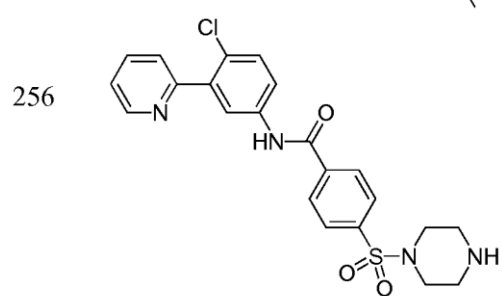
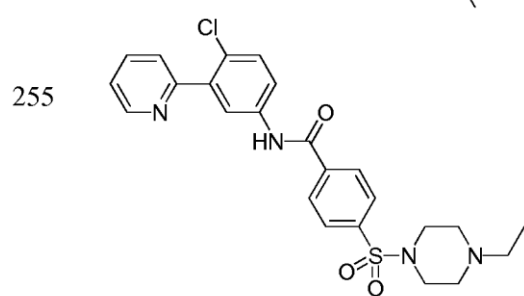
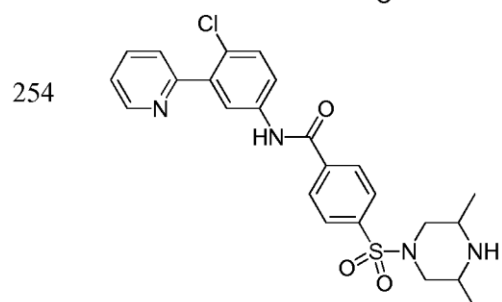
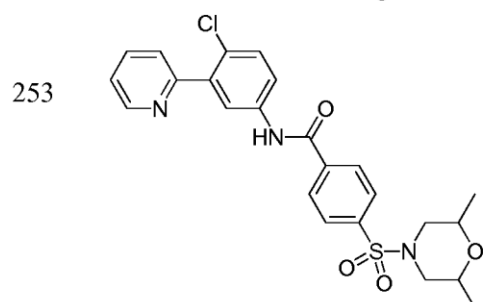
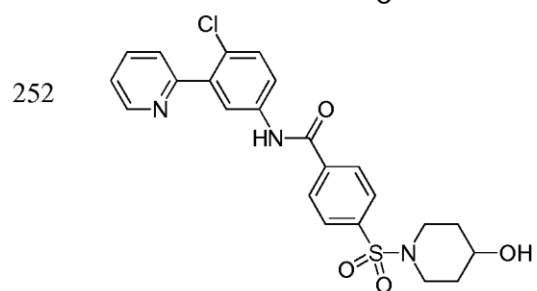
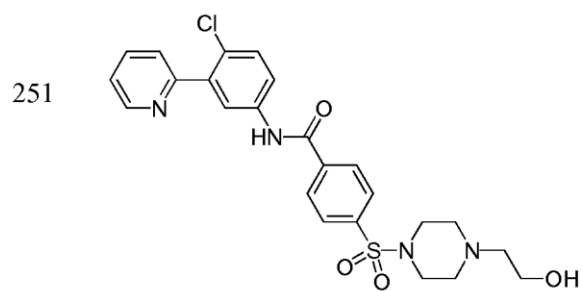
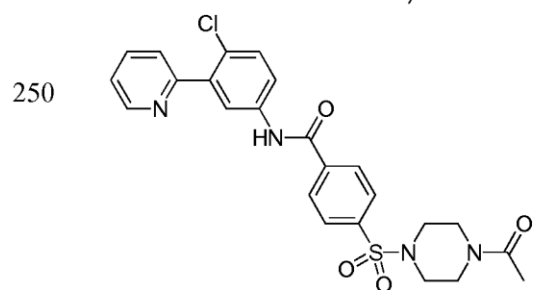
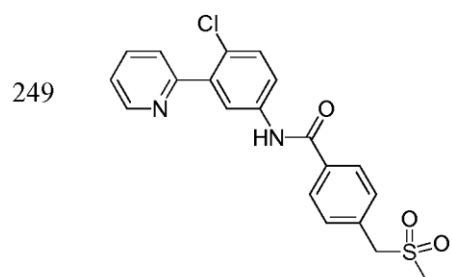
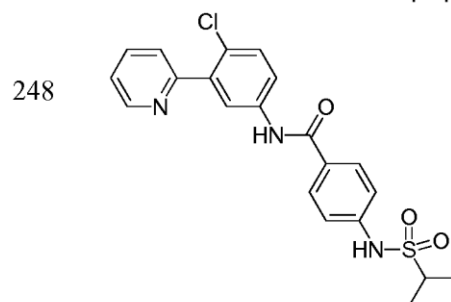
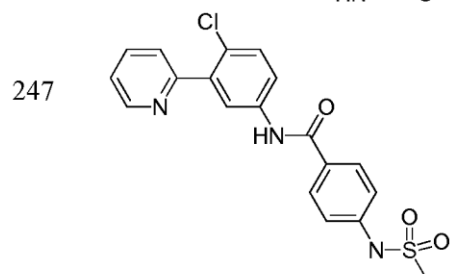
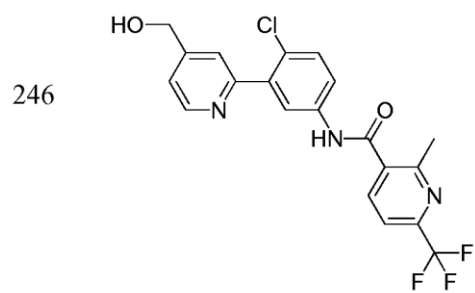
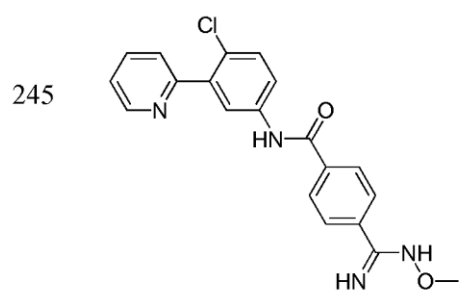


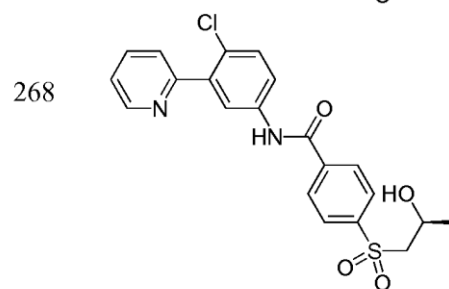
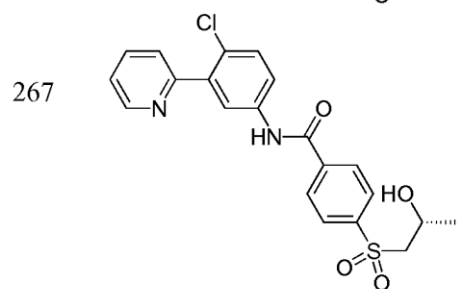
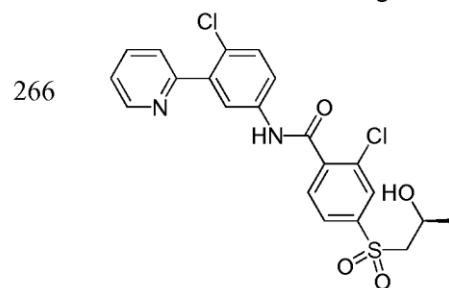
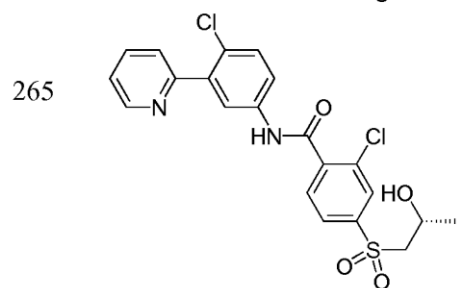
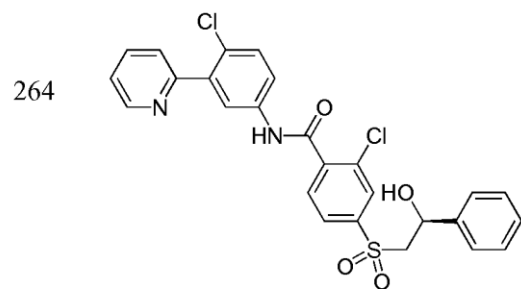
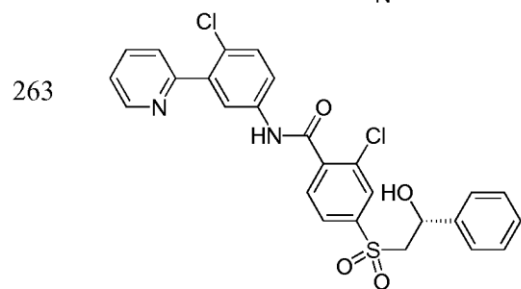
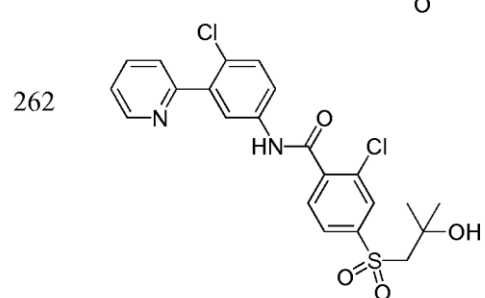
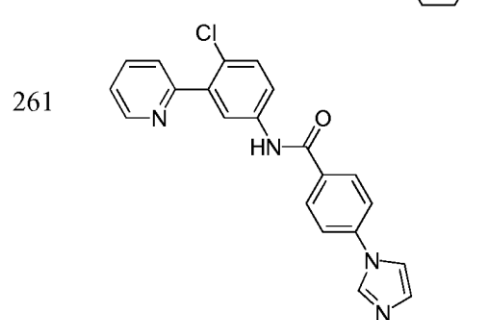
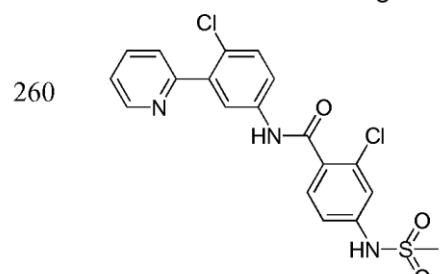
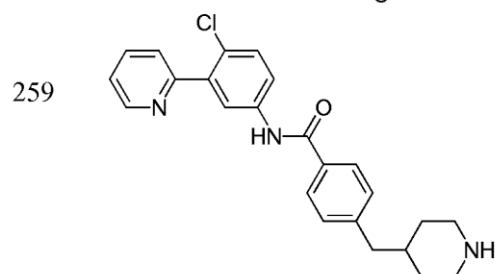
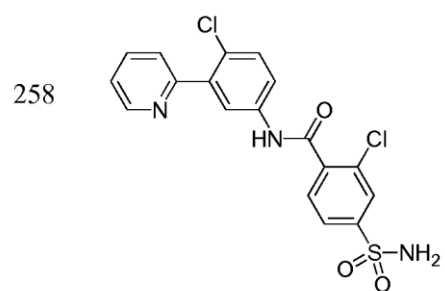
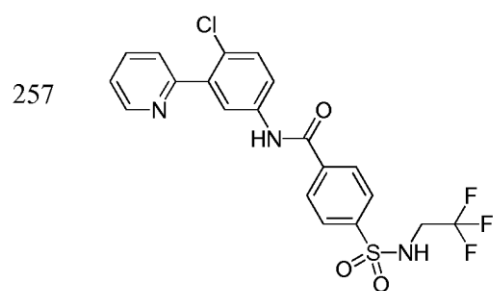


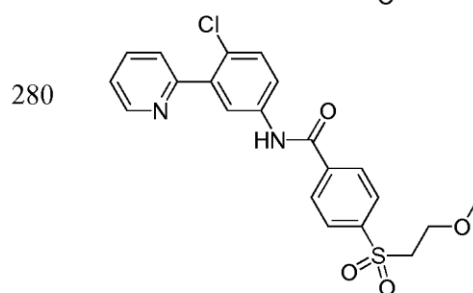
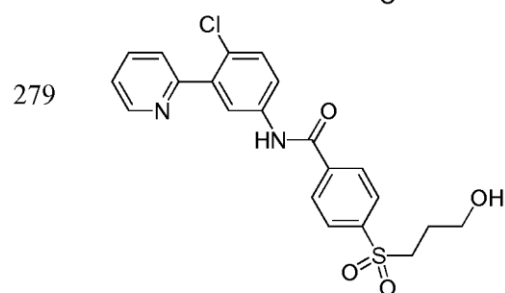
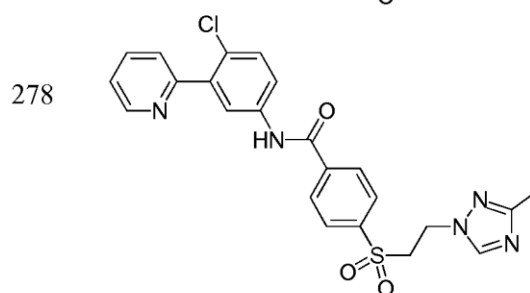
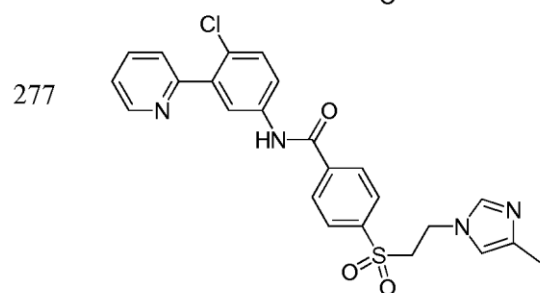
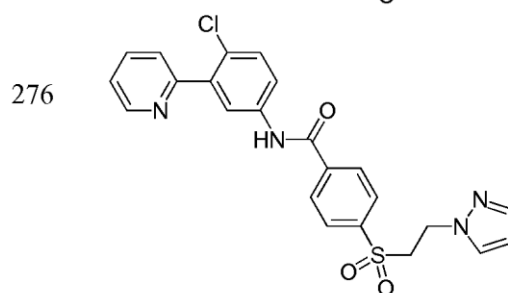
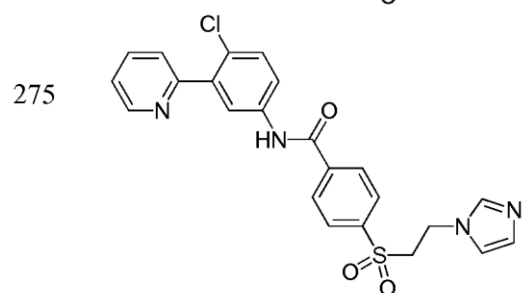
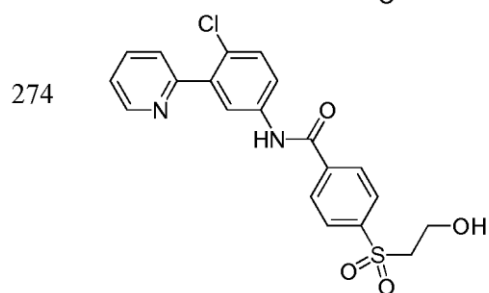
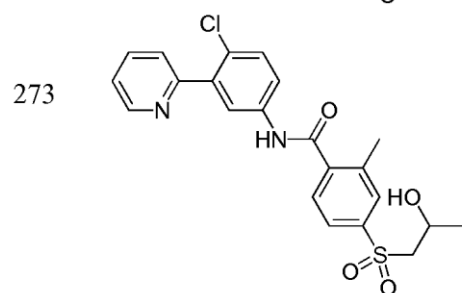
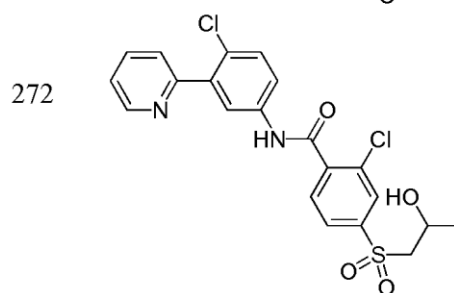
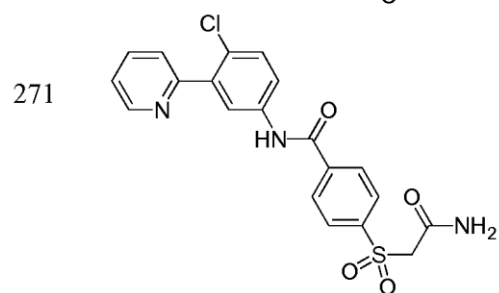
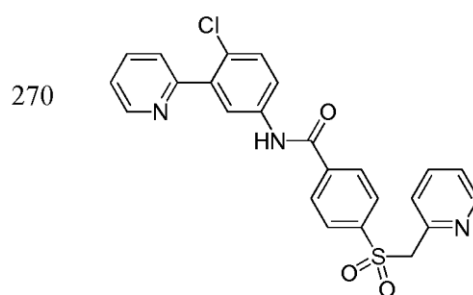
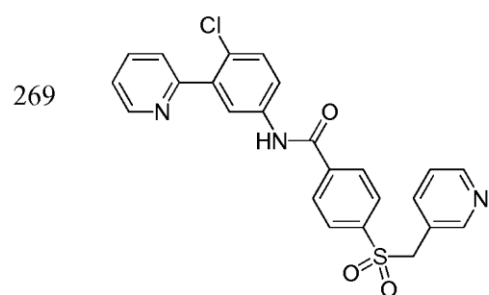


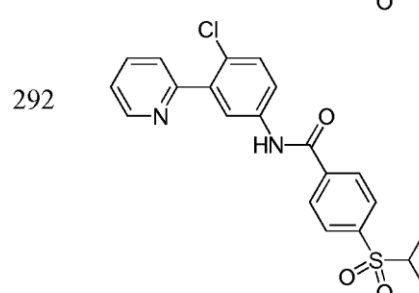
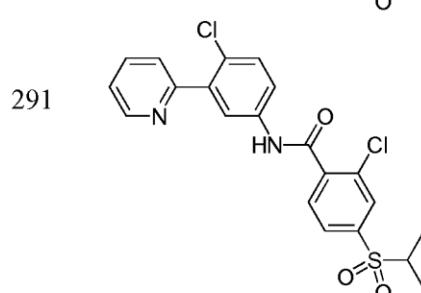
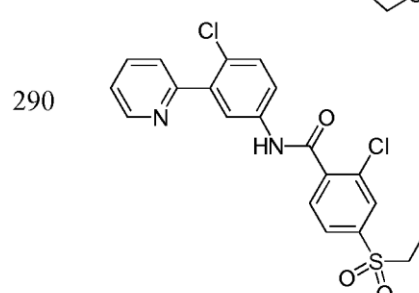
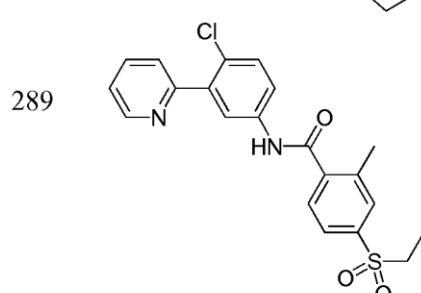
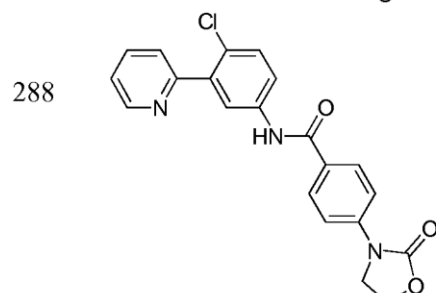
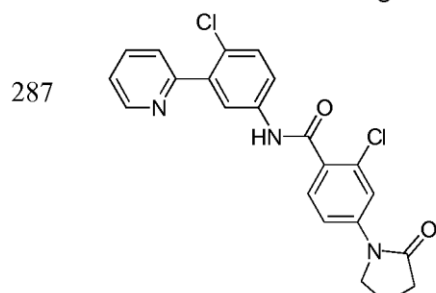
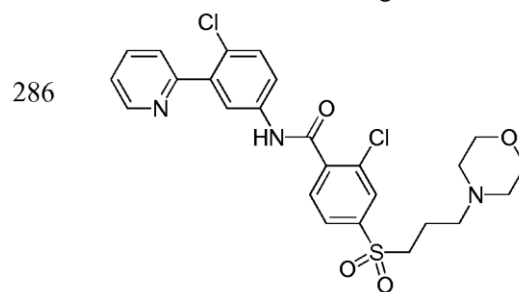
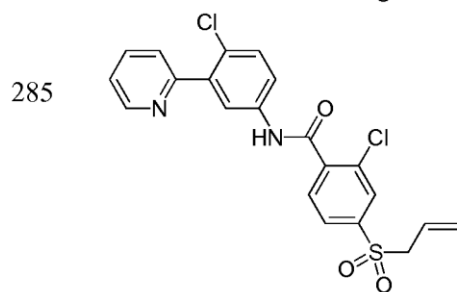
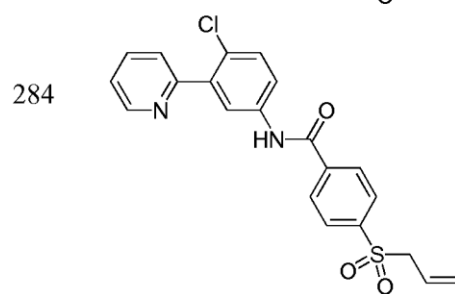
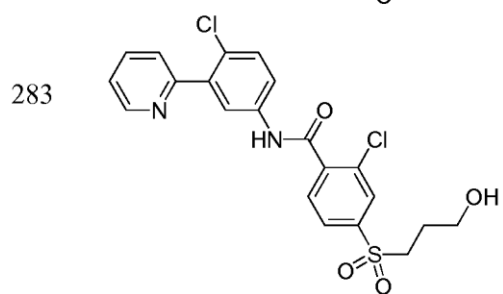
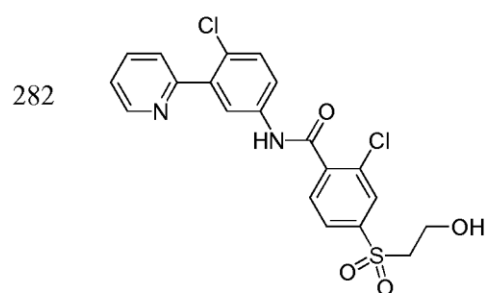
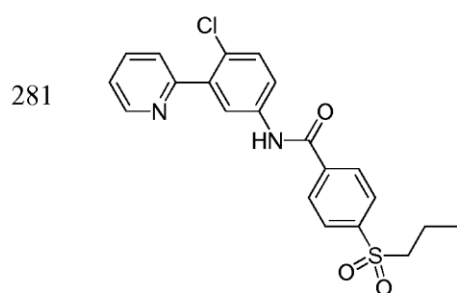


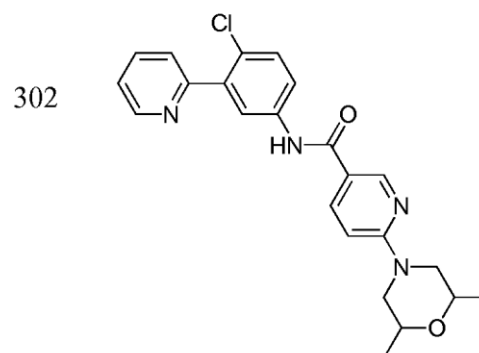
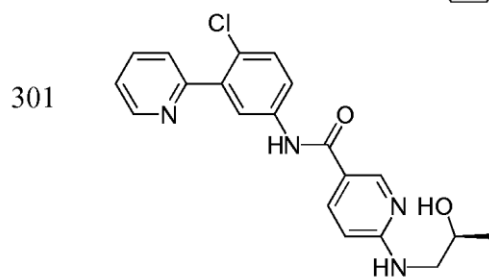
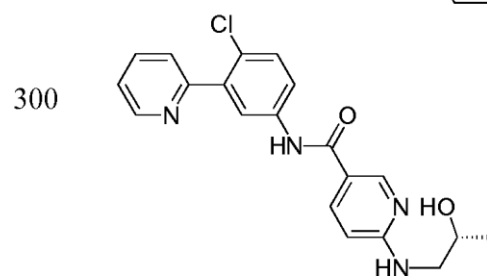
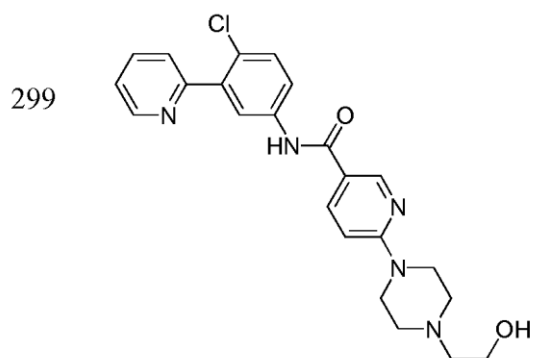
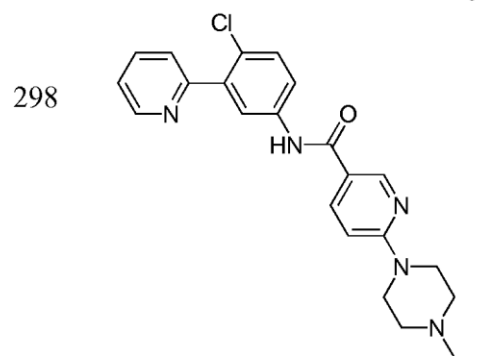
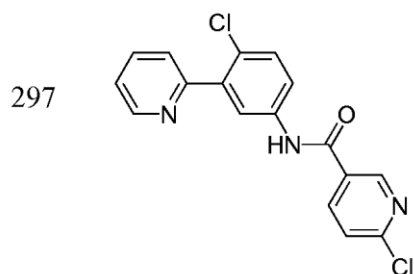
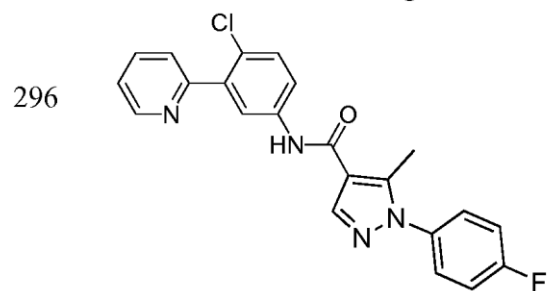
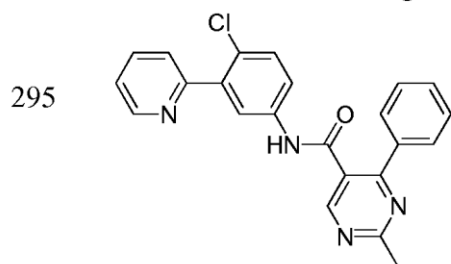
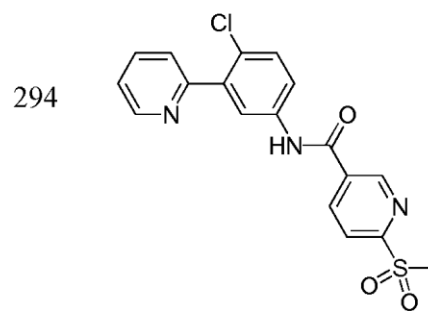
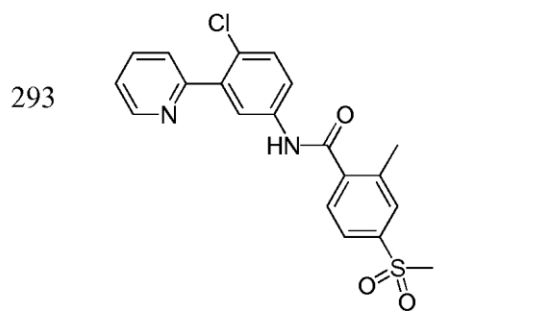


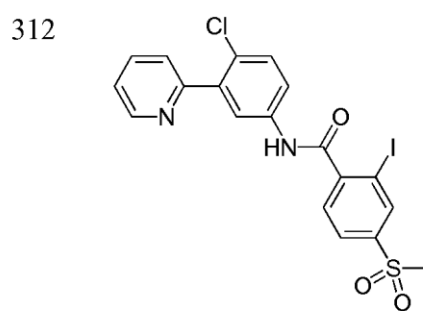
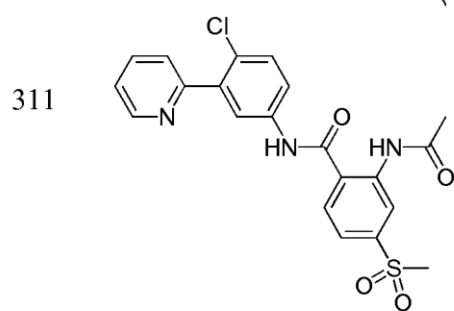
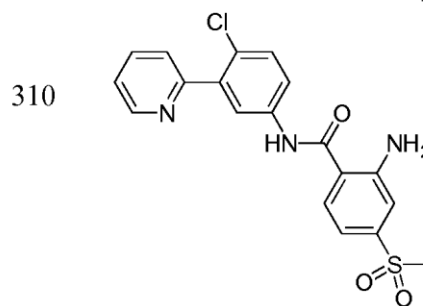
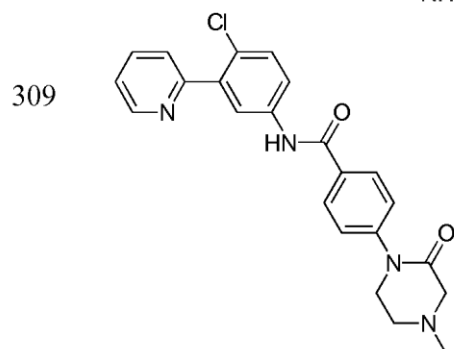
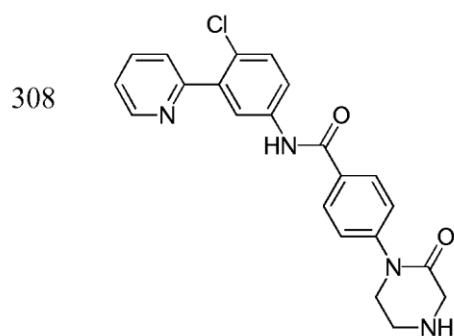
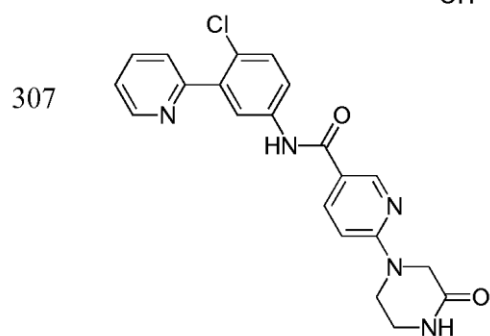
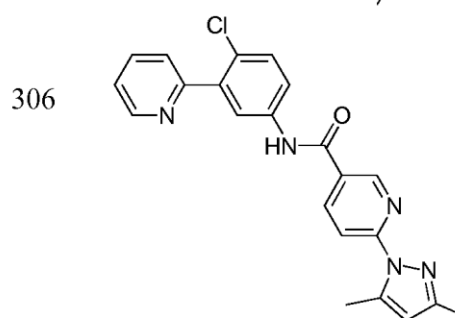
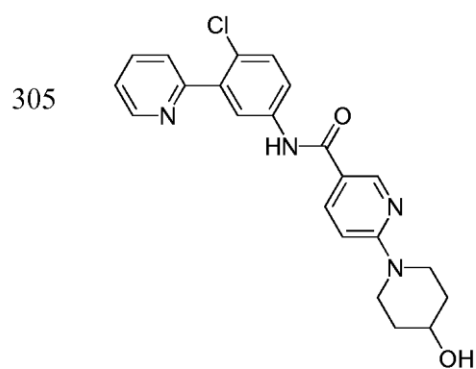
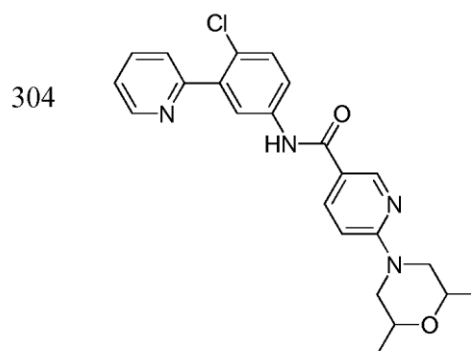
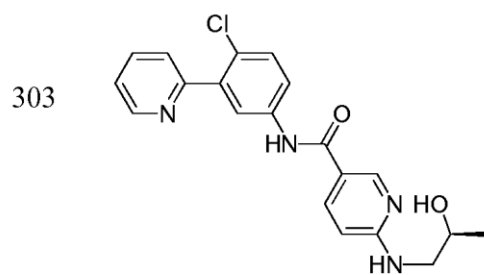


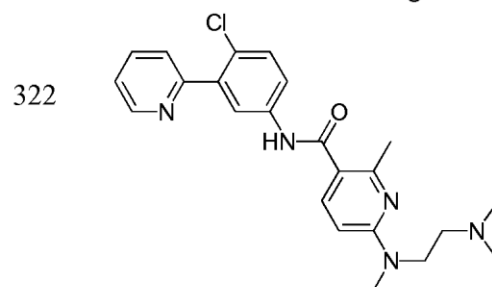
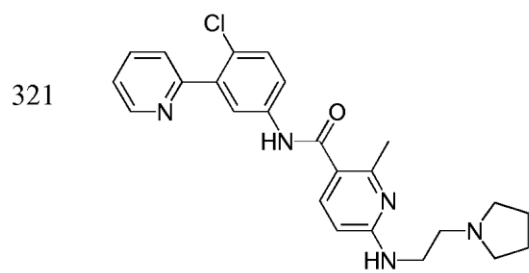
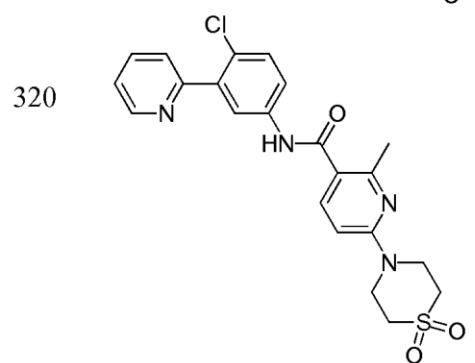
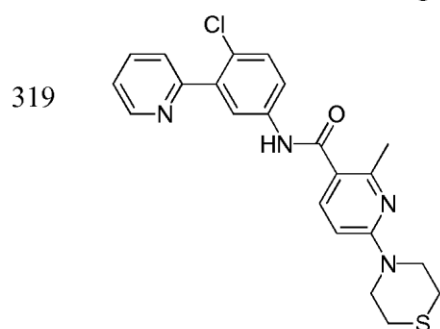
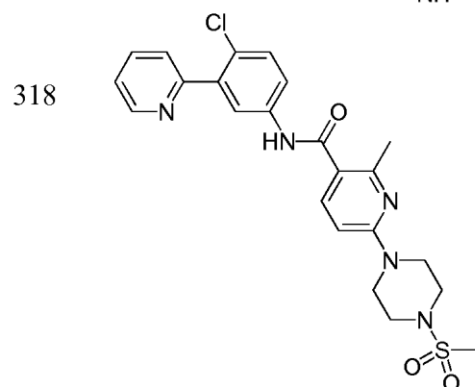
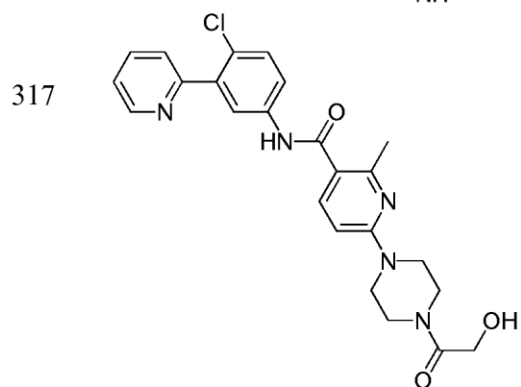
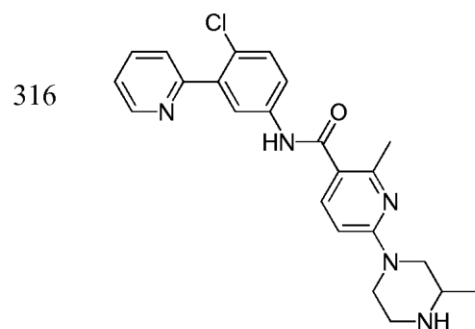
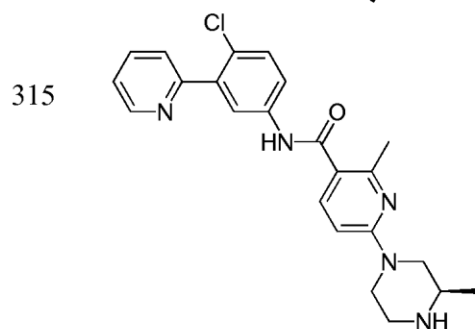
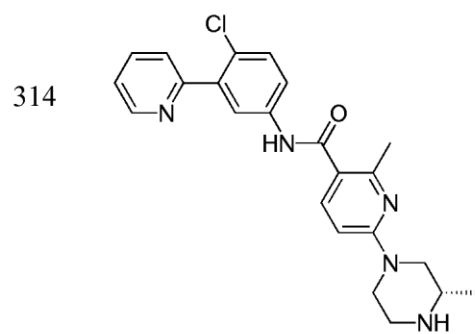
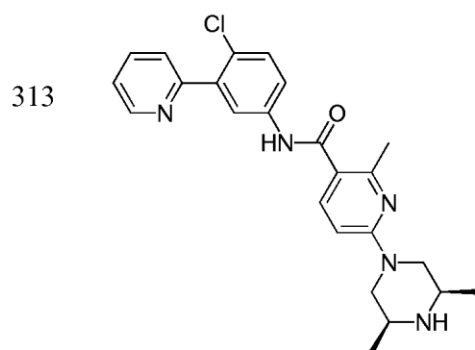


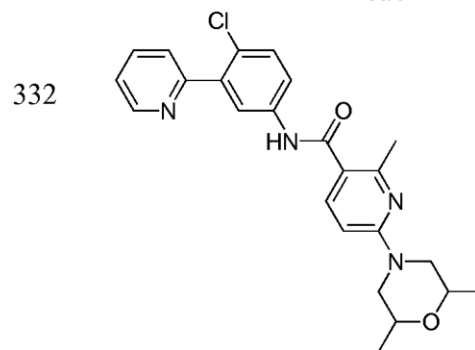
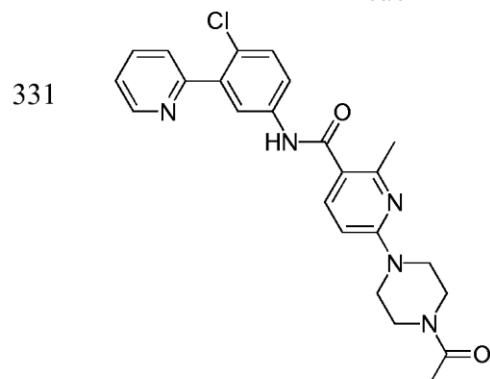
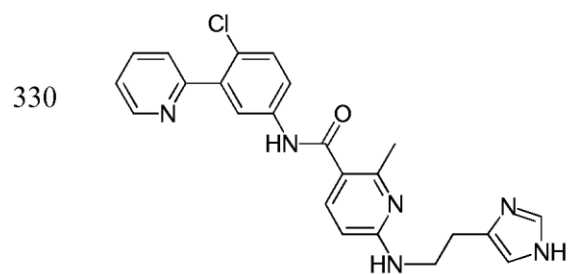
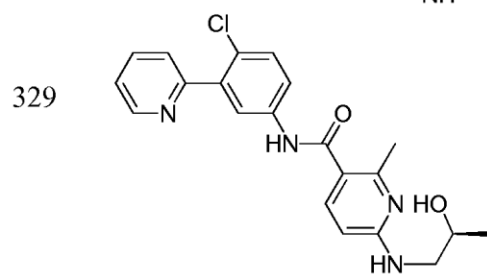
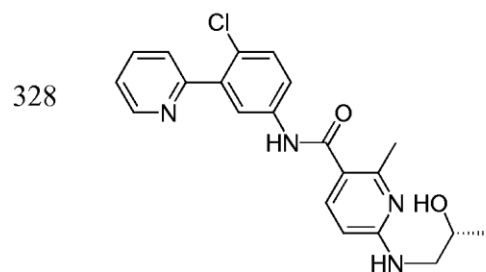
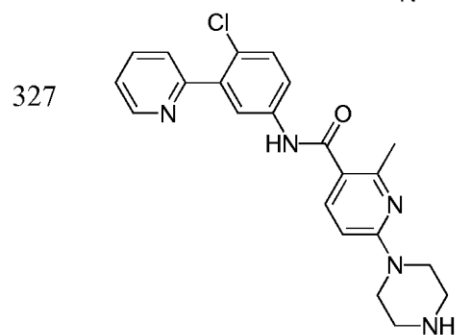
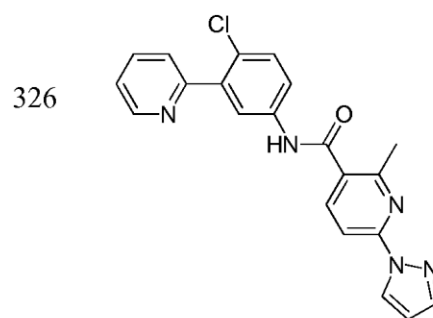
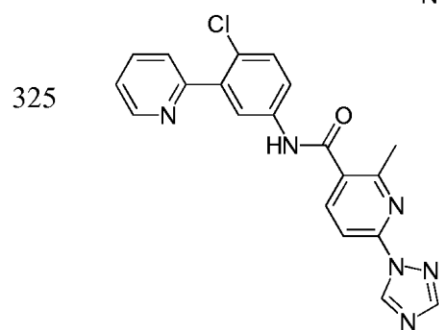
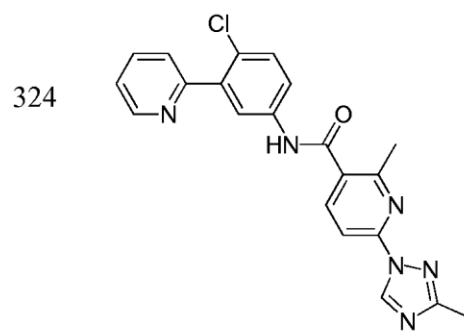
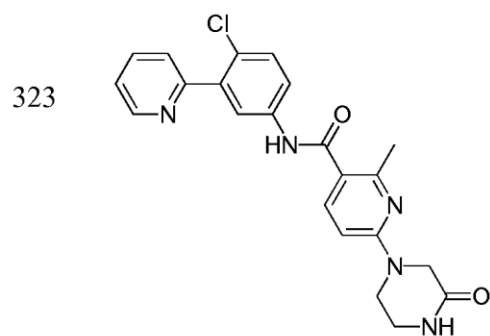


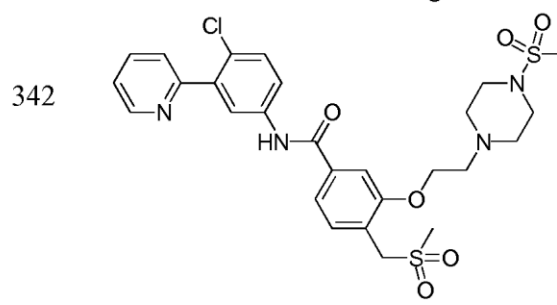
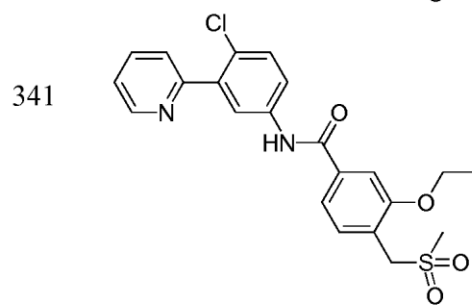
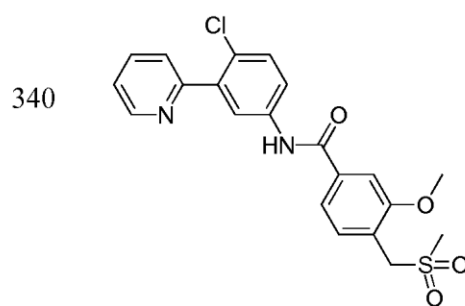
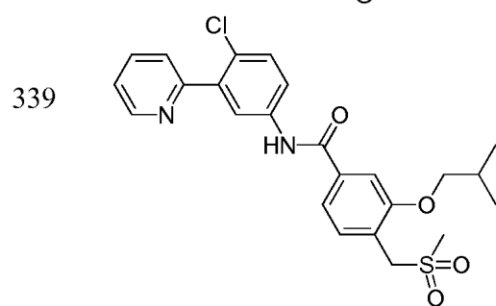
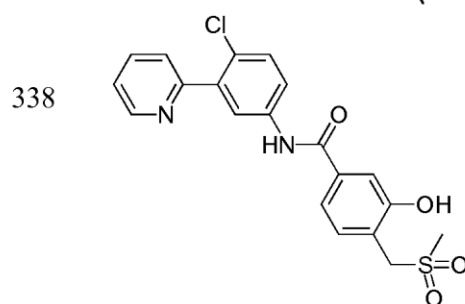
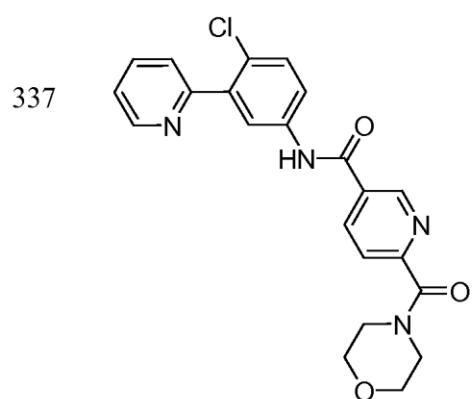
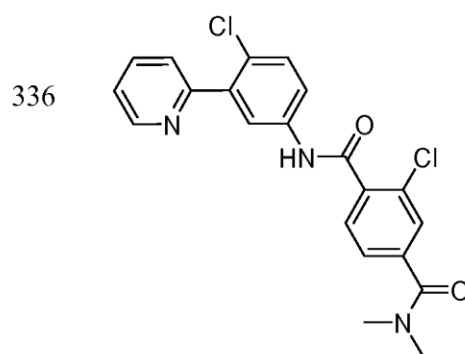
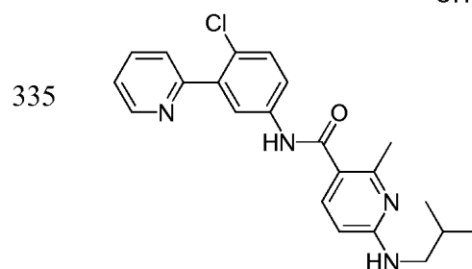
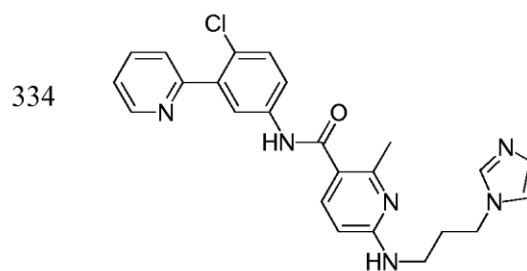
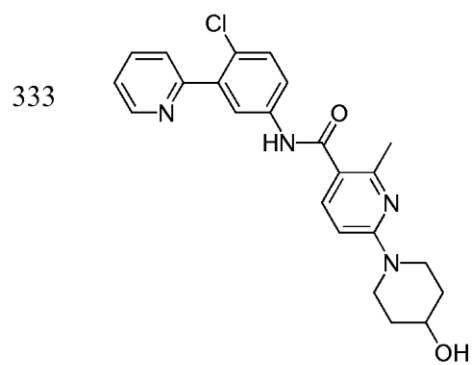


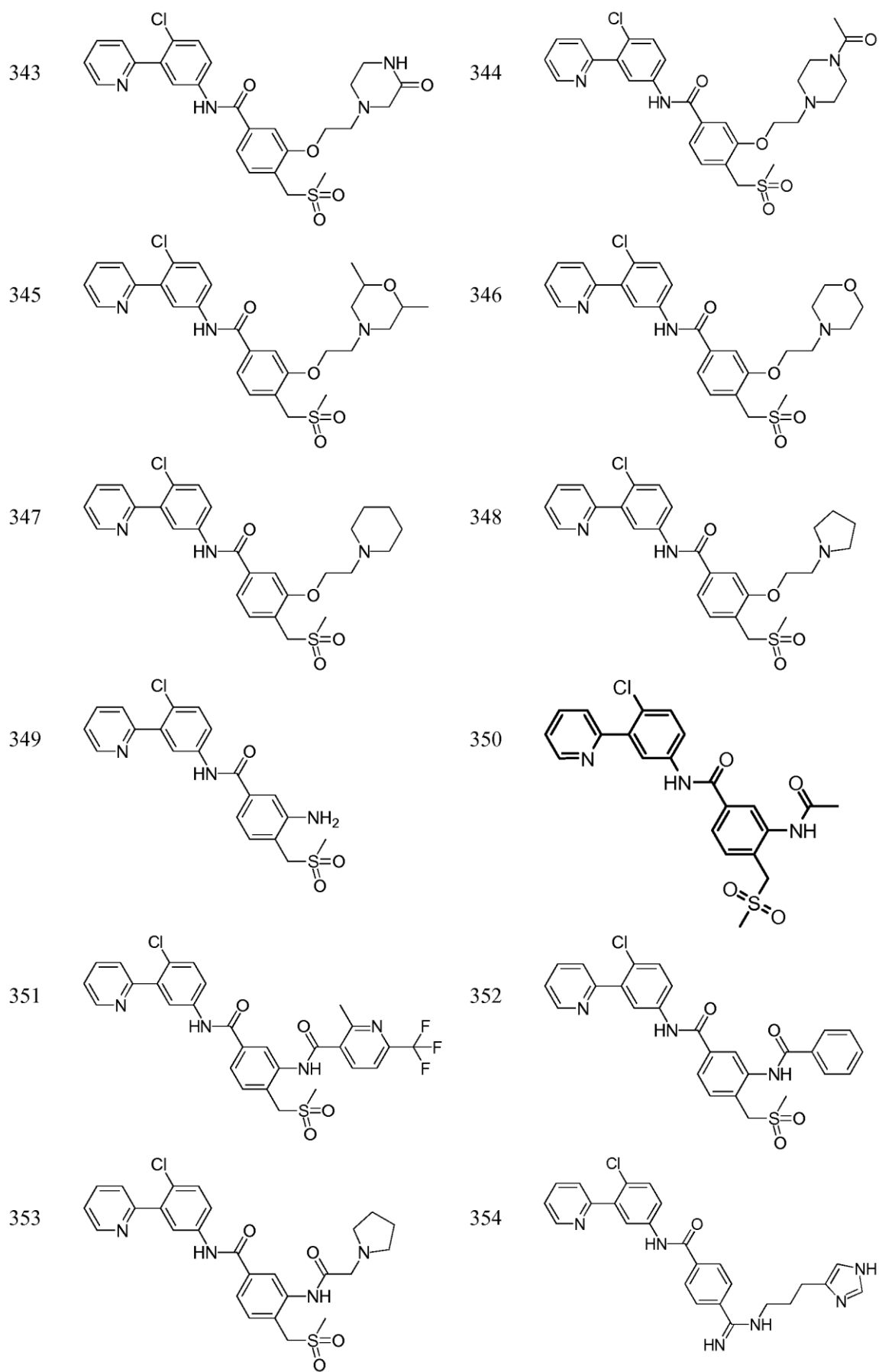


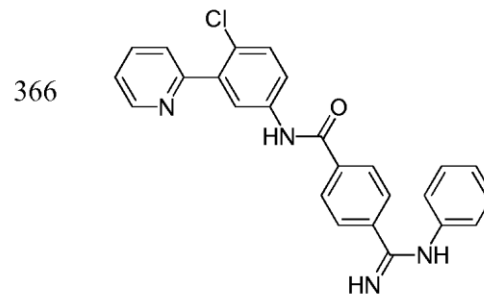
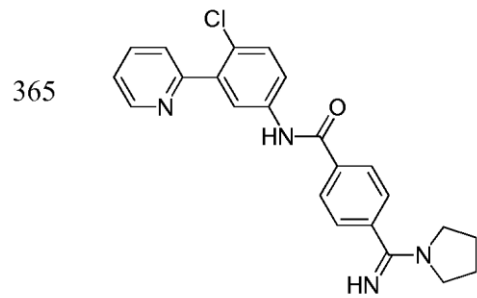
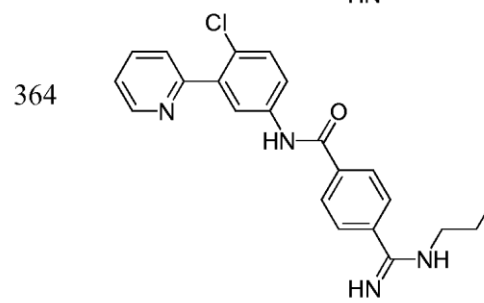
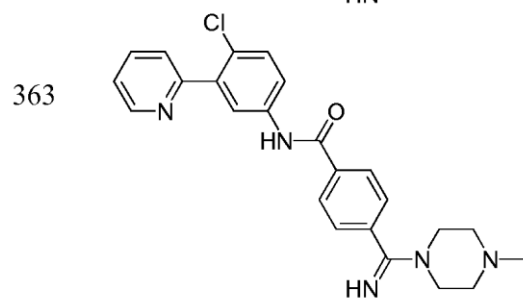
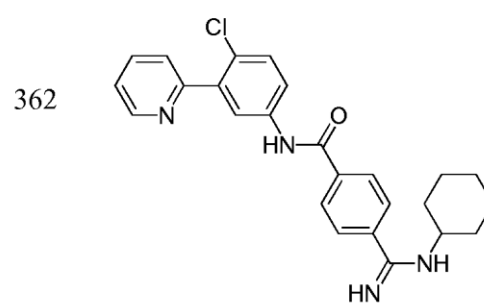
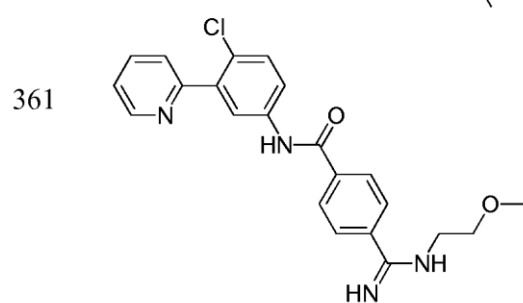
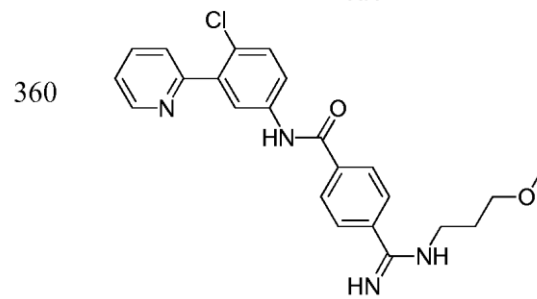
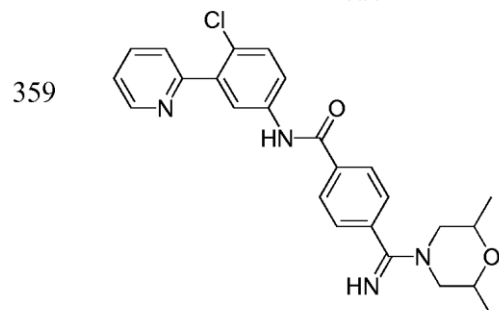
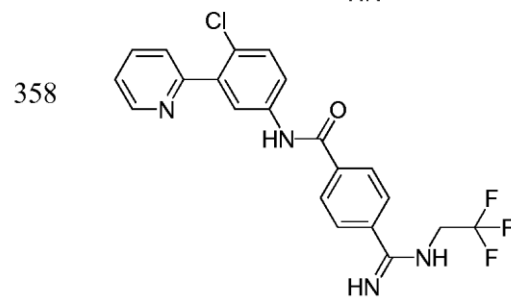
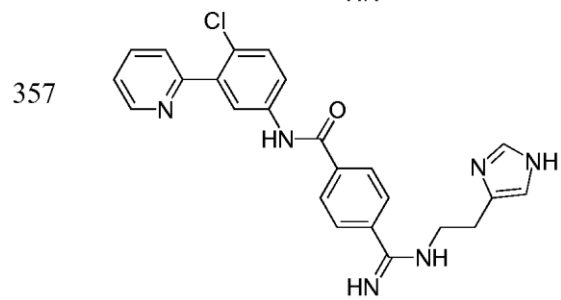
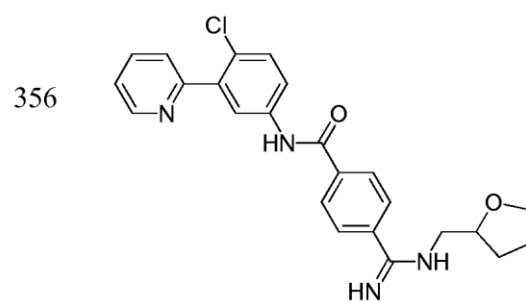
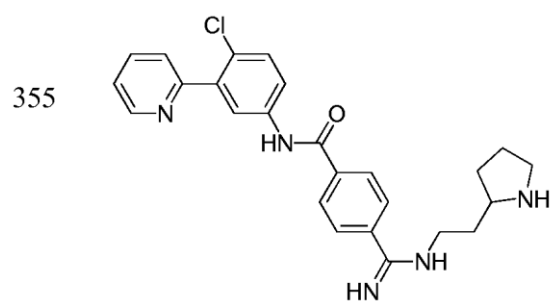


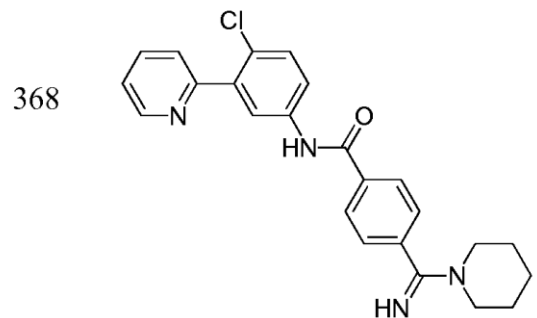
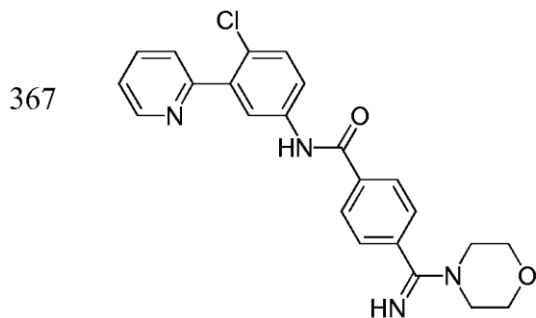












გამოგონების ნაერთები შეიძლება შეიცავდეს ნახშირბადის ერთ ან მეტ ასიმეტრიულ ატომს. შესაბამისად, ნაერთები შეიძლება არსებობდეს დიასტერეომერების, ენანტიომერების ან მათი ნარევების სახით. გამოგონების ნაერთების სინთეზში რაციმატები, დიასტერეომერები ან ენანტიომერები შეიძლება გამოყენებული იყოს საწყისი ნაერთების სახით ან შუალედური ნაერთების სახით. ნაერთის დიასტერეომერებად დაყოფა შეიძლება განხორციელდეს ქრომატოგრაფიით ან კრისტალიზაციის გზით. ანალოგიურად, ენანტიომერული ნარევების დასაყოფად შესაძლებელი იგივე მეთოდების ან დარგში ცნობილი სხვა მეთოდების გამოყენება. ნახშირბადის თითოეული ასიმეტრიული ატომი შეიძლება იყოს R ან S კონფიგურაციაში და გამოგონების დაცვის ფარგლები მოიცავს ამ ორივე კონფიგურაციის მქონე ნაერთებს.

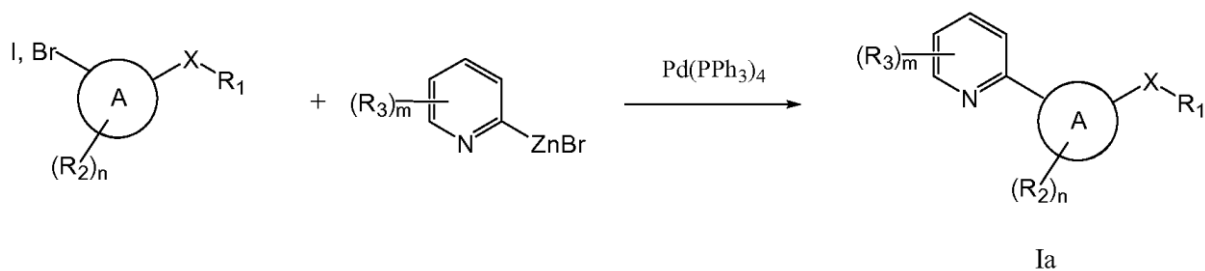
გამოგონება ასევე ეხება აღწერილი ნაერთების პროწამლებს. მისაღები პროწამლები მოიცავს ნაერთების ამინო-დაცულ და კარბოქსი-დაცულ წარმოებულებს, რომლებიც ფიზიოლოგიურ პირობებში, მაგალითად, ჰიდროლიზის შედეგად, იძლევა საწყის ნაერთს. პროწამლების კონკრეტულ კლასს მიეკუთვნება ნაერთები, რომლებშიც ამინო, ამიდილო, ამინოალკილენამინო, იმინოალკილენამინო ან გუანიდინო ჯგუფების აზოტის ატომი ჩანაცვლებულია ჰიდროქსილის (OH) ჯგუფით, ალკილკარბონილის (-CO-R) ჯგუფით, ალკოქსიკარბონილის (-CO-OR) ჯგუფით, აცილოქსიალკილ-ალკოქსიკარბონილის (-CO-O-R-O-CO-R) ჯგუფით, სადაც R არის ერთვალენტური ან ორვალენტური ჯგუფი, ზემოთ განსაზღვრულის მიხედვით ან ჯგუფი ფორმულით -C(O)-O-CP1P2-ჰალოგენალკილი, სადაც P1 და P2 ერთნაირია ან განსხვავებული და არის H, უდაბლესი ალკილი, უდაბლესი ალკოქსი, ციანო, ჰალოგენ უდაბლესი ალკილი ან არილი. ნაერთების პროწამლები მიიღება გამოგონებაში აღწერილი ნაერთების ურთიერთქმედებით აქტივირებულ აცილურ ნაერთთან, რის შედეგადაც გამოგონების ნაერთში არსებული აზოტის ატომი წარმოქმნის ბმას აქტივირებული აცილური ნაერთის კარბონილთან. შესაბამისად აქტივირებული კარბონილური ნაერთები შეიცავს ადვილად წამსვლელ ჯგუფს, რომელიც დაკავშირებულია კარბონილის ნახშირბადატომთან და მოიცავს მუავას ჰალოგენჰიდრილებს, აცილ ამინებს, აცილ პირიდინის მარილებს, აცილ ალკოქსიდებს, კარბოდ, აცილ ფენოქსიდებს, როგორიცაა p-ნიტროფენოქსი აცილი, დინიტროფენოქსი აცილი, ფთორფენოქსი აცილი და დიფთორფენოქსი აცილი. აღნიშნული რეაქციები ძირითადად ეგზოთერმულია და მიმდინარეობს ინერტულ გამხსნელში დაბალ ტემპერატურაზე, მაგალითად, (-78) - ~50°C-ზე. ჩვეულებრივ, ამგვარი რეაქციები ტარდება არაორგანული ფუძის, როგორიცაა კალიუმის

კარბონატი ან ნატრიუმის ბიკარბონატი, ან ორგანული ფუძის, როგორიცაა ამინი, პირიდინის ჩათვლით, TEA და სხვა, თანდასწრებით. პროწამლების მიღების ერთერთი მეთოდიკა აღწერილია დოკუმენტში USSN 08/843,369, შეტანის თარიღით 15 აპრილი 1997 წელი (რომელიც შეესაბამება PCT პუბლიკაციას WO9846576), რომელიც სრული შემადგენლობით არის ჩართული განაცხადში.

სინთეზი

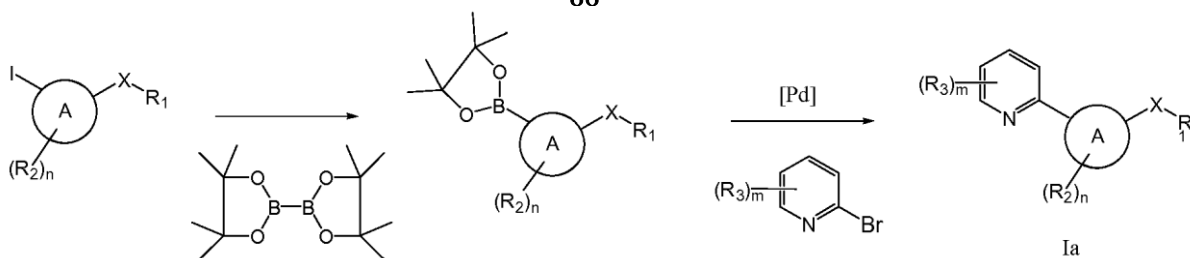
გამოგონების ნაერთები მიიღება ორგანული სინთეზის სტანდარტული მეთოდიკების გამოყენებით კომერციული საწყისი ნაერთებიდან და რეაგენტებიდან. გასაგებია, რომ გამოგონების ნაერთების სინთეზისთვის გამოყენებული სინთეზის ხერხები დამოკიდებულია ნაერთში არსებულ კონკრეტულ ჩამნაცვლებლებზე და ამ პროცესში შეიძლება საჭირო იყოს ორგანულ სინთეზში მიღებული მრავალი სხვადასხვა დაცვისა და დეპროტექტირების პროცედურების გამოყენება. გამოგონების ნაერთები, სადაც Y არ არსებობს, მიიღება Negishi-ის შეუღლების მეთოდიკის გამოყენებით, შემდეგი ზოგადი სქემის 1 მიხედვით:

სქემა 1



სადაც პირიდილ თუთიის ბრომიდის (ან ალტერნატიულად, პირიდილთუთიის ქლორიდის) ურთიერთქმედებით იოდ ან ბრომ ჩანაცვლებულ რგოლთან A მიიღება საბოლოო ნაერთი Ia. ალტერნატიულად, გამოგონების ნაერთების Ia მიღება შეიძლება ბორირებული რგოლის A შეუღლებით სუზუკის რეაქციის პირობებში, რაც უზრუნველყოფს ბმას შესაბამის პირიდილსა და რგოლს A შორის, სქემის 2 მიხედვით.

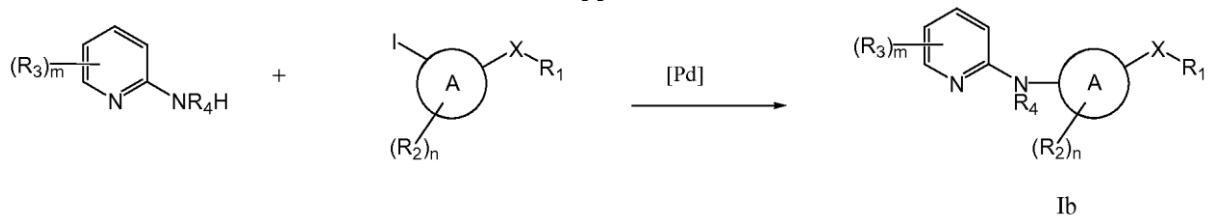
სქემა 2



ამ სქემის თანახმად, ჰალოგენ-ჩანაცვლებული რგოლის A რეაქცია ბორონმუჯავას რთულ ეთერთან, როგორიცაა პინაკოლ დიბორანი, პალადიუმის კატალიზატორის, როგორიცაა $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ თანაობისას და მიღებული ბორონატის რთული ეთერის გაცხელება 2-ჰალოგენ-ჩანაცვლებული პირიდინის და პალადიუმის კატალიზატორის თანდასწრებით იძლევა საბოლოო ნაერთს Ia.

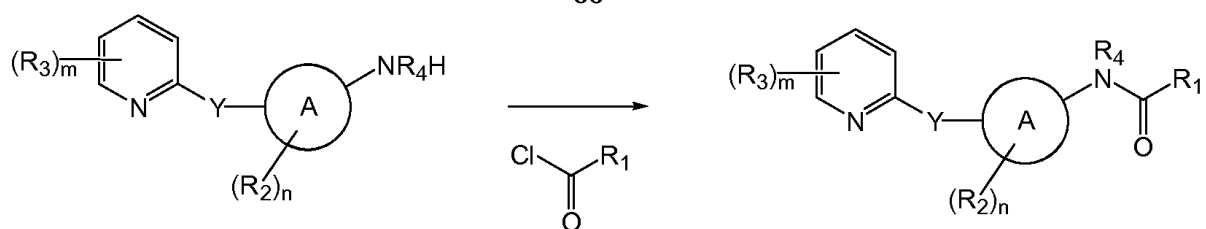
გამოგონების ნაერთები, სადაც Y არის NR_4 , მიიღება პალოგენ-ჩანაცვლებული რგოლის A სასურველი 2-ამინოპირიდინის გამოყენებით პალადიუმით კატალიზებადი ამინირების რეაქციის პირობებში, სქემის 3 მიხედვით.

სქემა 3



გამოგონების ნაერთები, სადაც X არის NR_4CO , მიიღება ზოგადი სქემის 4 მიხედვით, რომლის თანახმადც ხორციელდება ამინ-ჩანაცვლებული რგოლის A რეაქცია სასურველ მუავას ქლორანჰიდრიდან Cl-C(O)-R_1 .

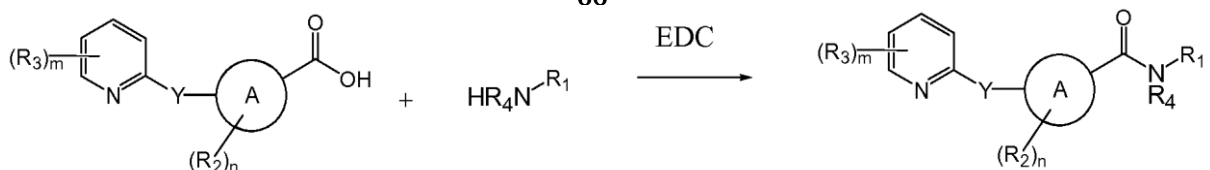
სქემა 4



ალტერნატიულად, ამგვარი ნაერთების მიღება შეიძლება კარბოქსი-ჩანაცვლებული რგოლის A EDC კატალიზებადი შეუღლებით ამინ-ჩანაცვლებულ R_1 ჯგუფთან, მაგალითად $\text{R}_1\text{-NR}_4\text{H}$ ჯგუფთან. იგივე სქემის გამოყენება შეიძლება გამოგონებაში აღწერილი თიოამიდური ნაერთების, სადაც მაგალითად X არის $\text{NR}_4\text{C(S)}$, მისაღებადაც, აცილირების საფეხურზე შესაბამისი თიომუავას ქლორიდის Cl-C(S)-R_1 გამოყენებით.

გამოგონების ნაერთები, სადაც X არის C(O)NR_4 , მიიღება ანალოგიურად, ამინ-ჩანაცვლებული რგოლის A კარბოქსი-ჩანაცვლებულ R_1 ჯგუფთან ურთიერთქმედებით, კატალიზატორის სახით EDC-ს თანაობისას, სქემის 5 მიხედვით.

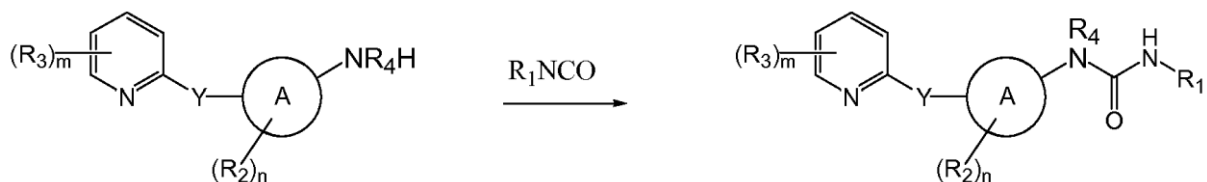
სქემა 5



მსგავსი სქემის გამოყენება შეიძლება გამოგონების თიოამიდური ნაერთების მისაღებადაც, სადაც X არის C(S)NR_4 , რაც ითვალისწინებს შესაბამისი თიომუავა-ჩანაცვლებული რგოლის A (მაგალითად, -C(S)OH) გამოყენებას ან ამიდის გარდაქმნას ლავესონის რეაგენტის გამოყენებით.

გამოგონების ნაერთები, სადაც X არის $\text{NR}_4\text{C(O)NH}$, შეიძლება მიღებული იყოს ზოგადი სქემის 6 მიხედვით, ამინ-ჩანაცვლებული რგოლის A ურთიერთქმედებით შესაბამის იზოციანატთან $\text{R}_1\text{-NCO}$.

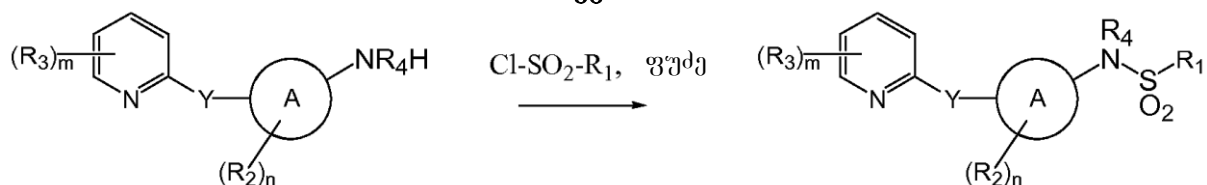
სქემა 6



იგივე სქემის გამოყენება შეიძლება გამოგონების თიოშარდოვანული ნაერთების, სადაც X არის $NR_4C(S)NH$, მისაღებადაც, რაც ითვალისწინებს შესაბამისი იზოთიოციანატის R_1-NCS გამოყენებას იზოციანატის R_1-NCO ნაცვლად.

გამოგონების ნაერთები, სადაც X არის NR_4SO_2 , მიიღება ზოგადი სქემის 7 მიხედვით, ამინ-ჩანაცვლებული რგოლის A ურთიერთქმედებით შესაბამის სულფონილ ქლორიდთან $R_1-S(O_2)Cl$ არა-ნუკლეოფილური ფუძის, როგორცაა TEA ან დიიზოპროპილეთილამინი, თანაობისას, სასურველი სულფონამიდის მიღებით.

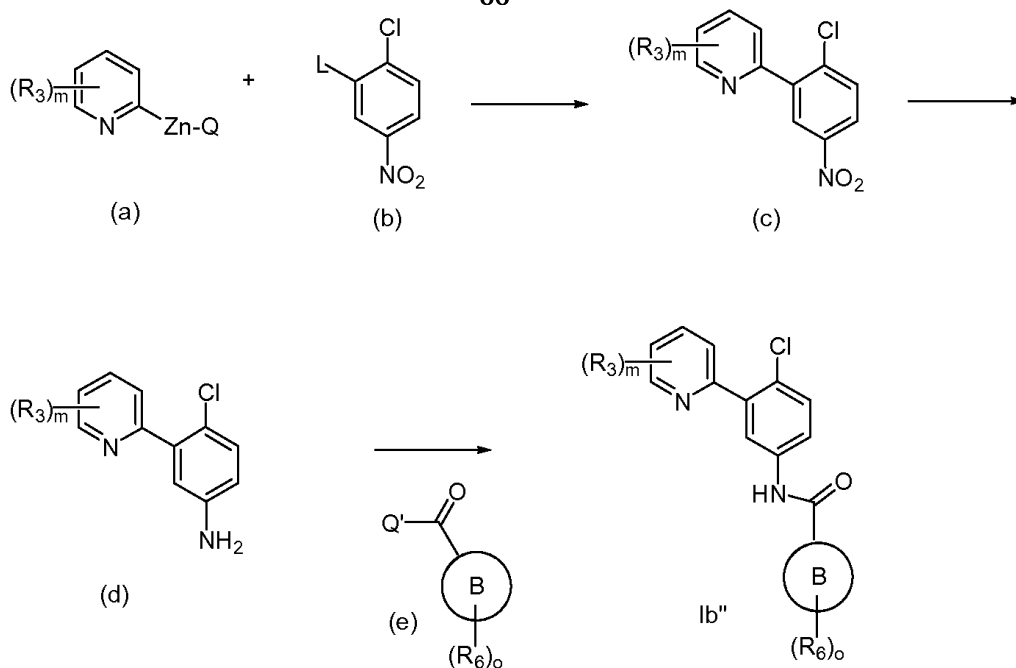
სქემა 7



გამოგონების ნაერთები, სადაც X არის NR_4SO , მიიღება ანალოგიურად, შესაბამისი სულფინილ ქლორიდის $R_1-SO-Cl$ გამოყენებით სულფონილ ქლორიდის $R_1-S(O_2)Cl$ ნაცვლად.

გამოგონების ნაერთები სტრუქტურული ფორმულით Ib', სადაც X არის $NHCO$ (მაგალითად, ფორმულით Ib'') მიიღება ზოგადი სქემის 8 მიხედვით, სადაც R_3 , R_6 , m და o აქვს გამოგონებაში მითითებული მნიშვნელობები და Q არის Cl, Br ან I; Q' არის ჰალოგენი, OH, OR, სადაც R არის გამააქტიურებელი ჯგუფი; L არის Br, I ან OTf (მაგალითად, $O-SO_2-CF_3$):

სქემა 8



ამ სქემის თანახმად, ახორციელებენ თუთიის ჰალოგენ პირიდინული რეაგენტის (a) ურთიერთქმედებას 2-ქლორ-5-ნიტრო-ბენზოლთან (b) ნეგიშის შეუღლების რეაქციის პირობებში, შესაბამისი კატალიზატორის, როგორცაა პალადიუმ ტეტრაკის(ტრიფენილფოსფინის) კომპლექსის ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$), თანაობისას. კონკრეტულ განხორციელებაში, პალადიუმ ტეტრაკის(ტრიფენილფოსფინის) კატალიზატორი სტაბილიზებულია ტრიფენილფოსფინით (PPh_3). ერთერთ განხორციელებაში, Q არის Br. სხვა განხორციელებაში, L არის I. ერთ კონკრეტულ განხორციელებაში, შეუღლების რეაქცია ტარდება $\sim 50 - 60^\circ\text{C}$ -ზე.

ნიტრობენზოლური რეაგენტი (b) შეიძლება მიღებული იქნეს შესაბამისი ამინის (მაგალითად, 2-ქლორ-5-ნიტროანილინის) აქტივაციით წყლიან გოგირდმჟავაში, ნატრიუმის ნიტრიტის გამოყენებით და L ჯგუფის ჩანაცვლებით (მაგალითად, KI-ით ან KBr-ით). ერთერთ განხორციელებაში, L არის I. ერთ კონკრეტულ განხორციელებაში, რეაქცია ტარდება $\sim 15^\circ\text{C}$ -ზე დაბალ ტემპერატურაზე.

მიღებული შუალედური ნაერთის (c) აღდგენა, მაგალითად Fe, Zn ან SnCl_2 გამოყენებით მჟავას თანაობისას, იძლევა ამინურ შუალედურ ნაერთს (d). ერთი კონკრეტული განხორციელების მიხედვით, შუალედური ნაერთის (c) აღსადგენად გამოიყენება Fe, მაგალითად, AcOH-ის EtOH-ში თანაობისას. ერთერთი განხორციელების მიხედვით, შუალედური ნაერთის (c) აღსადგენად გამოიყენება Zn, მაგალითად, AcOH-ის EtOH-ში თანაობისას. ერთერთი კონკრეტული განხორციელების მიხედვით, შუალედური ნაერთის (c) აღდგენა ხორციელდება SnCl_2 -ით, მაგალითად HCl-ის თანაობისას EtOH-ში. ერთი განხორციელების თანახმად, აღდგენის რეაქცია ტარდება $\sim 60^\circ\text{C}$ -ზე.

და ბოლოს, შუალედური ნაერთის (d) რეაქცია აქტივირებულ მჟავასთან (e) იძლევა საბოლოო ნაერთს Ib". ერთი განხორციელების მიხედვით, აქტივირებული მჟავა (e) არის მჟავას ჰალოგენაზიდრიდი (მაგალითად, Q' არის ქლორი) ან აქტივირებული რთული ეთერი (მაგალითად, Q' არის O-EDC). ერთერთი განხორციელების მიხედვით, რეაქცია ტარდება $\sim 0^\circ\text{C}$ -ზე.

გამოგონების ნაერთები ახდენს ჰეჯ-ჰოგ სიგნალის გადაცემის ინჰიბირებას და მათი გამოყენება შეიძლება აბერანტული ჰეჯ-ჰოგ სიგნალის გადაცემასთან დაკავშირებული კიბოს სამკურნალოდ, მაგალითად როდესაც ფოლაქი ასუსტებს ან არაადექვატურად ახდენს გაგლუვების რეპრესიას (ფუნქციური ფენოტიპის მიერ Ptc ფუნქციის დაკარგვა) და/ან როდესაც გაგლუვება აქტიურია ფოლაქით რეპრესიისადმი (ფუნქციური ფენოტიპის Smo მატება). ამგვარი ტიპის კიბოს მაგალითებია ბაზალურ უჯრედოვანი კარცინომა, ნეიროექტოდერმული სიმსივნეები, როგორცაა მედულაბლასტომა, მენინგიომა, ჰემანგიომა, გლიობლასტომა, პანკრეასის ადენოკარცინომა, ფილტვის სკვამოზური კარცინომა, ფილტვის წვრილუჯრედოვანი კარცინომა, ფილტვის არა-წვრილ უჯრედოვანი კარცინომა, მკერდის კარცინომა, რაბდომიოსარკომა, საყლაპავის კიბო, კუჭის კიბო, სანაღვლე გზების კიბო, თირკმლის კარცინომა, ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომა. გამოგონების ნაერთების შეყვანა შეიძლება სხვა კიბოს საწინააღმდეგო მკურნალობასთან ერთად, სადაც გამოგონების ნაერთის შეყვანა შეიძლება განხორციელდეს კიბოს საწინააღმდეგო სხვა სახის მკურნალობის ჩატარებამდე, ამ მკურნალობასთან ერთდროულად ან ამ მკურნალობის შემდეგ, სადაც კიბოს

საწინააღმდეგო სხვა მეურნეობა მოიცავს სხივურ თერაპიას ან ქიმიოთერაპიას. მისაღები ციტოსტატიკური ქიმიოთერაპიული აგენტები, შეზღუდვის გარეშე, მოიცავს (i) ანტიმეტაბოლიტებს, როგორიცაა ციტარაბინი, ფლუდარაბინი, 5-ფთორ-2'-დეოქსიურიდინი, გემციტაბინი, ჰიდროქსიმარდოვანა ან მეთოტრექსატი; (ii) ღნმ-ფრაგმენტაციის აგენტებს, როგორიცაა ბლეომიცინი, (iii) ღნმ-ჯვარედინი ბმების მაფორმირებელ აგენტებს, როგორიცაა ქლორამბუცილი, ცისპლატინი, ციკლოფოსფამიდი ან აზოტის მუსტარდი; (iv) ინტერსელატირების აგენტებს, როგორიცაა ადრიამიცინი (დოქსორუბიცინი) ან მიტოქსანტრონი; (v) პროტეინის სინთეზის ინჰიბიტორებს, როგორიცაა L-ასპარაგინაზა, ციკლოჰექსიმიდი, პურომიცინი ან დიფტერიის ტოქსინი; (vi) ტოპოიზომერაზა I საწამლავეებს, როგორიცაა კამპტოტეცინი ან ტოპოტეკანი; (vii) ტოპოიზომერაზა II საწამლავეებს, როგორიცაა ეტოპოზიდი (VP-16) ან ტენიპოზიდი; (viii) მიკროტუბულებზე მოქმედ აგენტებს, როგორიცაა კოლცემიდი, კოლხიცინი, პაკლიტაქსელი, ვინბლასტინი ან ვინკრისტინი; (ix) კინაზას ინჰიბიტორებს, როგორიცაა ფლავოპირიდოლი, სტაუროსპორინი, STI571 (CPG 57148B) ან UCN-01 (7-ჰიდროქსისტაუროსპორინი); (x) სხვადასხვაგვარ შემუშავებულ აგენტებს, როგორიცაა თიოპლატინი, PS-341, ფენილბუტირატი, ET-18-OCH₃ ან ფარნეზილ ტრანსფერაზას ინჰიბიტორები (1-739749, L-744832); პოლიფენოლებს, როგორიცაა ქვერცეტინი, რესვერატროლი, პიცეატანოლი, ეპიგალოკატეჩინის გალატი, თეაფლავინები, ფლავანოლები, პროციანიდინები, ბეტულინიმევა და მათი წარმოებულები; (xi) ჰორმონებს, როგორიცაა გლუკოკორტიკოიდები ან ფენრეტინიდი; (xii) ჰორმონის ანტაგონისტებს, როგორიცაა ტამოქსიფენი, ფინასტერიდი ან 1HRH ანტაგონისტები. ერთ კონკრეტულ განხორციელებაში, გამოგონების ნაერთების თანაშეყვანა ხდება შემდეგიდან შერჩეულ ციტოსტატიკურ ნაერთთან ერთად: ცისპლატინი, დოქსორუბიცინი, ტაქსოლი, ტაქსოტერი და მიტომიცილი C.

აქტიური ნაერთების სხვა კლასს, რომელთა გამოყენება შეიძლება გამოგონების თანახმად, მიეკუთვნება სენსიბილიზაციის უნარიანი ან სიკვდილის რეცეპტორებთან შეკავშირების გზით აპოპტოზის გამომწვევი აგენტები (“სიკვდილის რეცეპტორის აგონისტები”).

ამგვარი აგონისტები მოიცავს სიკვდილის რეცეპტორის ლიგანდებს, როგორიცაა სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი α (TNF- α), სიმსივნის ნეკროზის ფაქტორი β (TNF- β , ლიმფოტოქსინ- α), LT- β (ლიმფოტოქსინ- β), TRAIL (Apo2L, DR4 ლიგანდი), CD95 (Fas, APO-I) ლიგანდი, TRAMP (DR3, Apo-3) ლიგანდი, DR6 ლიგანდი, ასევე აღნიშნული ლიგანდების ფრაგმენტები და წარმოებულები. ერთერთ განხორციელებაში, სიკვდილის რეცეპტორის ლიგანდი არის TNF- α . სხვა განხორციელებაში, სიკვდილის რეცეპტორის ლიგანდი არის Apo2L/TRAIL. გარდა ამისა, სიკვდილის რეცეპტორების აგონისტები მოიცავს სიკვდილის რეცეპტორის მიმართ აგონისტურ ანტისხეულებს, როგორიცაა ანტი-CD95 ანტისხეული, ანტი-TRAIL-R1 (DR4) ანტისხეული, ანტი-TRAIL-R2 (DR5) ანტისხეული, ანტი-TRAIL-R3 ანტისხეული, ანტი-TRAIL-R4 ანტისხეული, ანტი-DR6 ანტისხეული, ანტი-TNF-R1 ანტისხეული და ანტი-TRAMP (DR3) ანტისხეული, ასევე ნებისმიერი აღნიშნული ანტისხეულის ფრაგმენტი ან წარმოებულები.

აპოპტოზის მიმართ უჯრედების სენსიბილიზაციის მიზნით, გამოგონების ნაერთების გამოყენება შეიძლება ასევე სხივურ თერაპიასთან

კომბინაციაში. ფრაზა “სხივური თერაპია“ აღნიშნავს ელექტრომაგნიტური ან კორპუსკულური გამოსხივების გამოყენებით ნეოპლაზიის მკურნალობას. სხივური თერაპია ეფუძნება პრინციპს, რომლის თანახმადაც მაღალი დოზით სამიზნე უბნის დასხივების შედეგი უნდა იყოს როგორც სიმსივნის, ისე ნორმალური ქსოვილების რეპროდუქციური უჯრედების მოკვდინება. დასხივების დოზის რეჟიმი ძირითადად განისაზღვრება გამოსხივების შთანთქმული დოზის (რად), დროის და ფრაქციონირების მიხედვით და მისი განსაზღვრა ხდება ონკოლოგის მიერ. პაციენტის მიერ მიღებული გამოსხივების ოდენობა დამოკიდებულია მრავალ გარემოებაზე, როგორიცაა სიმსივნის ადგილი ორგანიზმში სხვა ორგანებთან მიმართებით და მისი გავრცელება. რადიოთერაპიული აგენტების მაგალითები, შეზღუდვის გარეშე, მოიცავს სხივური თერაპიისთვის მისაღებ ცნობილ საშუალებებს (Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles I and Practice of Oncology, 24875 (Devita et al., 4th ed., vol 1, 1993)). სხივური თერაპიის უკანასკნელი მიღწევები მოიცავს სამ განზომილებიანი კონფორმაციული ექსტერნალური სინათლის წყაროთი დასხივებას, ინტენსიურად მოდულირებად სხივურ თერაპიას (IMRT), სტერეოტაქტიკურ რადიოქირურგიას და ბრაქითერაპიას (ინტერსტიციური სხივური თერაპია), ასევე გამოსხივების წყაროს მოათესებას უშუალოდ სიმსივნეში, იმპლანტის სახით. მკურნალობის აღნიშნული მოდულობები უზრუნველყოფს დასხივების უმეტესი დოზის სიმსივნეში მიწოდებას, რაც განაპირობებს მათ გაზრდილ ეფექტურობას იმ მეთოდებთან შედარებით, რომლებშიც გამოიყენება გამოსხივების სტანდარტული ექსტერნალური წყაროები.

რადიოთერაპიული მიზნებისთვის ყველაზე ეფექტურია მაიონიზებული გამოსხივება ბეტა-გამომსხივარი რადიონუკლიდებით, მაიონიზებული ნაწილაკების წრფივი ენერგიის ზომიერი გადატანის (LET) და მისი მოქმედების უშუალოდ ზღვრების გამო (ჩვეულებრივ, რამდენიმე მილიმეტრი ქსოვილის შიგნით). გამა სხივებით ხდება უფრო მცირე დოზების მიწოდება გაცილებით დიდ მანძილზე. ალფა ნაწილაკები ასახავს სხვა უკიდურესობას, მათი საშუალებით ხდება ძალიან მაღალი LET დოზის მიწოდება, მაგრამ მათ აქვს განსაკუთრებულად შეზღუდული დიაპაზონი, და ამდენად, საჭიროა განხორციელდეს მათი მჭიდრო კონტაქტი სამკურნალო ქსოვილის უჯრედებთან. გარდა ამისა, ალფა ნაწილაკებს ასხივებს ძირითად მძიმე ლითონები, რომელთა შესაძლებლობა შეზღუდულია ქიმიურად და არსებობს დიდი რისკი რადიონუკლიდების შეკავშირებისა იმ უბანთან, სადაც ტარდება მკურნალობა. იმ სიმსივნეზე დამოკიდებულებით, რომელსაც უტარდება მკურნალობა, გამოგონების დაცვის ფარგლები მოიცავს ყველა ტიპის ცნობილ გამომსხივარ საშუალებას. გარდა ამისა, გამოგონება ეხება იონ-ს მსგავს ყველა ტიპის გამოსხივებას, როგორიცაა მაგალითად ულტრაიისფერი (უი) გამოსხივება, მაღალი ენერგიის ხილული სინათლე, მიკროტალღებით გამოსხივება (ჰიპერთერმული თერაპია), ინფრაწითელი (იწ) გამოსხივება და ლაზერები. კერძო განხორციელებაში, გამოიყენება უი გამოსხივება.

გამოგონების ნაერთები ახდენს ანგიოგენეზის ინჰიბირებას და ამდენად, მათი გამოყენება შეიძლება ანგიოგენეზით განპირობებული ისეთი დაავადებების ან დარღვევების სამკურნალოდ, როგორიცაა სიმსივნე, კერძოდ, სოლიდური სიმსივნე, როგორიცაა მსხვილი ნაწლავის, ფილტვის, პანკრეასის, საკვერცხის, მკერდის კიბოები და გლიომა. გარდა ამისა, გამოგონების ნაერთების გამოყენება შეიძლება მაკულის დეგენერაციის სამკურნალოდ, მაგალითად, ასაკით განპირობებული სველი მაკულარული დეგენერაციის

საკურნალოდ. გამოგონების ნაერთების გამოყენება შეიძლება ისეთი ანთებითი/იმუნური დაავადებების სამკურნალოდაც, როგორიცაა კრონის დაავადება, ნაწლავის ანთებითი დაავადება, შაგრენის სინდრომი, ასთმა, ორგანოს ტრანსპლანტატის უკუგდება, სისტემური წითელი მგლურა, რევმატოიდული ართრიტი, ფსორიაზული ართრიტი და გაფანტული სკლეროზი. გამოგონების ნაერთების გამოყენება შეიძლება დეპილატორების სახითაც.

გამოგონება ასევე მოიცავს ფარმაცევტულ კომპოზიციებს ან მედიკამენტებს, რომლებიც შეიცავს გამოგონების ნაერთსა და თერაპიულად ინერტულ მატარებელს, გამზავებელს ან ექსციპიენტს, და ასევე აღნიშნული კომპოზიციების და მედიკამენტების მისაღებად გამოგონების ნაერთების გამოყენების ხერხებს. ჩვეულებრივ, გამოგონების ნაერთები, რომლებიც გამოიყენება გამოგონების ხერხებში, ფორმულირებულია მათი შერევის გზით ფიზიოლოგიურად მისაღებ მატარებლებთან, როგორიცაა რეციპიენტების მიმართ არა-ტოქსიკური მატარებლები, გალენური შეყვანის გზისთვის მისაღები დოზითა და კონცენტრაციით, ოთახის ტემპერატურაზე და შესაბამის pH-ზე. შემაღენლობის pH ძირითადად დამოკიდებულია ნაერთის კონკრეტულ დანიშნულებაზე და კონცენტრაციაზე, რაც შეიძლება იყოს ~3 - 8 ფარგლებში. ერთერთი კონკრეტული შემაღენლობა ფორმირებულია აცეტატის ბუფერში, pH 5. გამოგონების ნაერთები შეიძლება იყოს სტერილური ფორმულაციის შემაღენლობაში. ნაერთი შეიძლება იყოს მყარი კომპოზიციის, ასევე ლიოფილიზებული ფორმულაციების ან წყალხსნარების შემაღენლობაში.

გამოგონებაში აღწერილი კომპოზიციების ფორმულირება, დოზირება და შეყვანა ხორციელდება სამედიცინო პრაქტიკის შესაბამისად. ამ თვალსაზრისით საყურადღებო ფაქტორები მოიცავს კონკრეტულ დარღვევას, რომლის სამკურნალოდაც გამოიყენება კომპოზიცია, კონკრეტულ ძუძუმწოვარს, რომელსაც უტარდება მეურნალობა, მოცემული პაციენტის კლინიკურ მდგომარეობას, დარღვევის გამომწვევ მიზეზს, აგენტის მიწოდების უბანს, შეყვანის ხერხს, შეყვანის რეჟიმს და სამედიცინო პრაქტიკაში ცნობილ სხვა ფაქტორებს. ნაერთის “ეფექტური რაოდენობა”, რომელიც გამოიყენება აღნიშნული მიზნისთვის არის ჰეჯჰოგ სიგნალის გადაცემის მექანიზმის შესამცირებლად აუცილებელი მინიმალური რაოდენობა ან ნაერთის იმ სიმსივნის ზომის, მოცულობის ან მასის შემცირებისათვის აუცილებელი მინიმალური რაოდენობა, რომელიც პასუხისმგებელია ჰეჯჰოგ სიგნალის გადაცემაზე ან სიმსივნის ზომის, მოცულობის ან მასის მატების შემცირებისთვის საჭირო რაოდენობა იმ სიმსივნის ზრდასთან შედარებით, რომელშიც არ ხდება გამოგონების ნაერთის შეყვანა. ალტერნატიულად, ნაერთის “უეფექტური რაოდენობა” აღნიშნავს ნაერთის ისეთ რაოდენობას, რომელიც საჭიროა ავთვისებიანი უჯრედების რაოდენობის შესამცირებლად ან ავთვისებიანი უჯრედების რაოდენობის მატების სიჩქარის შესამცირებლად. ალტერნატიულად, “ეფექტური რაოდენობა” არის გამოგონების ნაერთის ისეთი რაოდენობა, რომელიც საჭიროა ანტი-ჰეჯჰოგ მექანიზმის მიმართ მგრძნობიარე სიმსივნის მქონე პაციენტების სიცოცხლისუნარიანობის გასაზრდელად. აღნიშნული რაოდენობა შეიძლება იყოს ნორმალური უჯრედებისადმი ან ძუძუმწოვრისადმი ტოქსიკურ რაოდენობაზე ნაკლები. არა-ავთვისებიანი მდგომარეობების შემთხვევაში, “ეფექტური რაოდენობა” აღნიშნავს ნაერთის რაოდენობას, რომელიც საჭიროა კონკრეტული გამოვლინების ან მისი სიმპტომების სიმძიმის შესასუბუქებლად.

ძირითადად, გამოგონების ნაერთის ფარმაცევტულად ეფექტური რაოდენობის დღიური პარენტერალური დოზა არის $\sim 0.01 - 100$ მგ/კგ, მაგალითად $\sim 0.1 - 20$ მგ/კგ ან $\sim 0.3 - 15$ მგ/კგ/დღეში პაციენტის სხეულის მასაზე გაანგაშირებით. პერორალური დოზური ერთეულის ფორმები, როგორიცაა ტაბლეტები და კაფსულები, შეიძლება შეიცავდეს $\sim 25 - 1000$ მგ გამოგონების ნაერთს.

გამოგონების ნაერთების შეყვანა შეისაძლებელია ნებისმიერი მისაღები გზით, რაც მოიცავს პერორალურ, ტოპიკურ, ტრანსდერმალურ, პარენტერალურ, კანქვეშ, რექტალურ, ინტრაპერიტონიულ, ინტრაულმონარულ და ინტრანაზალურ გზებს და თუ მოითხოვს საჭიროება, გამოგონების ნაერთის შეყვანა შეიძლება განხორციელდეს უშუალოდ დაზიანების უბანში. პარენტერალური ინფუზიები მოიცავს ინტრამუსკულარულ, ინტრავენურ, ინტრარტერიულ, ინტრაპერიტონიულ ან კანქვეშ შეყვანას. მისაღები პერორალური დანიშნულების დოზური ფორმის ტაბლეტი, რომელიც შეიცავს ~ 25 მგ, 50 მგ, 100 მგ, 250 მგ ან 500 მგ გამოგონების ნაერთს, რომელიც ფორმულირებულია $\sim 90 - 30$ მგ უწყლო ლაქტოზაში, $5-40$ მგ კროსკარმელოზა ნატრიუმში, $\sim 5 - 30$ მგ პოლივინილპიროლიდონში (PVP) K30 და $\sim 1 - 10$ მგ მაგნიუმის სტეარატიში. პირველ ეტაპზე ერთმანეთთან ურევენ დაფხვიერებულ ინგრედიენტებს და მიღებულ ნარევს ურევენ PVP-ს ხსნართან. მიღებულ კომპოზიციას აშრობენ, ახდენენ მის გრანულირებას, შერევენ მაგნიუმის სტეარატთან და შესაბამისი მოწყობილობის გამოყენებით ნარევს წნეხზე ტაბლეტებად. აეროზოლის ფორმულაციის მისაღებად გამოგონების ნაერთს, მაგალითად $5 - 400$ მგ რაოდენობით, ხსნიან შესაბამის ბუფერულ ხსნარში, მაგალითად ფოსფატურ ბუფერში, საჭიროების შემთხვევაში, ამატებენ ტონიზაციის აგენტს, მაგალითად მარილს, როგორიცაა ნატრიუმის ქლორიდი. ხსნარს ჩვეულებრივ, ფილტრავენ, მაგალითად 0.2 მიკრონიან ფილტრზე, მინარევების მოსაცილებლად. ტოპიკური შემადგენლობები მოიცავს მაღამოებს, კრემებს, ლოსიონებს, ფხვნილებს, ხსნარებს, პესარიებს, სპრეის, აეროზოლებს და კაფსულებს. მაღამოები და კრემები შეიძლება ფორმულირებული იყოს წყლიან ან ზეთოვან ფუძეში, რომელიც დამატებით შეიცავს შესაბამის შემასქელებელ და/ან გელირების აგენტებს და/ან გამხსნელებს. ასეთი ფუძეებია წყალი და/ან ზეთი, როგორიცაა თხევადი პარაფინი ან მცენარეული ზეთები, როგორიცაა არაქისის ზეთი ან აბუსალათინის ზეთი ან გამხსნელები, როგორიცაა პოლიეთილენგლიკოლი. გამოსაყენებლად მისაღები შემასქელებელი აგენტებია მყარი პარაფინი, ალუმინის სტეარატი, ცეტოსტეარილის სპირტი, პოლიეთილენ გლიკოლები, მიკროკრისტალური ცვილი და ფუტკრის ცვილი. ლოსიონების ფორმულირება შესაძლებელია წყლიან ან ზეთოვან ფუძეში, რომელიც შეიძლება ასევე შეიცავდეს მამულგირებელ აგენტებს, სტაბილიზატორებს, დისპერსანტებს, მასუსპენდირებელ აგენტებს ან შემასქელებელ აგენტებს. გარეგანი დანიშნულების ფხვნილების ფორმულირება შეიძლება განხორციელდეს ნებისმიერ მისაღებ ფხვიერ ფუძეში, როგორიცაა ტალკი, ლაქტოზა ან სახამებელი. წვეთების ფორმულირება შეიძლება წყლიან ან არა-წყლიან ფუძეში, რომელიც ასევე შეიცავს ერთ ან მეტ დისპერსანტს, სოლუბილიზატორს ან მასუსპენდირებელ აგენტს.

მაგალითები

გამოგონების უფრო სრულად გაგებისთვის ქვემოთ წარმოდგენილია მაგალითები. წარმოდგენილი მაგალითები არ ზღუდავს გამოგონების დაცვის ფარგლებს. განაცხადში გამოყენებულია შემდეგი აბრევიატურები:

BuOH: ბუტანოლი;

DIPEA: დიიზოპროპილეთილამინი;

DMA: NN-დიმეთილაცეტამიდი;

DMAP: 4-დიმეთილამინოპირიდინი;

DME: 1,2-დიმეთოქსიეთანი;

DMF: დიმეთილფორმამიდი;

EDC: 1-ეთილ-3-(3-დიმეთილამინოპროპილ)კარბოდიმიდი;

HATU: O-(7-აზობენზოტრიასოლ-1-ილ)-1,1,3,3-ტეტრაჰიდრო-2H-1,2,4-ტრიასოლი-6-ონი;

ჰექსაფთორფოსფატი;

HPLC: მაღალი გადაწყვეტის თხევადი ქრომატოგრაფია

MPLC: თხევადი ქრომატოგრაფია საშუალო წნევის პირობებში

NBS: N-ბრომსუქცინიმიდი;

TEA: ტრიეთილამინი;

TASF: ტრის(დიმეთილამინო)სულფონიუმ დიფთორტრიმეთილსილიკატი;

THF: ტეტრაჰიდროფურანი;

EtOH: ეთანოლი;

MeOH: მეთანოლი;

მკლ: მიკროლიტრი

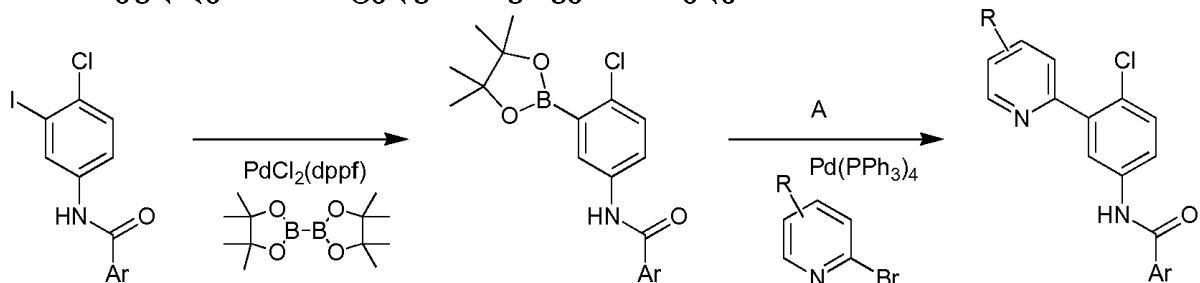
თუ არ არის სპეციალური მითითება, ყველა რეაგენტი მიღებულია კომერციული წყაროდან. რეაქციები ტარდება ღუმელში გამშრალ მინის ჭურჭელში, აზოტის ატმოსფეროში. ჰაერისა და ტენის მიმართ მგრძნობიარე სითხეებისა და ხსნარების გადატანისთვის გამოიყენება შპრიცი ან უჟანგავი ფოლადის კანულა. ორგანული ხსნარების კონცენტრირება ხორციელდება დაბალ წნევაზე (~15 მმ Hg) როტაციული აორთქლებით. თუ არ არის სპეციალური მითითება, გამხსნელების მომწოდებელია კომერციული წყარო. პროდუქტების ქრომატოგრაფიული გასუფთავება ხორციელდება Isco CombiFlash Companion-ის და შესაბამისი არის გამოყენებით. რეაქციის მიმდინარეობის დრო მითითებულია მხოლოდ ილუსტრირების მიზნით. რეაქციის მიმდინარეობაზე დაკვირვებისთვის გამოიყენება თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია (ოშპ) და თხევადი ქრომატოგრაფია – მას სპექტრომეტრია (LC-MS). თხელფენოვანი ქრომატოგრაფია (ოშპ) ტარდება EM Science სილიკაგელის 60 F₂₅₄ ფირფიტებზე (250 მკმ). ქრომატოგრაფიის ვიზუალიზაციისთვის გამოიყენება ფლუორესცენციის შთანთქმა. LC-MS იღებენ Shimadzu 10AD LC საშუალებით Phenomenex სვეტზე (50 x 4.6 მმ, 5 მკმ) 3 მლ/წთ პირობებში. მონიტორინგისთვის გამოიყენება Shimadzu SPD-10A დეტექტორი. მარტივი კვადროპოლური მას სპექტრომეტრია ხორციელდება Applied Biosystems მას სპექტრომეტრით. ბირთვულ მაგნიტური რეზონანსის (ბმრ) სპექტრები გადაღებულია Varian Inova სპექტრომეტრზე, ¹H-თვის 400 მჰც პირობებში, შიდა სტანდარტის სახით ტეტრაჰიდროსილანის (TMS) მიმართ და გამოსახულია მედილიონედ ნაწილებში (მნ). ¹H ბმრ მონაცემები წარმოდგენილია შემდეგნაირად: ქიმიური წანაცვლება (δ, მნ), მულტიპლეტობა (s, სინგლეტი; bs, ფართო სინგლეტი; d, დუბლეტი; t, ტრიპლეტი; q, კვარტეტი; quint, კვინტეტი; sext, სექსტეტი; hept, ჰეპტეტი; m, მულტიპლეტი; bm, ფართო მულტიპლეტი). ყველა საბოლოო პროდუქტის სტრუქტურა და სისუფთავე

დადასტურებულია შემდეგი მეთოდებიდან სულ მცირე ერთი მეთოდის გამოყენებით LC-MS, ბმრ, მზძ.

მაგალითი 1 ზოგადი პროცედურები

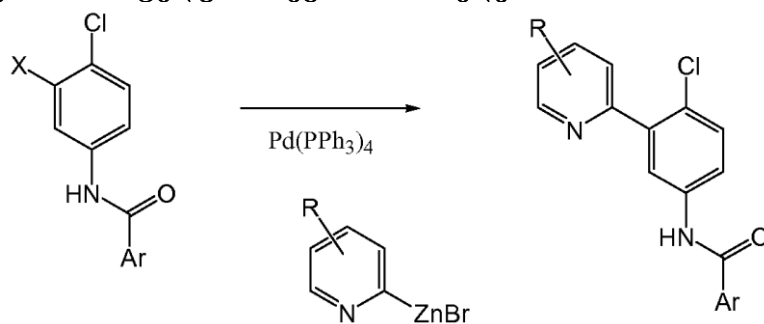
მაგალითების 2 – 51 მიზნობრივ ნაერთებს იღებენ შემდეგი ზოგადი პროცედურების მიხედვით.

A: შეუღლების პროცედურა სუზუკის მიხედვით



კალიუმის კარბონატის 2M წყალხსნარს (5.0 ეკვ.) და 4 : 1 ტოლუოლი : ეთანოლის ნარევის (2.5 მლ) ათავსებენ მიკროტალღებით დასხივებისთვის განკუთვნილ მოწყობილობაში და ამატებენ შესაბამის ბორონატის ეთერს (2.6 ეკვ.), არილ ჰალოგენიდს (0.35 მმოლი, 1.0 ეკვ.) და $\text{Pd(PPh}_3)_4$ -ს (0.04 ეკვ.). ჭურჭელს ხუფავენ და აცხელებენ მიკროტალღებით დასხივების და მორევის პირობებში 160°C-ზე 10 წუთის განმავლობაში. ხსნარს ასხავენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 2M წყალხსნარში (20 მლ), აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით (2 x 20 მლ), აშრობენ (MgSO_4) და აკონცენტრირებენ. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (პირობები მოყვანილია ქვემოთ) და იღებენ მიზნობრივ პროდუქტს.

B: შეუღლების პროცედურა ნეგიშის მიხედვით

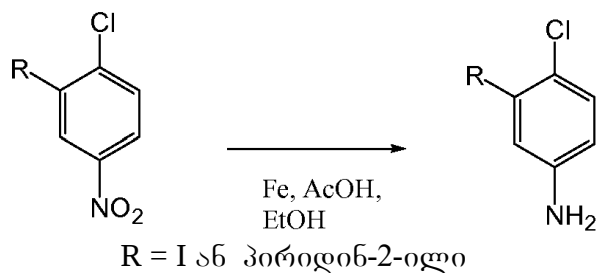


X = I ან Br

R = H, 3-Me, 4-Me, 5-Me, 6-Me

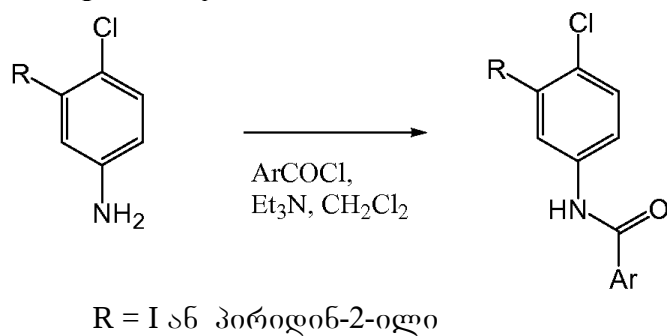
არილ თუთიის ბრომიდს (0.5M ხსნარი THF-ში, 2.5 ეკვ.) ათავსებენ მიკროტალღებით დასხივებისთვის განკუთვნილ გამშრალ ჭურჭელში და ამატებენ შესაბამის არილ ჰალოგენიდს (1.0 ეკვ.) და $\text{Pd(PPh}_3)_4$ -ს (0.04 ეკვ.). ჭურჭელს ხუფავენ და აცხელებენ მიკროტალღებით დასხივებისა და მორევის პირობებში, 140°C-ზე 10 წუთის განმავლობაში. ნედლ სარეაქციო ნარევის აკონცენტრირებენ, ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (პირობები მოყვანილია ქვემოთ) და იღებენ მიზნობრივ პროდუქტს.

C: არილის ნიტრო ჯგუფის აღდგენა რკინის გამოყენებით



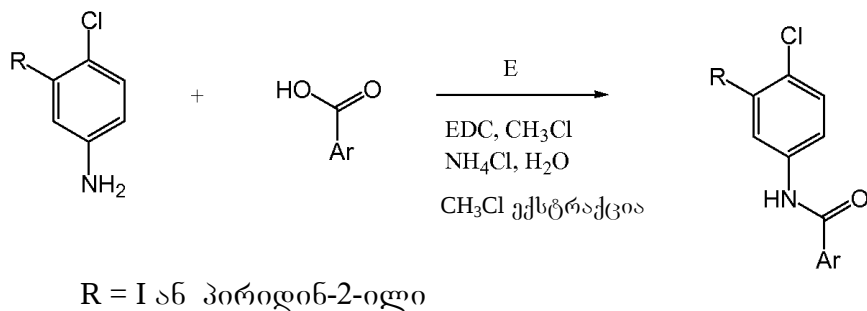
რკინის ფხვნილის (6.0 ეკვ.) ხსნარს AcOH/EtOH-ის ნარევეში (1 : 2, 2M ხსნარი) 60°C-ზე ნელა ამატებენ შესაბამისი ნიტრო არილის (1 მმოლი, 1 ეკვ.) ხსნარს AcOH/EtOH-ის ნარევეში (1 : 1, 0.42 M ხსნარი). ხსნარს ურევენ 70°C-ზე 30-60 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აცივებენ 23°C-მდე, ფილტრავენ ცელიტზე, რეცხავენ ეთილ აცეტატით და აკონცენტრირებენ. ზეთოვან ნაშთს ხსნიან ეთილ აცეტატში (30 მლ), რეცხავენ NaHCO₃-ის ნაჯერი წყალხსნარით (2 x 15 მლ) და წყლით (2 x 10 მლ), აშრობენ (MgSO₄) და აკონცენტრირებენ. ზეთოვან ნაშთს შემდეგ საფეხურზე იყენებენ დამატებითი გასუფთავების გარეშე.

D: ამიდური ბმის ფორმირება



ანილინის (1.0 ეკვ.) და TEA-ს (1.1 - 1.5 ეკვ.) ხსნარს მეთილენ ქლორიდში მითითებულ ტემპერატურაზე ამატებენ მუავას ქლორანჰიდრიდს (1.05 - 1.1 ეკვ.). ხსნარს ურევენ 0.5-3 საათის განმავლობაში, ასხავენ NaHCO₃-ის ნაჯერ წყალხსნარში, ორჯერ აექსტრაჰირებენ მეთილენ ქლორიდით, აშრობენ (MgSO₄) და აკონცენტრირებენ. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (პირობები მოყვანილია ქვემოთ) და იღებენ მიზნობრივ პროდუქტს.

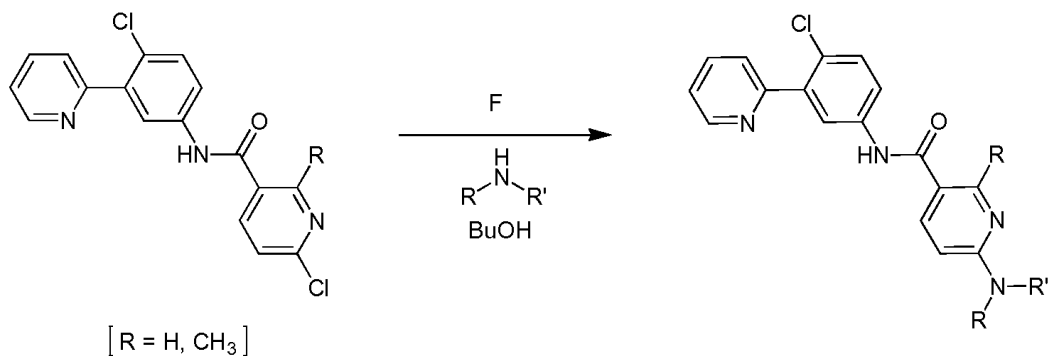
E: EDC ამიდური ბმის ფორმირება



ანილინის (1.0 ეკვ.) და EDC-ის (1.4 ეკვ.) ხსნარს მეთილენ ქლორიდში (0.7 M ხსნარი ანილინში) ამატებენ კარბონმუავას (1.1 ეკვ.). ხსნარს ურევენ 23°C-

ზე 2 საათის განმავლობაში, ასხავენ NH_4Cl -ის ნაჯერი წყალხსნარის და წყლის 1 : 1 ნარევი, ორჯერ აექსტრაჰირებენ მეთილენ ქლორიდით, აშრობენ (MgSO_4) და აკონცენტრირებენ. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (პირობები მოყვანილია ქვემოთ) და იღებენ მიზნობრივ პროდუქტს.

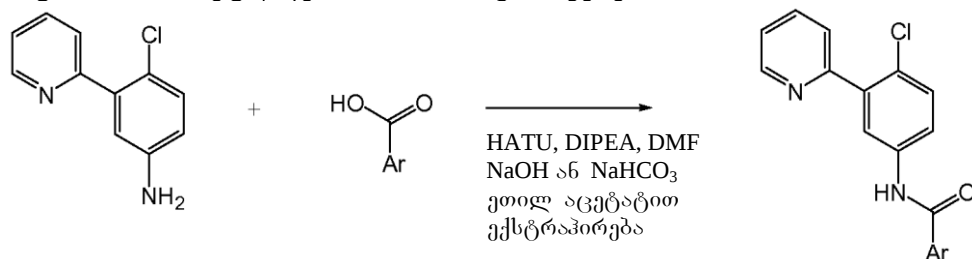
F: ამინების დამატება 2-ქლორპირიდინზე



NHRR' = ეთანოლამინი, ანალინი, ბენზილამინი, 2-მეთილპროპილამინი, N-მეთილპიპერაზინი, მორფოლინი, 2-მორფოლინოეთილამინი

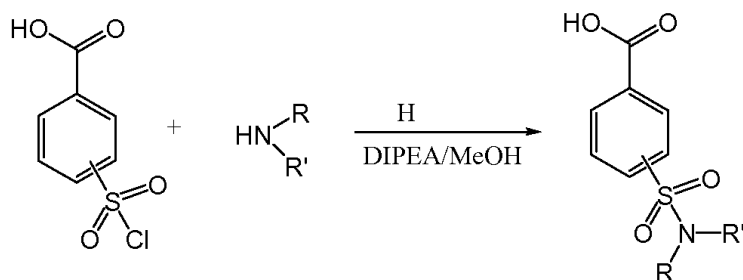
პირველადი ან მეორეული ამინის (5 ეკვ.) ხსნარს BuOH-ში ან BuOH/ეთილენ გლიკოლის ნარევი დასაშუალო ტემპერატურაზე აცხელებენ 170 - 220°C-ზე 20 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევი BuOH აცილებენ ვაკუუმში. ეთილენ გლიკოლის გამოყენების შემთხვევაში, სარეაქციო ნარევი აზავებენ წყლით, პროდუქტს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატში, აშრობენ (MgSO_4) და აკონცენტრირებენ. ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ მიზნობრივ პროდუქტს.

G: ამიური ბმის შეუღლება HATU-ს გამოყენებით



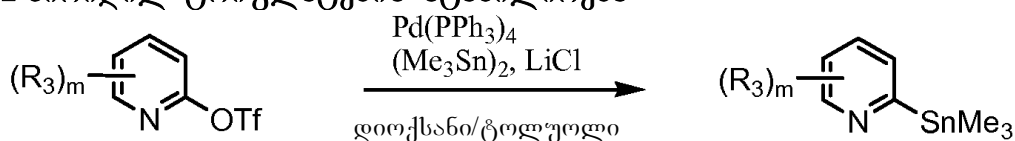
კარბონმჟავას (1.1 ეკვ.), HATU-ს (1.1 ეკვ.) და DIPEA-ს (2 ეკვ.) ნარევი DMF-ში (0.1 - 0.2 M ხსნარი) ამატებენ ანილინს (1.0 ეკვ.). დამის განმავლობაში მორევის შემდეგ, სარეაქციო ნარევი აზავებენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0.1 N ხსნარით ან NaHCO_3 -ის ნაჯერი ხსნარით, აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით და გაერთიანებულ ორგანულ ფენებს რეცხავენ მარილწყლით. ორგანულ ფენას აშრობენ (MgSO_4), აკონცენტრირებენ და ნედლ ნარევი ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე.

H: სულფონამიდ ბენზომჟავების მიღება



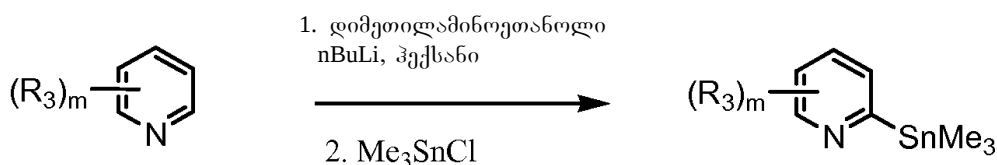
ამინის (1.1 ეკვ.) ხსნარს 10-20%-იანი DIPEA/მეთანოლის ნარევი (1M ხსნარი) 4°C-ზე ამატებენ ქლორსულფონილბენზოჰმჟავას (1.0 ეკვ.). 1 საათის შემდეგ, სარეაქციო ნარევის აკონცენტრირებენ და ნაშთს ასუფთავებენ მბმითი შებრუნებულ ფაზაზე.

I: 2-პირიდინილ ტრიფლატების სტანილირება



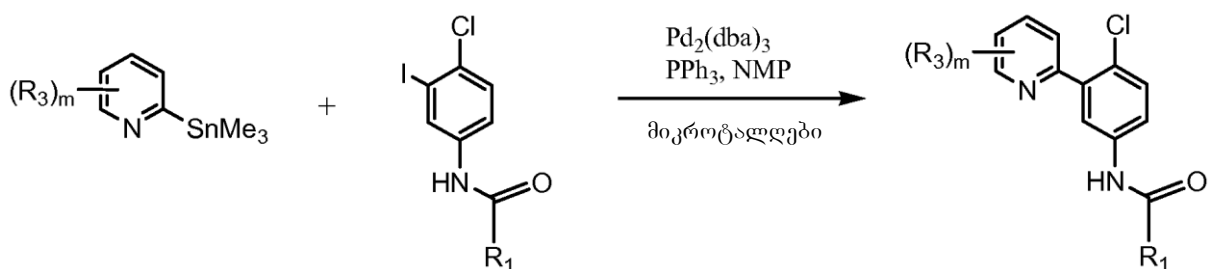
არილტრიფლატის (1 ეკვ.), ბის-ტრიალკილკალას (1.05 ეკვ.) და ლითიუმის ქლორიდის (3 ეკვ.) დეგაზირებულ ხსნარს დიოქსანში ამატებენ ტეტრაკის-ტრიფენილფოსფინპალადიუმის (0.04 ეკვ.) ხსნარს ტოლუოლში (1 მლ). სარეაქციო ნარევის ადუღებენ უკუმაცივრით 2 საათის განმავლობაში, აცივებენ 23°C-მდე, აზავებენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ NH₄OH-ის 10%-იანი წყალხსნარით და მარილწყლით, აშრობენ (MgSO₄) და აკონცენტრირებენ. ნედლ პროდუქტს შემდეგ საფეხურზე იყენებენ დამატებითი გასუფთავების გარეშე.

J: ჩანაცვლებული პირიდინების სტანილირება



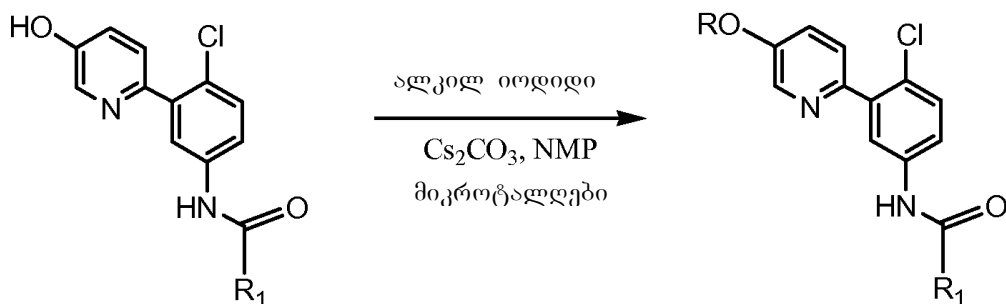
დიმეთილამინოეთანოლის (3 ეკვ.) ხსნარს 3-პეკსანში 0°C-ზე წვეთობით ამატებენ n-ბუტილ ლითიუმს (6 ეკვ., 2.5 M ხსნარი 3-პეკსანში). ხსნარს ურევენ 0°C-ზე 30 წუთის განმავლობაში, შემდეგ წვეთობით ამატებენ ჩანაცვლებულ პირიდინს (1 ეკვ.). ხსნარს ურევენ 0°C-ზე დამატებითი 1 საათის განმავლობაში, შემდეგ აცივებენ -78°C-მდე. სარეაქციო ნარევის წვეთობით ამატებენ ტრიალკილკალას ხსნარს 3-პეკსანში. ხსნარს ურევენ -78°C-ზე 30 წუთის განმავლობაში, ათბობენ 0°C-მდე, რეაქციას ახშობენ წყლით, ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთერით, აშრობენ (MgSO₄) და აკონცენტრირებენ.

K: შეუღლება სტილის მიხედვით



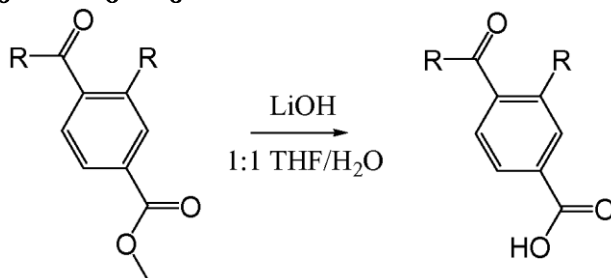
არილიოდიდის (1 ეკვ.), არილსტანანის (2 ეკვ.), და ტრიფენილფოსფინის (0.16 ეკვ.) დეგაზირებულ ხსნარს NMP-ში ამატებენ პალადიუმის კატალიზატორს (0.02 ეკვ.). სარეაქციო ნარევს აცხელებენ მიკროტალღებით დასხივების პირობებში 130°C-ზე, 15 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აზავენ ეთილაცეტატით, რეცხავენ NH₄OH-ის 10%-იანი წყალხსნარით და მარილწყლით, აშრობენ (MgSO₄), აკონცენტრირებენ და ნაშთს ასუფთავენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე.

L: ალკილეთერების სინთეზი



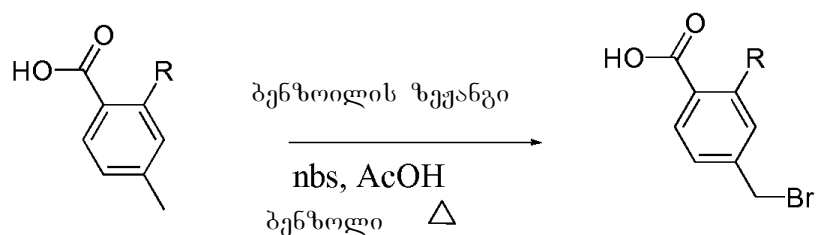
ჰიდროქსიპირიდინის (1 ეკვ.), ალკილიოდიდის (ჭარბი რაოდენობა) და ცეზიუმის კარბონატის ხსნარს NMP-ში აცხელებენ მიკროტალღებით დასხივების პირობებში 100°C-ზე, 10 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აზავენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ NH₄OH-ის 10%-იანი წყალხსნარით და მარილწყლით, აშრობენ (MgSO₄), აკონცენტრირებენ და ნაშთს ასუფთავენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე.

M: მეთილის ეთერის შესაპვნა



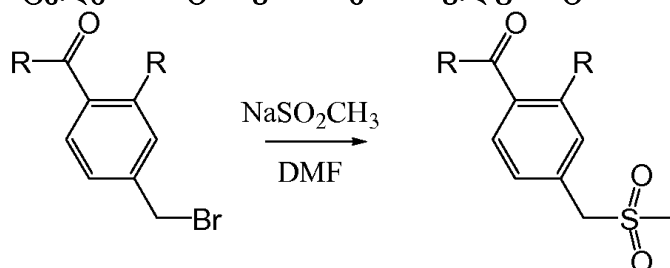
ახორციელებენ მეთილის რთული ეთერის (1 ეკვ.) და LiOH-ის (2 ეკვ.) ხსნარის ჰიდროლიზს THF/წყლის 50/50 ნარევში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს THF-ს აციელებენ ვაკუუმში აორთქლებით და ხსნარს ამუავენ pH 2-მდე HCl-ის დამატებით. წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, აშრობენ და იღებენ სუფთა მჟავას.

N: ბრომირება თავისუფალი მჟავას თანდასწრებით



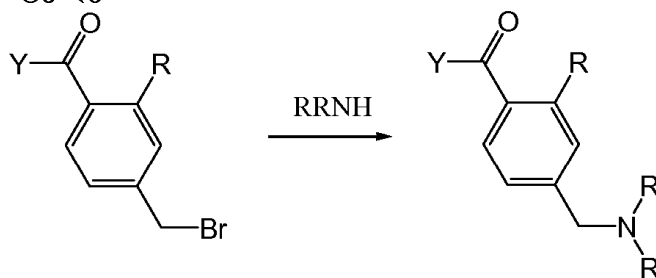
პარამეთილბენზომუჟას (1 ეკვ.), ბენზოიდის ზეჟანგის (0.1 ეკვ.) და N-ბრომსუკცინიმიდის (0.9 ეკვ.) ნარევს AcOH-ის 5%-იან ხსნარში ბენზოლში აცხელებენ მიკროტალღებით დასხივების პირობებში 120°C-ზე, 5-15 წუთის განმავლობაში. პროდუქტს აცალკევებენ საწყისი ნაერთისგან და დი-ბრომ პროდუქტებისგან ISCO ფლეშ-ქრომატოგრაფიით, ეთილ აცეტატის (1% AcOH-ით) და ჰექსანის შემცველი გამხსნელის სისტემის გამოყენებით.

O: ბრომის ჩანაცვლება ნატრიუმის მეთანსულფინატით



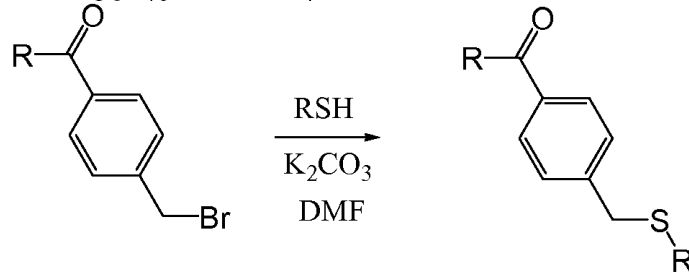
ბრომის შემცველ საწყის ნაერთს (1 ეკვ.) ამატებენ ნატრიუმის მეთანსულფინატის (2 ეკვ.) ხსნარს DMF-ში და აცხელებენ მიკროტალღებით დასხივების პირობებში 120°C-ზე, 5 წუთის განმავლობაში. ალტერნატიულად, სარეაქციო ნარევს ზეთიან აბაზანაზე აცხელებენ 60°C-ზე რამდენიმე საათის განმავლობაში, რეაქციის დასრულებამდე. სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ ვაკუუმში და ნაშთს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით და წყლით. ორგანულ ფენას აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ ვაკუუმში და იღებენ მიზნობრივ მეთილსულფონს.

P: ბრომის ჩანაცვლება ამინით



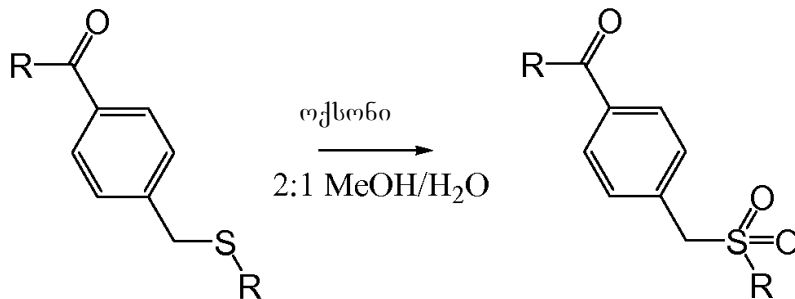
ბრომის შემცველ საწყის ნაერთს (1 ეკვ.) ამატებენ შესაბამისი ამინის (3 ეკვ.) ხსნარს DMSO-ში ან BuOH-ში და ურევვენ ოთახის ტემპერატურაზე რეაქციის დასრულებამდე. ნუკლეოფილური ამინების ან ანილინების რაოდენობის შემცირებისთვის, რეაქციას აჩქარებენ გაცხელებით მიკროტალღებით დასხივების პირობებში, 150-170°C-ზე 15 წუთის განმავლობაში. ნედლ პროდუქტს აკონცენტრირებენ მშრალ ნაშთამდე, ნაშთს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით და ნაჯერი ბიკარბონატით, თუ რეაქციის შედეგად მიიღება შუალედური ნაერთი ან ასუფთავებენ მბმ-ით, თუ რეაქციის შედეგად მიიღება საბოლოო პროდუქტი.

Q: ჰალოგენის ჩანაცვლება თიოლით



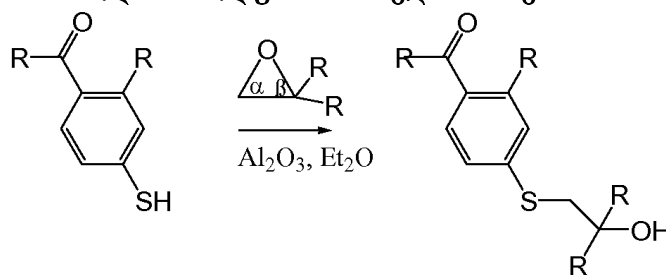
პარამეთილბრომ ბენზოატს (1 ეკვ.) ამუშავებენ კალიუმის (ან ცეზიუმის) კარბონატის (1.5 ეკვ.) და შესაბამისი თიოლის წარმოებულის (1,1 ეკვ.) ნარევით DMF-ში (ან CH₃CN-ში) და ურევან ღამის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. სარეაქციო ნარევეს DMF-ს აცილებენ ვაკუუმში აორთქლებით და ნაშთს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით და წყლით. ორგანულ ფენას აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ თიოლს ან ფუნქციონალიზებულ თიოლურ ნაერთს.

R: ოქსონით დაჟანგვა



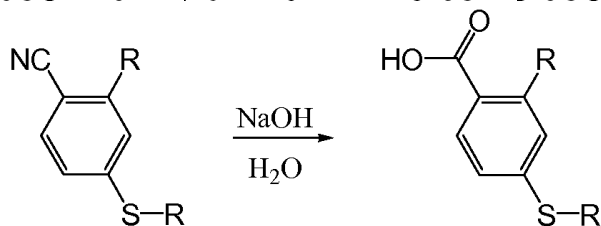
ფუნქციონალიზებულ თიოლს (1 ეკვ.) ხსნიან MeOH-ში, იმავდროულად ოქსონს (2 ეკვ.) ცალკე ხსნიან წყლის ნახევარ რაოდენობაში. ოქსონის მთლიანად გახსნის შემდეგ, ხსნარს ამატებენ თიოლის ხსნარს MeOH-ში და ურევან რეაქციის დასრულებამდე. სარეაქციო ნარევეს MeOH-ს აცილებენ ვაკუუმში აორთქლებით და დარჩენილ წყალს ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ორგანულ ფენას აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, აკონცენტრირებენ და იღებენ სულფონს.

S: ეპოქსიდების თიოლიზი ალუმინის ზედაპირზე



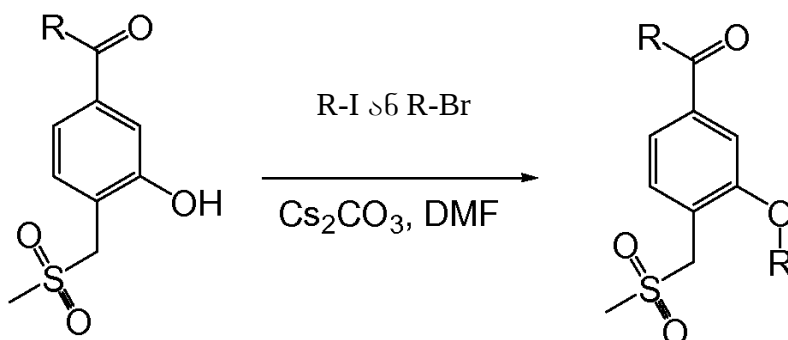
ეპოქსიდების (1.0 ეკვ.), თიოფენოლის (1.5 ეკვ.) და ნეიტრალური ალუმინის ოქსიდის (~70 ეკვ.) ნარევეს ღიეთილ ეთერში ურევან 3 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე, მუშა ანალიზით მონიტორინგის პირობებში. სარეაქციო ნარევეს ფილტრავენ ცელიტზე, რეცხავენ ეთილ აცეტატით და აკონცენტრირებენ. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-40% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ β-ჰიდროქსისულფიდურ პროდუქტს.

T: ნიტრილის ჯგუფის გარდაქმნა კარბონმჟავურ ჯგუფად



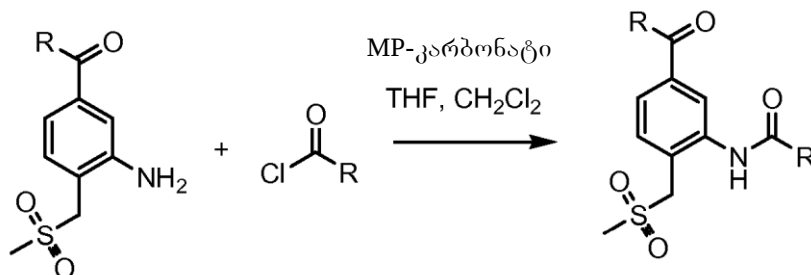
ბენზონიტრილის (1.0 ეკვ.) და ნატრიუმის ჰიდროქსიდის (2.0 ეკვ.) ხსნარს H_2O -ში აცხელებენ $120^{\circ}C$ -მდე 2 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევის აცილებენ ოთახის ტემპერატურამდე და ამჟავებენ pH 2-მდე HCl-ის დამატებით. წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ და იღებენ სუფთა მჟავა პროდუქტს.

U. ფენოლების ალკილირება

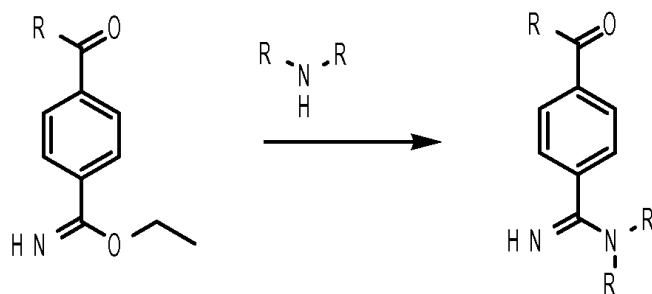


ფენოლს ხსნიან DMF-ში (1.0 მლ), ამატებენ ცეზიუმის კარბონატს (1.0 ეკვ.) და ან ალკილ ბრომიდს ან ალკილ იოდიდს (1.0 - 2.0 ეკვ.) და სარეაქციო ნარევის ურევს ოთახის ტემპერატურაზე 18 საათის განმავლობაში ან $50^{\circ}C$ -ზე 1 - 24 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ წყლით და ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ორგანულ ექსტრაქტებს რეცხავენ წყლით, მარილწყლით, აშრობენ $MgSO_4$ -ზე, აორთქლებენ და მიღებულ ნედლ ზეთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე.

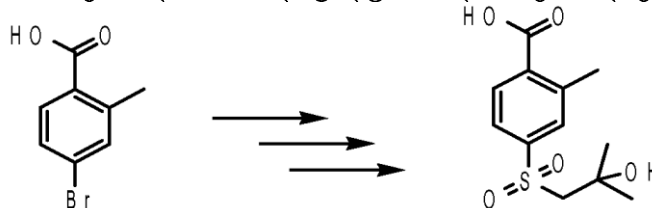
V. ამიდური ბმის ფორმირება მჟავას ქლორანჰიდრიდის და ანილინის გამოყენებით



ანილინს ხსნიან THF-ის (1.5 მლ) და დიქლორმეთანის (1.5 მლ)ნარევში, ამატებენ MP-კარბონატს (1.5 ეკვ.) და მჟავას ქლორანჰიდრიდს (1.1 ეკვ.) და ხსნარს ურევს ოთახის ტემპერატურაზე 18 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევის აზავებენ მეთანოლით და დიქლორმეთანით და MP-კარბონატს აცილებენ ფილტრაციით. დედა-ხსნარს აორთქლებენ და წარმოქმნილ ნალექს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე.

W. ამილინის ფორმირება იმიდატიდან

ახლად მიღებული იმიდატის ხსნარს მეთანოლში ოთახის ტემპერატურაზე 18 საათის განმავლობაში ამუშავებენ პირველადი ან მეორეული ამინით (1.5 ეკვ.). სარეაქციო ნარევეს მეთანოლს აცილებენ როტორულ ამოვრთქლებელზე და ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე.

X. 4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზომჟავა

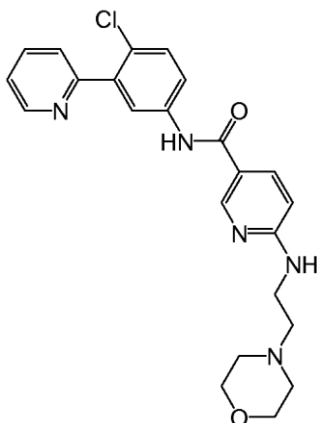
საფეხური 1. მეთილ 4-ბრომ-2-მეთილბენზოატის მიღება – ერთ-ლიტრიან სამყელა კოლბაში, რომელიც აღჭურვილია მექანიკური სარეველით, უკუმაცივრით, შიდა ტემპერატურის მზომი ზონდით და აზოტის გამტარი მილით, ათავსებენ 4-ბრომ-2-მეთილბენზომჟავას (50.35 გ, 1 ეკვ., Hongda) და მეთანოლს (350 მლ). სარეაქციო ნარევეს აცივებენ 0°C-მდე, ნელა ამატებენ აცეტილ ქლორიდს (27.6 გ, 1 ეკვ.), სარეაქციო ტემპერატურის 30°C-მდე შენარჩუნების პირობებში. სარეაქციო ნარევეს აღუდებენ უკუმაცივრით 16 საათის განმავლობაში, სანამ LC ანალიზის მიხედვით საწყისი ნაერთი მთლიანად არ შევა რეაქციაში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევეს აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე და აკონცენტრირებენ როტორულ ამოვრთქლებელზე ზეთის მიღებამდე. შემდეგ ზეთს აზავებენ დიქლორმეთანით (100 მლ) და რეცხავენ ნატრიუმის ბიკარბონატის ნაჯერი ხსნარით (100 მლ). ორგანულ ფენას აკონცენტრირებენ როტორულ ამოვრთქლებელზე და იღებენ მეთილ 4-ბრომ-2-მეთილბენზოატს (51.22 გ, 95.5 %) ყვითელი ფერის ზეთის სახით.

საფეხური 2. 4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილთიო)-2-მეთილბენზომჟავა - 12-ლიტრიან სამყელა მრგვალი კოლბაში, რომელიც აღჭურვილია მექანიკური სარეველით, უკუმაცივრით, შიდა ტემპერატურის მზომი ზონდით და აზოტის გამტარი მილით, ათავსებენ მეთილ 4-ბრომ-2-მეთილბენზოატს (500 გ), ტოლუოლს (4,000 მლ), 2-ეთილჰექსილ 3-მერკაპტოპროპანოატს (715 გ) და დიიზოპროპილეთილამინს (564 გ). რეაქტორის შიგთავსს 3-ჯერ უქვემდებარებენ ვაკუუმი/აზოტით შევსების ციკლს. შემდეგ რეაქტორში ათავსებენ $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ -ს (59.97 გ), და Xantphos-ს (63.15 გ) და კიდევ ერთხელ ახორციელებენ ვაკუუმი/აზოტით შევსების ციკლს. შემდეგ რეაქტორის შიგთავსს აცხელებენ 95-100°C-მდე 16 საათის განმავლობაში, სანამ LC ანალიზის მიხედვით საწყისი ნაერთი მთლიანად არ შევა რეაქციაში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, რეაქტორის შიგთავსს აცივებენ 45°C-მდე. შემდეგ რეაქტორში ათავსებენ ფლორიზილს (1000 გ) და სარეაქციო ნარევეს

ურევინ 50°C-ზე 2 საათის განმავლობაში, სანამ LC ანალიზის მიხედვით შუალედური ნაერთი მთლიანად არ შევა რეაქციაში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, რეაქტორის შიგთავსს აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე და ფილტრავენ ცელიტის ბალიშზე. ფილტრზე დარჩენილ მასას რეცხავენ ეთილ აცეტატით (4000 მლ) და ფილტრატს აკონცენტრირებენ როტორულ ამორთქლებელზე ზეთის მიღებამდე. შემდეგ ზეთს მეთანოლში (9000 მლ) ამატებენ ნატრიუმის მეთოქსიდს (327 გ). (ეგზოთერმული რეაქცია, $\Delta T \sim 10^\circ\text{C}$). შემდეგ, რეაქტორის შიგთავსს აცხელებენ 50°C-მდე 1 საათის განმავლობაში, სანამ LC ანალიზის მიხედვით შუალედური ნაერთი მთლიანად არ შევა რეაქციაში. რეაქტორში ამატებენ 2,2-დიმეთილოქსირანს (236 გ), (ეგზოთერმული რეაქცია, $\Delta T \sim 10^\circ\text{C}$) და აგრძელებენ სარეაქციო ნარევის გაცხელებას 50°C-ზე 1 საათის განმავლობაში, სანამ LC ანალიზის მიხედვით შუალედური ნაერთი მთლიანად არ შევა რეაქციაში. სარეაქციო ნარევს ამატებენ წყალს (500 მლ) და ლითიუმის ჰიდროქსიდის მონოჰიდრატს (91 გ) და აცხელებენ 60°C-მდე 12 საათის განმავლობაში, სანამ LC ანალიზის მიხედვით შუალედური ნაერთი მთლიანად არ შევა რეაქციაში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, რეაქტორის შიგთავსს აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე, აკონცენტრირებენ როტორულ ამორთქლებელზე, მიღებულ ზეთს აზავენ წყლით (18 ლ), აექსტრაჰირებენ დიქლორმეთანით (2 x 4 ლ), წყლიან ფრაქციას რეცხავენ პეტანით (2 x 4 ლ), ფრაქციას ამუავენ კონცენტრირებული HCl-ის დამატებით (სარეაქციო ტემპერატურის არა უმეტეს 35°C შენარჩუნებით) და აექსტრაჰირებენ დიქლორმეთანით (2 x 16 ლ). თითოეულ ორგანულ ფრაქციას რეცხავენ წყლით (1 x 8 ლ), აკონცენტრირებენ მშრალ ნაშთამდე და იღებენ 4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილთიო)-2-მეთილბენზომჟავას (472 გ, 90% გამოსავლიანობა) ყვითელი ფერის ნალექის სახით.

საფეხური 3. 4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზომჟავას სინთეზი - 2000 მლ-იან რეაქტორში, რომელიც აღჭურვილია მექანიკური სარეველით, შიდა ტემპერატურის მზომი ზონდით და აზოტის გამტარი მილით, ათავსებენ 4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილთიო)-2-მეთილბენზომჟავას (52 გ), მეთანოლს (370 მლ), წყალს (370 მლ) და ოქსონს (146 გ). (მცირედ ეგზოთერმული, $\Delta T \sim 15^\circ\text{C}$) და ურევინ ოთახის ტემპერატურაზე 18 საათის განმავლობაში, სანამ LC ანალიზის მიხედვით საწყისი ნაერთი სრულად არ არის შესული რეაქციაში. სარეაქციო ნარევს მეთანოლს აცივებენ როტორულ ამორთქლებელზე და ნაშთს ხსნიან ნატრიუმის ბიკარბონატის 5%-იან ხსნარში (3 ლ), ამატებენ ეთილ აცეტატს (2 ლ) და ამუავენ pH 1-მდე კონცენტრირებული HCl-ის დამატებით. ორგანულ ფენას აკონცენტრირებენ როტორულ ამორთქლებელზე მშრალ ნაშთამდე და იღებენ 4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზომჟავას (52 გ, 88 % გამოსავლიანობა, 96.47 area % LC-ით) თეთრი ფერის ნალექის სახით.

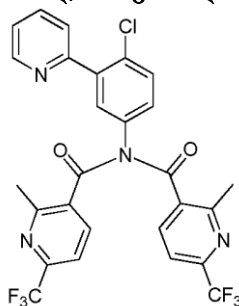
მაგალითი 2 6-(2-მორფოლინოეთილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდი



პროცედურას F ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და 2-მორფოლინოეთილამინის ხსნარის ბუტანოლში (0.5 მლ) გამოყენებით. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 6-(2-მორფოლინოეთილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. MS (Q1) 438.3 (M)⁺.

მაგალითი 3

N,N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-ბის[6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3]-კარბოქსამიდი



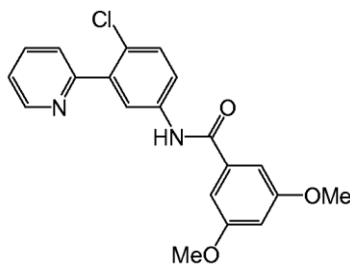
პროცედურას B ახორციელებენ 2-პირიდინოეთილის ბრომიდის (4 მლ, 2.0 მმოლი, 0.5 M ხსნარი THF-ში) და 3-ბრომ-4-ქლორ-ნიტრობენზოლის (236 მგ, 1.0 მმოლი) გამოყენებით. პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (10% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ 2-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)პირიდინის ღია ყვითელი ფერის ნალექის სახით.

პროცედურას C ახორციელებენ 2-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)პირიდინის (122 მგ, 0.52 მმოლი) გამოყენებით და იღებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის ღია ყვითელი ფერის ნალექის სახით, რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ დამატებითი გასუფთავების გარეშე.

პროცედურას D ახორციელებენ საწყისად 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (40 მგ, 0.2 მმოლი) გამოყენებით. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ სილიკაგელზე ქრომატოგრაფიით (15-60% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N,N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-ბის[6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3]-კარბოქსამიდს ზეთოვანი ნაშთის სახით: 0.42 (35% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); ¹H ბმრ (CDCl₃, 400 მჰც) δ 8.72 (m, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 2.78 (s, 6H); MS (Q1) 579 (M)⁺.

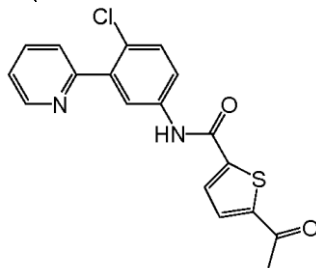
მაგალითი 4

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-3-ილ)ფენილ)-3,5-დიმეთოქსიბენზამიდი



პროცედურაში D აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (40 მგ, 0.2 მმოლი) ურთიერთქმედებას 3,5-დიმეთოქსიბენზოილ ქლორიდთან (43 მგ, 0.216 მმოლი) 23°C-ზე 2 საათის განმავლობაში. ნედლ ნაშთს ასუფთავებენ კრისტალიზაციით (CH₂Cl₂/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-3-ილ)ფენილ)-3,5-დიმეთოქსიბენზამიდს მოთეთრო ფერის ნალექის სახით: 0% R_f = 0.30 (15% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); ¹H ბმრ (CDCl₃, 400 მჰც) δ 8.72 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.74 (dd, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (m, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.62 (t, 1H), 3.82 (s, 6H); MS (Q1) 369 (M)⁺.

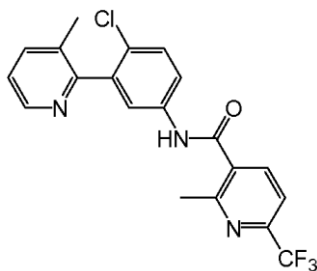
მაგალითი 5 5-აცეტილ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)თიოფენ-2-კარბოქსამიდი



პროცედურაში E აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-იოდანილინის (2.5 გ, 9.88 მმოლი) ურთიერთქმედებას 5-აცეტილთიოფენ-2-კარბონმჟავასთან (1.85 გ, 10.8 მმოლი) 23°C-ზე, 2 საათის განმავლობაში. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (20-100% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ 5-აცეტილ-N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)თიოფენ-2-კარბოქსამიდს ყვითელი ფერის ნალექის სახით.

პროცედურაში B აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 5-აცეტილ-N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)თიოფენ-2-კარბოქსამიდის (202 მგ, 0.5 მმოლი) ურთიერთქმედებას 2-პირიდინილთეთილბრომიდთან (2.5 მლ, 1.25 მმოლი, 0.5M ხსნარი THF-ში). მიღებულ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (10-100% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ 5-აცეტილ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ) თიოფენ-2-კარბოქსამიდს ყვითელი ფერის ნალექის სახით: 0% R_f = 0.19 (50% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); ¹H ბმრ (CDCl₃, 400 მჰც) δ 8.96 (bs, 1H), 8.67 (d, 1H), 7.79 (dt, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.61 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.32 (m, 1H), 2.58 (s, 3H); MS (Q1) 357.0 (M)⁺.

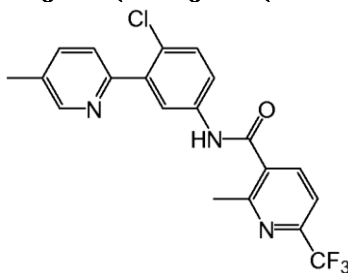
მაგალითი 6 N-(4-ქლორ-3-(3-მეთილპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდი



პროცედურაში B აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდიინ-3-კარბოქსამიდის (142 მგ, 0.32 მმოლი) ურთიერთქმედებას 6-მეთილ-2-პირიდილთუთიის ბრომიდთან (1.75 მლ, 0.5M ხსნარი THF-ში). პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (5-100% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(3-მეთილპირიდიინ-2-ილ)ფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდიინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: 0.23 (30% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); ^1H ბმრ (CDCl_3 , 400 მჰც) δ 8.81 (bs, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.67 (m, 3H), 7.53 (t, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 2.71 (s, 3H), 2.43 (s, 3H); MS (Q1) 406.1 (M) $^+$.

მაგალითი 7

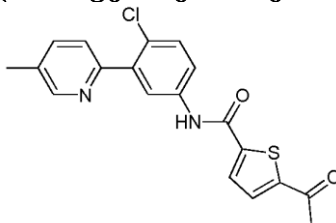
N-(4-ქლორ-3-(5-მეთილპირიდიინ-2-ილ)ფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდიინ-3-კარბოქსამიდი



პროცედურაში B აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდიინ-3-კარბოქსამიდის (150 მგ, 0.34 მმოლი) ურთიერთქმედებას 4-მეთილ-2-პირიდილთუთიის ბრომიდთან (1.7 მლ, 0.5M ხსნარი THF-ში). პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (5-75% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(5-მეთილპირიდიინ-2-ილ)ფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდიინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: 0.23 (35% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); ^1H ბმრ (CDCl_3 , 400 მჰც) δ 10.62 (bs, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.18 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.38 (s, 3H); MS (Q1) 406.3 (M) $^+$.

მაგალითი 8

5-აცეტილ-N-(4-ქლორ-3-(5-მეთილპირიდიინ-2-ილ)ფენილ)თიოფენ-2-კარბოქსამიდი

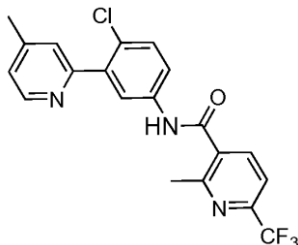


პროცედურაში B აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 5-აცეტილ- (4-ქლორ-3-იოდფენილ)თიოფენ-2-კარბოქსამიდის (203 მგ, 0.5 მმოლი) ურთიერთქმედებას 4-მეთილ-2-პირიდილთუთიის ბრომიდთან (2.5 მლ, 1.25 მმოლი, 0.5 M ხსნარი THF-ში). პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (30-100% ეთილ

აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ 5-აცეტილ-N-(4-ქლორ-3-(5-მეთილპირიდინ-2-ილ)ფენილ)თიოფენ-2-კარბოქსამიდს ყვითელი ფერის ნალექის სახით: $R_f = 0.25$ (50% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); ^1H ბმრ (CDCl_3 , 400 მჰც) δ 9.52 (bs, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.60 (m, 4H), 7.39 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.42 (s, 3H); MS (Q1) 371 (M) $^+$.

მაგალითი 9

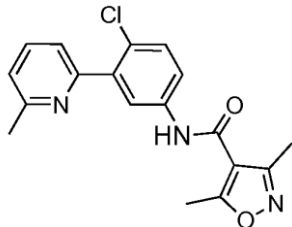
N-(4-ქლორ-3-(4-მეთილპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდი



პროცედურაში B აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდის (440 მგ, 1.0 მმოლი) ურთიერთქმედებას 4-მეთილ-2-პირიდინილთუთიის ბრომიდთან (5 მლ 0.5M ხსნარი THF-ში). ნედლ ნაშთს ასუფთავებენ სილიკაგელზე ქრომატოგრაფიით (5-100% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(4-მეთილპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: $R_f = 0.43$ (35% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); ^1H ბმრ (CDCl_3 , 400 მჰც) δ 10.39 (bs, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 406.1 (M) $^+$.

მაგალითი 10

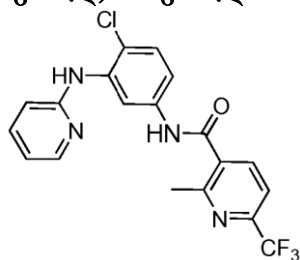
N-(4-ქლორ-3-(6-მეთილპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3,5-დიმეთილიზოქსაზოლ-4-კარბოქსამიდი



პროცედურაში E აღწერილის მიხედვით, 23°C-ზე ღამის განმავლობაში ახორციელებენ 4-ქლორ-3-იოდანლინის (1.01 გ, 4 მმოლი) ურთიერთქმედებას 3,5-დიმეთილ-4-იზოქსაზოლკარბონმეჟავასთან (0.565 გ, 4 მმოლი), EDC-თან (1.32 გ, 6.8 მმოლი), TEA-თან (0.5 მლ) და DMAP-თან (50 მგ, 0.4 მმოლი). ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-15% ეთილ აცეტატი/ CH_2Cl_2) და იღებენ 3,5-დიმეთილ-N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)იზოქსაზოლ-4-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით.

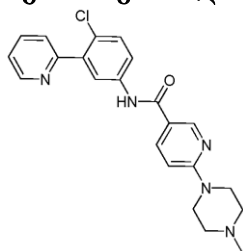
პროცედურაში B აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3,5-დიმეთილ-N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)იზოქსაზოლ-4-კარბოქსამიდის (190 მგ, 0.5 მმოლი) ურთიერთქმედებას 3-მეთილ-2-პირიდინილთუთიის ბრომიდთან (2.5 მლ 0.5 M ხსნარი THF-ში). ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (5-100% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(6-მეთილპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3,5-დიმეთილიზოქსაზოლ-4-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: $R_f = 0.43$ (50% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); ^1H ბმრ (CDCl_3 , 400 მჰც) δ 8.52 (bs, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.48 (m, 3H), 2.70 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); MS (Q1) 342.3 (M) $^+$.

მაგალითი 11

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილამინო)ფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდი

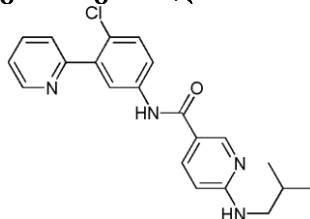
N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდის (220 მგ, 0.5 მმოლი), 2-ამინოპირიდინის (40 მგ, 0.42 მმოლი), კალიუმის *t*-ბუტოქსიდის (66 მგ, 0.59 მმოლი), Pd₂(dba)₃-ის (20 მგ, 0.21 მმოლი), dppf-ის (24 მგ, 0.042 მმოლი) ხსნარს ტოლუოლში (2.1 მლ) აცხელებენ 100°C-ზე 1.5 დღის განმავლობაში. ხსნარს აცივებენ 23°C-მდე, აზავენ ეთერით, ფილტრავენ ცელიტზე, რეცხავენ ეთილ აცეტატით და აკონცენტრირებენ. ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილამინო)ფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: ¹H ბმრ (CDCl₃, 400 მჰც) δ 11.53 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.85 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.91 (t, 1H), 6.88 (d, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 407.0 (M)⁺.

მაგალითი 12

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდი

პროცედურას F ახორციელებენ საწყისად N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და N-მეთილპიპერაზინის ხსნარის ბუტანოლში (0.5 მლ) გამოყენებით. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. MS (Q1) 408.4 (M)⁺.

მაგალითი 13

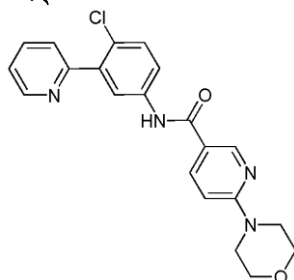
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(იზობუტილამინო)პირიდინ-3-კარბოქსამიდი

პროცედურას F ახორციელებენ საწყისად N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და 2-მეთილპროპილამინის ხსნარის ბუტანოლში (0.5 მლ) გამოყენებით. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-

(იზობუტილამინო)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. MS (Q1) 381.1 (M)⁺.

მაგალითი 14

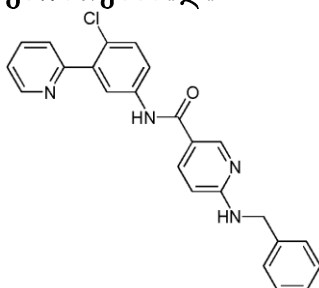
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-მორფოლინოპირიდინ-3-კარბოქსამიდი



პროცედურას F ახორციელებენ საწყისად N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და მორფოლინის ბუტანოლში (0.5 მლ) გამოყენებით. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-მორფოლინოპირიდინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. MS (Q1) 401.3 (M)⁺.

მაგალითი 15

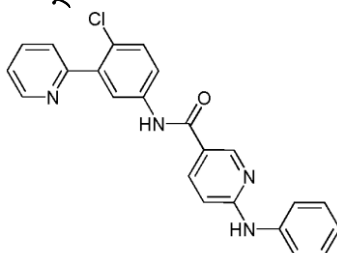
6-(ბენზილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდი



პროცედურას F ახორციელებენ საწყისად N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და ბენზილამინის გამოყენებით ბუტანოლში (0.5 მლ). ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 6-(ბენზილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. MS (Q1) 415.1 (M)⁺.

მაგალითი 16

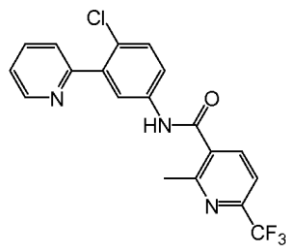
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(ფენილამინო)პირიდინ-3-კარბოქსამიდი



პროცედურას F ახორციელებენ საწყისად N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და ანალინის გამოყენებით ბუტანოლში (0.5 მლ). ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(ფენილამინო)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. MS (Q1) 401.0 (M)⁺.

მაგალითი 17

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდი



პროცედურას C ახორციელებენ საწყისად 1-ქლორ-2-იოდ-4-ნიტრობენზოლის (283 მგ, 1 მმოლი) გამოყენებით და იღებენ 4-ქლორ-3-იოდანილინს, რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ დამატებითი გასუფთავების გარეშე.

პროცედურას D ახორციელებენ საწყისად 4-ქლორ-3-იოდანილინის (225 მგ, 0.889 მმოლი) და 6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბონილ ქლორიდის (237 მგ, 0.93 მმოლი, 1.05 ეკვ.) გამოყენებით 0°C-ზე 30 წუთის განმავლობაში. ნედლ ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (2-50% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით.

პროცედურაში B აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდის (88 მგ, 0.2 მმოლი) ურთიერთქმედებას 2-პირიდილთუთიის ბრომიდთან (1 მლ, 0.5 მმოლი, 0.5M ხსნარი THF-ში). პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (10-80% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდს ყვითელი ფერის ნალექის სახით: 07მმ $R_f = 0.28$ (35% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); ^1H ბმრ (CDCl_3 , 400 მჰც) δ 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M^+).

აღტერნატიულ სინთეზს ახორციელებენ შემდეგნაირად. 3 ლიტრიან 3-ყელა კოლბაში, რომელიც აღჭურვილია მექანიკური სარეველით, მოთავსებულ 75გ (435 მმოლი) 2-ქლორ-5-ნიტროანილინის ხსნარს წყალში (600 მლ) და კონცენტრირებულ გოგირდმჟავაში (60 მლ) აცივებენ 0°C-მდე და ნელა ამატებენ ნატრიუმის ნიტრიტის (34.2 გ, 496 მმოლი) ხსნარს წყალში (130 მლ). ნარევს ურევენ $\frac{1}{2}$ საათის განმავლობაში და შემდეგ წვეთობით $\frac{1}{2}$ საათის განმავლობაში ამატებენ კალიუმის იოდიდის (130 გ, 783 მმოლი) ხსნარს წყალში (520 მლ), არა უმეტეს 15°C ტემპერატურაზე. ხსნარს ურევენ 2 საათის განმავლობაში, შემდეგ აექსტრაჰირებენ EtOAc-ით (3 x 500 მლ). გაერთიანებულ ორგანულ ექსტრაქტებს რეცხავენ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ -ის ნაჯერი ხსნარით (2x 500 მლ), აშრობენ (Na_2SO_4) და აკონცენტრირებენ. ნედლ იოდიდს ხსნიან ცხელ iPrOH-ში (500 მლ) და ამატებენ ჰექსანს (200 მლ). სარეაქციო ნარევს მორევის პირობებში აცივებენ, პროდუქტს აგროვებენ ვაკუუმ-ფილტრაციით, შემდეგ ურევენ 0°C-ზე 2 საათის განმავლობაში და იღებენ 90 გ (318 მმოლი, 73%) 2-ქლორ-5-ნიტრო-იოდბენზოლს ღია მოყავისფრო-ნარინჯისფერი კრისტალური ნალექის სახით.

დუმელში გამშრალ კოლბაში 2-ქლორ-5-ნიტრო-იოდბენზოლს (5გ, 17.6 მმოლი) ხსნიან 5 მლ DMA-ში და ამატებენ 2-პირიდილთუთიაბრომიდის 0.5M ხსნარს (53 მლ, 26.5 მმოლი, 0.5 M ხსნარი THF-ში). ახორციელებენ ხსნარის

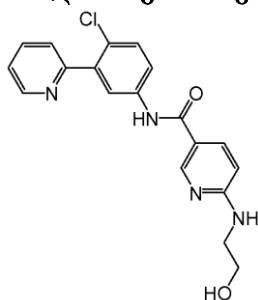
დეგაზაციას N_2 -ის $\frac{1}{2}$ საათის განმავლობაში ხსნარში გატარებით, ამატებენ PPh_3 -ს (0.185 გ, 0.7 მმოლი) და $Pd(PPh_3)_4$ -ს (0.825 გ, 0.7 მმოლი), რეცხავენ რამდენიმე მლ THF-ით, ახორციელებენ ხსნარის დეგაზაციას დამატებითი 10 წუთის განმავლობაში და შემდეგ სარეაქციო ნარევს აცხელებენ $60^\circ C$ -მდე N_2 -ის ატმოსფეროში. ოვმ ანალიზის მიხედვით, რეაქცია დასრულებულია 8 საათის განმავლობაში, სარეაქციო ნარევს აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე და ასხავენ EtOAc/2.5N NaOH-ის 1 : 1 ნარევში (500 მლ). მიღებულ ხსნარს ურევნ 10 წუთის განმავლობაში, წარმოქმნილი ნალექის მოსაცილებლად ატარებენ ცელიტის ფილტრზე და შემდეგ აექსტრაჰირებენ. ორგანულ ფენას რეცხავენ მარილწყლით და აკონცენტრირებენ ყავისფერი ნალექის მიღებამდე. გაერთიანებულ წყლიან ფენებს ხელახლა აექსტრაჰირებენ Et_2O -ით (1 x 200 მლ), ექსტრაქტში ასუსპენდირებენ ნედლ პროდუქტს, რომელიც მიღებულია 1N HCl-ით (1 x 200 მლ, 3 x 100 მლ) ექსტრაქციით. გაერთიანებულ წყლიან ექსტრაქტებს აცივებენ $0^\circ C$ -მდე, აზავენ EtOAc-ით (250 მლ), და ატუტიანებენ 10N NaOH-ის (100 მლ) დამატებით. მიღებულ ხსნარს აცალკევებენ, წყლიან ფენას აექსტრაჰირებენ EtOAc-ით და გაერთიანებულ ორგანულ ფენებს აშრობენ Na_2SO_4 -ზე და ამატებენ ნახშირს და ურევნ. ხსნარს ფილტრავენ ცელიტზე, აკონცენტრირებენ და იღებენ სუფთა 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ნიტრობენზოლს (2.47 გ, 10.5 მმოლი, 60% გამოსავლიანობა), რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ დამატებითი გასუფთავების გარეშე.

4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ნიტრობენზოლს (1.47 გ, 6.26 მმოლი) ასუსპენდირებენ EtOH-ში (35 მლ), ამატებენ $SnCl_2$ -ს (3.87 გ; 20.4 მმოლი) და კონცენტრირებულ HCl-ს (5 მლ) და კედლებს რეცხავენ 5 მლ EtOH-ით. ხსნარს ათავსებენ $40^\circ C$ -იან ზეთის აბაზანაზე და აცხელებენ $60^\circ C$ -მდე. ხსნარს ურევნ $60^\circ C$ -ზე $1\frac{1}{2}$ საათის განმავლობაში, აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე და აზავენ 1N HCl-ით (100 მლ). მიღებულ ხსნარს ასხავენ Et_2O /1N HCl-ის ხსნარში (100 მლ : 150 მლ) და აექსტრაჰირებენ. წყლიან ფენას აზავენ EtOAc-ით (250 მლ), აცივებენ $0^\circ C$ -მდე და ატუტიანებენ 10 N NaOH-ის (50 მლ) დამატებით. მიღებულ ხსნარს აექსტრაჰირებენ (EtOAc, 2x), გაერთიანებულ ორგანულ ფენებს რეცხავენ მარილწყლით და აშრობენ Na_2SO_4 -ზე და ამუშავენ ნახშირით. სარეაქციო ნარევის ვაკუუმ-ფილტრაციით ცელიტზე მიღებულ გამჭვირვალე უფერო ხსნარს აკონცენტრირებენ და იღებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინს (1.21 გ, 5.93 მმოლი, 94% გამოსავლიანობა) ნალექისფერი კრისტალური ნალექის სახით, რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ დამატებითი გასუფთავების გარეშე.

4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (1.21 გ, 5.93 მმოლი) ხსნარს THF-ში (15 მლ) $0^\circ C$ -ზე წვეთობით ამატებენ 6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბონილ ქლორიდის (1.68 გ, 7.51 მმოლი) ხსნარს 3 მლ THF-ში. ხსნარს ურევნ 10 წუთის განმავლობაში, ასხავენ EtOAc-ში და რეცხავენ $NaHCO_3$ -ის ნაჯერი წყალხსნარით (2x) და მარილწყლით. ორგანულ ფენას აშრობენ (Na_2SO_4) და აკონცენტრირებენ. ნედლ პროდუქტს ასუსპენდირებენ $iPrOAc$ / Et_2O -ის ნარევში (10 მლ, 1 : 1), ურევნ $0^\circ C$ -ზე $\frac{1}{2}$ საათის განმავლობაში, აგროვებენ ვაკუუმ-ფილტრაციით და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(ტრიფთორმეთილ)-2-მეთილპირიდინ-3-კარბოქსამიდს (2.04 გ, 5.21 მმოლი, 88% გამოსავლიანობა) თეთრი ფერის ნალექის სახით: ოვმ $R_f = 0.28$ (35% EtO

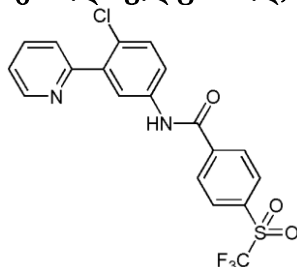
Ac/Hex); ^1H ბმრ (CDCl_3 , 400 მჰც) δ 8.88 (bs, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.74 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 2.75 (s, 3H); MS (Q1) 392 (M) $^+$.

მაგალითი 18 6-(2-ჰიდროქსიეთილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდი



პროცედურას F ახორციელებენ საწყისად N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და ეთანოლამინის გამოყენებით ბუტანოლში (0.5 მლ). ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 6-(2-ჰიდროქსიეთილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ) ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. MS (Q1) 369.0 (M) $^+$.

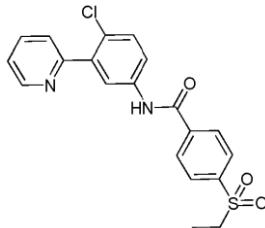
მაგალითი 19 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ტრიფთორმეთილსულფონილ)ბენზამიდი



4-(ტრიფთორმეთილთიო)ბენზომჟავას (200 მგ, 0.9 მმოლი) ხსნიან წყლის (2 მლ) და ძმარმჟავას (4 მლ) ნარევი და ოთახის ტემპერატურაზე ამატებენ კალიუმის პერმანგანატს (711 მგ, 4.5 მმოლი). სარეაქციო ნარევის ურევენ 16 საათის განმავლობაში, აზავებენ ეთილ აცეტატით და რეცხავენ წყლით. ორგანულ ფენას აშრობენ (MgSO_4), აკონცენტრირებენ და იღებენ 4-(ტრიფთორმეთილსულფონ)ბენზომჟავას.

ზოგადი პროცედურას D ახორციელებენ საწყისად 4-(ტრიფთორმეთილსულფონ)ბენზომჟავას და 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის გამოყენებით. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ტრიფთორმეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 440.95 (M) $^+$.

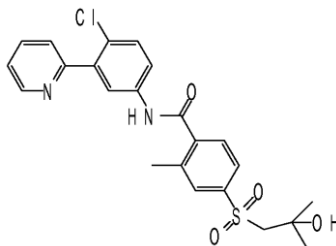
მაგალითი 20 (a) N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ეთილსულფონილ)ბენზამიდი



N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ეთილთიო)ბენზამიდის იღებენ ზოგად პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, საწყისად 4-(ეთილთიო)ბენზომჟავას და 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის გამოყენებით.

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ეთილთიო)ბენზამიდის (40 მგ, 0.11 მმოლი) ხსნარს MeOH-ში (3 მლ) აცივებენ 0°C-მდე, ამუშავებენ ოქსონით (133 მგ, 0.22 მმოლი) და ყინულიან აბაზანას აცივებენ. 1 საათის განმავლობაში მორევის შემდეგ, სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ და ნაშთს ხსნიან ეთილ აცეტატში. ორგანულ ხსნარს რეცხავენ წყლით, აშრობენ (MgSO₄) და აკონცენტრირებენ. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 401.0 (M)⁺.

(b) N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზამიდი



2-ქლორ-5-ნიტროიდბენზოლი: რეაქტორს ავსებენ აზოტით და აზოტის ატმოსფეროს ინარჩუნებენ მთელი სინთეზის განმავლობაში. რეაქტორში ამატებენ USP-ით გასუფთავებულ წყალს (400.0 ლ), ურევინ, ამატებენ 2-ქლორ-5-ნიტროანილინს (50.0 კგ) და შემდეგ სარეაქციო ნარევს აცივებენ 0 - 5°C-მდე. რეაქტორში მორევის პირობებში ამატებენ კონცენტრირებულ გოგირდმჟავას (40.0 ლ), ტემპერატურას ინარჩუნებენ ≤10°C-ზე (დამატების დრო ~3-4 სთ) და სარეაქციო ნარევს ურევინ 0 - 5°C-ზე სულ მცირე, 15 წუთის განმავლობაში. გამყოფ ძაბრში ამზადებენ ნატრიუმის ნიტრიტის (25.0 კგ) და USP-ით გასუფთავებული წყლის (100.0 ლ) ხსნარს. სარეაქციო ნარევს მორევის პირობებში ნელა ამატებენ ნატრიუმის ნიტრიტის ხსნარს, რეაქტორში ტემპერატურას ინარჩუნებენ ≤ 5°C-ზე (ეგზოთერმული რეაქცია აირის გამოყოფით, დამატების დრო ~2 სთ) და შემდეგ სარეაქციო ნარევს ურევინ ≤ 5°C-ზე სულ მცირე, 1 საათის განმავლობაში. გამყოფ ძაბრში ამზადებენ კალიუმის იოდიდის (60.0 კგ) და USP-ით გასუფთავებული წყლის (240.0 ლ) ხსნარს და ნელა, მორევის პირობებში ამატებენ რეაქტორში, ტემპერატურის ≤5°C-ზე შენარჩუნების პირობებში (ეგზოთერმული რეაქცია აირის გამოყოფით, დამატების დრო ~7 სთ). სარეაქციო ნარევს თანდათანობით ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე (~20°C), შემდეგ ურევინ სულ მცირე, 18 საათის განმავლობაში 15 - 25°C-ზე, იღებენ ნიმუშს და ამოწმებენ მბმ ანალიზით (ნიმუშს ხსნიან აცეტონიტრილში), თუ ნიმუშში 2-ქლორ-5-ნიტროანილინის რაოდენობა არის ≤ 5%, მაშინ გადადიან შემდეგ საფეხურზე, თუ საწყისი ნაერთის რაოდენობა არის ≥ 5%, მაშინ რეაქციას აგრძელებენ და მის მიმდინარეობას ამოწმებენ ყოველ საათში, რეაქციის დასრულებამდე. გამყოფ ძაბრში ამზადებენ ნატრიუმის თიოსულფატის (30.0 კგ) და USP-ით გასუფთავებული წყლის (600.0 ლ) ხსნარს, ნატრიუმის თიოსულფატის ხსნარის ~1/2 რაოდენობას ნელა, მორევის პირობებში ამატებენ რეაქტორში, ტემპერატურის 20 - 30°C-ზე შენარჩუნების პირობებში და შემდეგ სარეაქციო

ნარევს ურევენ 20 - 30°C-ზე სულ მცირე, 20 წუთის განმავლობაში. რეაქტორში ამატებენ ციკლოჰექსანს (300.0 ლ), სარეაქციო ნარევს აცხელებენ 55 - 60°C-მდე და ურევენ სულ მცირე, 20 წუთის განმავლობაში 55 - 60°C-ზე. მორევას წყვეტენ ფენების გასაყოფად სულ მცირე, 10 წუთის განმავლობაში, შემდეგ ფენებს აცალკევებენ (ორგანულ ფენას ინახავენ) და წყლიან ფენას აბრუნებენ რეაქტორში. რეაქტორში ამატებენ ციკლოჰექსანს (200.0 ლ), სარეაქციო ნარევს ურევენ 55 - 60°C-ზე სულ მცირე, 20 წუთის განმავლობაში, შემდეგ მორევას წყვეტენ ფენების გაყოფის მიზნით სულ მცირე, 10 წუთის განმავლობაში, ფენებს ყოფენ (ამოწმებენ წყლიანი ფენის გამოსავლიანობას) და ორ გაერთიანებულ ორგანულ ფენას წინა საფეხურიდან აბრუნებენ რეაქტორში. ნატრიუმის თიოსულფატის ხსნარის დარჩენილ ~1/2 რაოდენობას მორევის პირობებში ამატებენ რეაქტორში, ტემპერატურის 55 - 60°C-ზე შენარჩუნების პირობებში და ურევენ სულ მცირე, 20 წუთის განმავლობაში 55 - 60°C-ზე. მორევას წყვეტენ ფენების დაყოფამდე სულ მცირე, 10 წუთის განმავლობაში და წყლიან ფენას აცილებენ რეაქტორიდან. რეაქტორში ამატებენ USP-ით გასუფთავებულ წყალს (300.0 ლ), ურევენ სულ მცირე, 20 წუთის განმავლობაში 55 - 60°C-ზე, შემდეგ მორევას წყვეტენ და აყოვნებენ ფენების დაყოფამდე სულ მცირე, 10 წუთის განმავლობაში და წყლიან ფენას აცილებენ. სარეაქციო ნარევს აცხელებენ ~45°C-ზე და გამხსნელის ~65% მოცულობას აცილებენ ვაკუუმში გამოხდით. შემდეგ სარეაქციო ნარევს აცივებენ 0 - 5°C-მდე, ურევენ სულ მცირე, 5 საათის განმავლობაში, შემდეგ წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ და პროდუქტს რეცხავენ ცივი ციკლოჰექსანით (100.0 ლ). პროდუქტს აგროვებენ, აშრობენ ცხელი ჰაერით საშრობში 45 +/- 5°C-ზე LOD < 1.0% მიღებამდე და იღებენ 50.0 კგ (61 % გამოსავლიანობა) 2-ქლორ-5-ნიტროიოდბენზოლს ყვითელი ფერის ნალექის სახით.

ნედლი 2-(2-პირიდილ)-4-ნიტროქლორბენზოლი: რეაქტორს ავსებენ აზოტით და აზოტის ატმოსფეროს ინარჩუნებენ მთელი სინთეზის განმავლობაში. რეაქტორში ამატებენ ტოლუოლს (375.0 ლ), იწყებენ მორევას და ამატებენ თუთიის ქლორიდს (19.56 კგ). ატმოსფერულ წნევაზე გამოხდის გამოყენებით, სარეაქციო ნარევის საწყის მოცულობას ამცირებენ ~50%-მდე და შემდეგ ნაშთს აცივებენ ≤ 30°C-მდე. სარეაქციო ნარევს ნელა ამატებენ THF-ს (100.0 ლ) (ეგზოთერმული დამატება).

გრინიარის რეაგენტის მიღება რეაქტორში 2: რეაქტორს ავსებენ აზოტით და აზოტის ატმოსფეროს ინარჩუნებენ მთელი სინთეზის განმავლობაში. იწყებენ სარეაქციო ნარევის მორევას და ამატებენ THF-ს (50.0 ლ). იზოპროპილ მაგნიუმის ქლორიდს (89.0 კგ, რეგულირებული ტიტრაციით) ფქვავენ ბარაბანში და შემდეგ ნელა ამატებენ სარეაქციო ნარევში, ტემპერატურის ≤ 30°C-ზე შენარჩუნების პირობებში (ეგზოთერმული, დამატების დრო 30-40 წუთი). რეაქტორში ნელა ამატებენ 2-ბრომპირიდინს (22.3 კგ), ტემპერატურის ≤ 30°C-ზე შენარჩუნების პირობებში (ეგზოთერმული, დამატების დრო 50-60 წუთი). შემდეგ რეაქტორის შიგთავსს აცხელებენ 50 +/- 5°C-მდე და ამ ტემპერატურაზე აყოვნებენ სულ მცირე, 1 საათის განმავლობაში. რეაქტორში (წინა საფეხურიდან) ნელა ამატებენ გრინიარის ხსნარს (მე-2 რეაქტორიდან), ტემპერატურის ≤ 55°C-ზე შენარჩუნების პირობებში (ეგზოთერმული დამატება, რომელიც იწყებს აქაფებას, დამატების დრო ~20 წუთი). შემდეგ რეაქტორის შიგთავსს ურევენ 50 +/- 5°C-ზე სულ მცირე, 1 საათის განმავლობაში,

მითითებული ტემპერატურის შენარჩუნების პირობებში. რეაქტორში ამატებენ დიქლორბისტრიფენილფოსფინ პალადიუმს (2.0 კგ) და ურევენ ~15 წუთის განმავლობაში. რეაქტორში ამატებენ ტრიფენილფოსფინს (2.75 კგ) და ურევენ ~15 წუთის განმავლობაში. რეაქტორში ნელა, მორევის პირობებში ამატებენ 2-ქლორ-5-ნიტროიოდენზოლს (25.0 კგ) (დამატების დრო 15 წუთი). რეაქტორის შიგთავსს აცხელებენ 60 +/- 5°C-ზე და ურევენ სულ მცირე, 14 საათის განმავლობაში 60 +/- 5°C-ზე, შემდეგ სარეაქციო მასიდან იღებენ ნიმუშს მბმპ ანალიზისთვის. თუ საწყისი ნაერთის რაოდენობა არის $\geq 4\%$, მაშინ აგრძელებენ გაცხელებას და სინჯებს იღებენ ყოველ საათში, სანამ საწყისი ნაერთის რაოდენობა არ იქნება 4% ნაკლები. სარეაქციო ნარევეს აცივებენ ~55°C-მდე, შემდეგ რეაქტორის შიგთავსს აღულებენ უკუმაცივრით ვაკუუმში და გამსხნელის 75 - 90 ლ-ს აცილებენ. რეაქტორში მორევის პირობებში ამატებენ ტოლუოლს (120.0 ლ). გამყოფ ძაბრში, ამონიუმის ქლორიდს (25.0 კგ) ხსნიან USP-ით გასუფთავებულ წყალში (250.0 ლ), ხსნარს ნელა ამატებენ რეაქტორში და ურევენ სულ მცირე, 30 წუთის განმავლობაში. ნარევეს ფილტრავენ Nutsche-ის ფილტრზე (დამზადებული ცელიტის (6.25 კგ) და USP-ით გასუფთავებული წყლის (12.5 ლ) ნარევიდან), ფილტრზე დარჩენილ მასას რეცხავენ ტოლუოლით (75.0 ლ), ფილტრატი გადააქვთ სუფთა რეაქტორში და რეცხავენ. ფენებს აყოვნებენ დაყოფამდე სულ მცირე, 10 წუთის განმავლობაში, შემდეგ აცალკევებენ (ორგანული ფენა შეიცავს პროდუქტს) და წყლიან ფენას აბრუნებენ რეაქტორში. რეაქტორში ამატებენ ტოლუოლს (75.0 ლ), ურევენ სულ მცირე, 15 წუთის განმავლობაში და შემდეგ ფენებს აყოვნებენ დაყოფამდე სულ მცირე, 10 წუთის განმავლობაში (ორგანული ფენა შეიცავს პროდუქტს). წინა საფეხურებზე მიღებულ ორგანულ ფენებს ათავსებენ სუფთა რეაქტორში, ამატებენ USP-ით გასუფთავებულ წყალს (125.0 ლ), ურევენ სულ მცირე, 15 წუთის განმავლობაში, შემდეგ ფენებს აყოვნებენ დაყოფამდე სულ მცირე, 10 წუთის განმავლობაში, შემდეგ წყლიან ფენას აშრობენ და აყოვნებენ გამოსავლიანობის შემოწმებისათვის.

გამყოფ ძაბრში, 3N მარილმჟავას ხსნარს იღებენ კონცენტრირებული მარილმჟავას (127.5 ლ) და USP-ით გასუფთავებული წყლის (272.5 ლ) შერევით. 3N მარილმჟავას (133.3 ლ) დაახლოებით 1/3 რაოდენობას ათავსებენ რეაქტორში და ურევენ სულ მცირე, 30 წუთის განმავლობაში. ფენებს აყოვნებენ დაყოფისთვის სულ მცირე, 15 წუთის განმავლობაში და შემდეგ წყლიან ფენას აშრობენ და გადააქვთ გამყოფ ძაბრში (წყლიანი ფენა შეიცავს პროდუქტს). 3N მარილმჟავას (133.3 ლ) დაახლოებით 1/3 რაოდენობას ათავსებენ რეაქტორში და ურევენ სულ მცირე, 30 წუთის განმავლობაში. ფენებს აყოვნებენ დაყოფისთვის სულ მცირე, 15 წუთის განმავლობაში და შემდეგ წყლიან ფენას აშრობენ და გადააქვთ გამყოფ ძაბრში (წყლიანი ფენა შეიცავს პროდუქტს). 3N მარილმჟავას (133.3 ლ) დაახლოებით 1/3 რაოდენობას ათავსებენ რეაქტორში და ურევენ სულ მცირე, 30 წუთის განმავლობაში. ფენებს აყოვნებენ დაყოფისთვის სულ მცირე, 15 წუთის განმავლობაში და შემდეგ წყლიან ფენას აშრობენ და გადააქვთ გამყოფ ძაბრში (წყლიანი ფენა შეიცავს პროდუქტს). წინა საფეხურებზე მიღებული წყლიანი ფენები გადააქვთ სუფთა რეაქტორში, რომელშიც მოთავსებულია აქტივირებული ნახშირი (1.0 კგ), და შემდეგ აცხელებენ 50 +/- 5°C-მდე და ურევენ სულ მცირე, 30 წუთის განმავლობაში. ნარევეს ფილტრავენ Nutsche-ის ფილტრზე (მომზადებული ცელიტის (5.0 კგ) და USP-ით გასუფთავებული წყლის (12.5 ლ) გამოყენებით),

ფილტრზე დარჩენილ მასას რეცხავენ 3N მარილმჟავით (40.0 ლ) და ფილტრატი გადააქვთ სუფთა რეაქტორში და რეცხავენ. გაერთიანებულ წყალხსნარებს ფილტრავენ 1 მიკრონიან ფილტრზე სუფთა რეაქტორში და აცივებენ $\leq 10^{\circ}\text{C}$ -მდე. რეაქტორში ნელა ამატებენ ამონიუმის ჰიდროქსიდს (115.0 ლ), ხსნარის pH 8.5 - 9.0 მიღებამდე (დამატების დრო 4.25 საათი). სარეაქციო ტემპერატურა მიყავთ $25-30^{\circ}\text{C}$ -მდე და ნარევს აყოვნებენ მორევის პირობებში 30 წუთის განმავლობაში. შემდეგ სარეაქციო ნარევს აცენტრიფუგირებენ, პროდუქტს რეცხავენ USP-ით გასუფთავებული წყლით (300.0 ლ), აშრობენ საშრობში ცხელი ჰაერით $50 - 60^{\circ}\text{C}$ -ზე და იღებენ 15.0 კგ (72%) ნედლ 2-(2-პირიდინილ)-4-ნიტროქლორბენზოლს.

2-(2-პირიდინილ)-4-ნიტროქლორბენზოლის გასუფთავება - რეაქტორს ავსებენ აზოტით და აზოტის ატმოსფეროს ინარჩუნებენ მთელი სინთეზის განმავლობაში. რეაქტორში ათავსებენ დიქლორმეთანს (400.0 ლ) და იწყებენ მორევას. რეაქტორში ამატებენ ნედლ 2-(2-პირიდინილ)-4-ნიტროქლორბენზოლს (40.0 კგ), ურევან $20 - 30^{\circ}\text{C}$ -ზე სულ მცირე, 30 წუთის განმავლობაში და ამოწმებენ ნალექი სრულად არის გახსნილი თუ არა. სილიკაგელს (20.0 კგ) ათავსებენ რეაქტორში და ურევან სულ მცირე, 2 საათის განმავლობაში. ნარევს ფილტრავენ Nutsche-ის ფილტრზე (დამზადებული ცელიტის (14.8 კგ) და დიქლორმეთანის (14.8 ლ) გამოყენებით), ფილტრზე დარჩენილ მასას რეცხავენ დიქლორმეთანით (80.0 ლ) და ფილტრატი გადააქვთ სუფთა რეაქტორში და რეცხავენ. რეაქტორის შიგთავსს ადუღებენ უკუმაცივრით ვაკუუმში, გამსხნელის $80 - 90\%$ რაოდენობას აცილებენ, ნაშთს აცივებენ $20 - 30^{\circ}\text{C}$ -მდე, შემდეგ n-ჰექსანს (240.0 ლ) ათავსებენ რეაქტორში და ურევან სულ მცირე, 2 საათის განმავლობაში $20 - 30^{\circ}\text{C}$ -ზე. სარეაქციო ნარევს ფილტრავენ, რეცხავენ n-ჰექსანით (80.0 ლ), პროდუქტს აშრობენ საშრობში ცხელი ჰაერით $50 - 55^{\circ}\text{C}$ -ზე და იღებენ 34.5 კგ (86% გამოყოფილი) 2-(2-პირიდინილ)-4-ნიტროქლორბენზოლს ჩალისფერი ნალექის სახით.

4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინი: 2-(2-პირიდინილ)-4-ნიტროქლორბენზოლს აზოტის ატმოსფეროში ათავსებენ შესაბამისი ზომის რეაქტორში. სარეაქციო ნარევს მორევის პირობებში ამატებენ პლატინას ნახშირზე (5%, ~50% ტენიანობის) (0.10 (მას.%) და ტეტრაჰიდროფურანს (9.68 (მას.%) რეაქტორში აზოტის წნევა მიყავთ 40 psi-მდე, შემდეგ წნევას ამცირებენ. ამ პროცედურას იმეორებენ ორჯერ. შემდეგ რეაქტორში ქმნიან წყალბადის 50 psi წნევას რეაქციის ტემპერატურის $20-26^{\circ}\text{C}$ -ზე შენარჩუნების პირობებში. წყალბადის შტანოქმის შემცირების შემდეგ (1-2 საათი), წნევას ინარჩუნებენ 50 psi-ზე და რეაქტორს აცხელებენ 50°C -ზე 2 - 3 საათის განმავლობაში. რეაქციის მიმდინარეობას ამოწმებენ მბმმ ანალიზით და დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს აცივებენ 30°C -მდე. შემდეგ, რეაქტორს ავსებენ აზოტით 40 psi წნევაზე, შემდეგ წნევას ამცირებენ. ამ პროცედურას იმეორებენ ორჯერ. გამყოფ ძაბრში ამატებენ ცელიტს (0.1 (მას.%) და ტეტრაჰიდროფურანს (0.9 (მას.%) მიღებული სუსპენზია გადააქვთ რეაქტორში და ურევან მინიმუმ 30 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს ფილტრავენ წნეხიან ფილტრზე და 0.2 მიკრონიან ფილტრზე, ფილტრზე დარჩენილ მასას რეცხავენ ტეტრაჰიდროფურანით (2.2 (მას.%) და აერთიანებენ ყველა ორგანულ ხსნარს. თიოლიან სილიკაგელს (0.05 (მას.%) ათავსებენ რეაქტორში და ურევან სულ მცირე, 30 წუთის განმავლობაში. ამ ნარევს შემდეგ ფილტრავენ წნეხიანი ფილტრის საშუალებით აზოტის ავსებულ რეაქტორში. ფილტრზე დარჩენილ

მასას რეცხავენ ტეტრაჰიდროფურანით (2.2 (მას.%)%) და ნარეცხებს აბრუნებენ რეაქტორში. რეაქტორის მორევის პირობებში ამატებენ ჰეპტანს (6.8 (მას.%)%) და სარეაქციო ნარეცხს აღულებენ უკუმაცივრით ვაკუუმში. სარეაქციო ნარეცხს ვაკუუმში გამოხდით აცილებენ გამსხნელის დაახლოებით 2/3 რაოდენობას. რეაქტორს აცივებენ 20-26°C-მდე და ურევვენ 2-3 საათის განმავლობაში. რეაქტორის შიგთავსს აცენტრიფუგირებენ, რეცხავენ ჰეპტანით (1.0 (მას.%)%), აშრობენ ვაკუუმში 20-25°C-ზე და იღებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (ჩვეულებრივ ~80% გამოსავლიანობით).

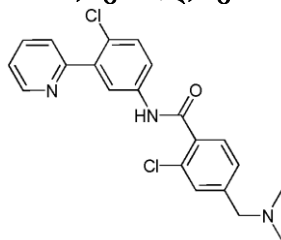
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულ-

ფონილ)-2-მეთილბენზამიდი - ტეტრაჰიდროფურანს (10.24 (მას.%)%) აზოტის ატმოსფეროში ათავსებენ შესაბამისი ზომის რეაქტორში. სარეაქციო ნარეცხს მორევის პირობებში ამატებენ 4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზომჟავას (1.265 (მას.%)%) და 2-ქლორ-4,6-დიმეთოქსი-1,3,5-ტრიაზინს (0.815 (მას.%)%) და ურევვენ სრულ გახსნამდე. რეაქტორში ნელა ამატებენ 4-მეთილმორფოლინს (0.564 (მას.%)%), ტემპერატურის $\leq 30^{\circ}\text{C}$ -ზე შენარჩუნების პირობებში. ნარეცხს აყოვნებენ მორევის პირობებში ოთახის ტემპერატურაზე სულ მცირე, 30 წუთის განმავლობაში, შემდეგ ამოწმებენ ომჟ ანალიზით. 4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზომჟავას რეაქციაში სრულად შესულის შემდეგ, სარეაქციო ნარეცხს ამატებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინს (1.0 (მას.%)%). სარეაქციო ნარეცხს აცხელებენ 50°C -მდე, ურევვენ სულ მცირე, 6 საათის განმავლობაში და რეაქციის მიმდინარეობას ამოწმებენ მბმჟ ანალიზით. მბმჟ ანალიზის მიხედვით რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარეცხს ამატებენ ნატრიუმის ბიკარბონატის ხსნარს (ნატრიუმის ბიკარბონატი (0.506 (მას.%)%) და USP-ით გასუფთავებული წყალი (24.8 (მას.%)%) ურევვენ ნალექის სრულ გახსნამდე). სარეაქციო ნარეცხს აღულებენ უკუმაცივრით ($\sim 70^{\circ}\text{C}$ -ზე) და რეაქტორიდან გამოხდით აცილებენ გამსხნელს (5.7 (მას.%)%). რეაქტორს აცივებენ $\leq 30^{\circ}\text{C}$ -მდე და ურევვენ სულ მცირე, 20 საათის განმავლობაში. რეაქტორის შიგთავსს აცენტრიფუგირებენ, რეცხავენ USP-ით გასუფთავებული წყლით (3.47 (მას.%)%), აშრობენ ვაკუუმში 45°C -ზე და იღებენ ნედლ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზამიდს (ჩვეულებრივ ~90% გამოსავლიანობით).

მეთილ იზობუტილ კეტონს (20.0 (მას.%)%) აზოტის ატმოსფეროში ათავსებენ შესაბამისი ზომის რეაქტორში. რეაქტორს, მორევის პირობებში ამატებენ ნედლ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზამიდს (1.0 (მას.%)%), აცხელებენ 60°C -მდე და ურევვენ სულ მცირე, ერთი საათის განმავლობაში. ხსნარს ფილტრავენ, აზოტით შევსებულ რეაქტორში და ფილტრზე დარჩენილ მასას რეცხავენ მეთილ იზობუტილ კეტონით (2.56 (მას.%)%). შემდეგ, გაფილტრულ ხსნარს აღულებენ უკუმაცივრით ($\sim 115^{\circ}\text{C}$) და გამოხდით აცილებენ გამსხნელის $\sim 2/3$ რაოდენობას (~ 14.5 (მას.%)%). რეაქტორს აცივებენ 100°C -მდე და ურევვენ სულ მცირე, 15 წუთის განმავლობაში. შემდეგ, რეაქტორს აცივებენ 80°C -მდე და სარეველის სიჩქარეს აყენებენ 2.0 მ/ს-ზე. სუსპენზიას იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზამიდის ფორმის A (0.001 (მას.%)%) დედოს და მეთილ იზობუტილ კეტონის (0.008 (მას.%)%) დამატებით. ეს სუსპენზია გადააქვთ რეაქტორში და ურევვენ 80°C -ზე სულ მცირე, 2.5 საათის განმავლობაში. რეაქტორს ათავსებენ აბაზანაზე, რომელშიც ტემპერატურას აყენებენ 70°C -ზე და ურევვენ სარეაქციო

ნარევის 70°C ტემპერატურის მიღებამდე. აბაზანაში ტემპერატურას აყენებენ 50°C-ზე და ურევინ სარეაქციო ნარევის 50°C ტემპერატურის მიღებამდე. აბაზანაში ტემპერატურას აყენებენ 25°C-ზე და ურევინ სარეაქციო ნარევის 15-30°C ტემპერატურის მიღებამდე. ამ ტემპერატურის მიღწევის შემდეგ, ნარევის ურევინ სულ მცირე, 12 საათის განმავლობაში. გამყოფ ძაბრში, ამზადებენ მეთილ იზობუტილ კეტონის (3.0 (მას.%) და ჰეპტანის (2.6 (მას.%) ხსნარს. რეაქტორის შიგთავსს აცენტრიფუგირებენ, რეცხავენ მეთილ იზობუტილ კეტონი/ჰეპტანის ნარევით (მთელი მოცულობა), აშრობენ ვაკუუმში 60°C-ზე სტაბილური მასის მიღებამდე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზამიდს. ნალექს ფქვავენ Fitzmill წისკვილში 18 მეშაინი სიდიდით დაბალ სიჩქარეზე (ჩვეულებრივ ~80% გამოსავლიანობით).

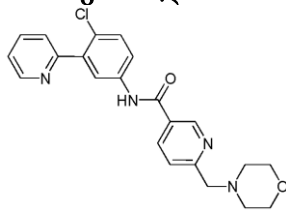
მაგალითი 21 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((დიმეთილამინო)მეთილ)ბენზამიდი



ზოგადი პროცედურის G გამოყენებით, ახორციელებენ 4-(BOC-ამინომეთილ)-2-ქლორ-ბენზომჟავას და 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)-ფენილ)-4-(BOC-ამინომეთილ)-ბენზამიდს. ნედლ სარეაქციო ნარევის 1 საათის განმავლობაში ამუშავებენ TFA-ით და წყლით, აკონცენტრირებენ მშრალ ნაშთამდე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)-ფენილ)-4-(ამინომეთილ)-ბენზამიდს.

2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ამინომეთილ)ბენზამიდს (80 მგ, 0.20 მმოლი) ხსნიან DMF-ში (5 მლ) და ამატებენ AcOH-ს (10 ულ), პარაფორმალდეჰიდს (43 მგ, 0.47 მმოლი) და ნატრიუმის ტრიაცეტოქსიბორჰიდრიდს (125 მგ, 0.59 მმოლი). შემდეგ, სარეაქციო ნარევის ურევინ 16 საათის განმავლობაში, გამსხნელს აორთქლებენ და ნაშთს ხსნიან ეთილ აცეტატში. ორგანულ ფენას რეცხავენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 1N ხსნარით, აშრობენ (MgSO₄) და აკონცენტრირებენ. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((დიმეთილამინო)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 400.0 (M)⁺.

მაგალითი 22 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(მორფოლინო)პირიდინ-3-კარბოქსამიდი



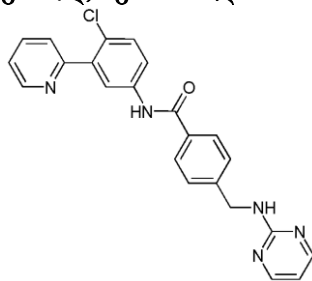
6-მეთილნიკოტინმჟავას (100 მგ 0.14 მმოლი) ხსნიან 10% AcOH/ბენზოლში (1 მლ) და ამატებენ NBS-ს (117 მგ, 0.18 მმოლი) და ბენზოილპეროქსიდს (18 მგ, 0.07 მმოლი). სარეაქციო ნარევის აცხელებენ დახშულ რეაქტორში

მიკროტალღებით დასხივებით პირობებში, 120°C-ზე 1 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აზავებენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ NaHCO₃-ის ნაჯერი წყალხსნარით, აშრობენ (MgSO₄), აკონცენტრირებენ, ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე და იღებენ 6-(ბრომმეთილ)პირიდინ-3-კარბონმჟავას.

6-(ბრომმეთილ)პირიდინ-3-კარბონმჟავას აუღლებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ) ანილინთან ზოგად პროცედურაში E აღწერილის მიხედვით და იღებენ 6-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს.

6-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს ხსნიან DMSO-ში (1 მლ) და 1 საათის განმავლობაში ამუშავებენ მორფოლინით (33 ულ). სარეაქციო ნარევეს აკონცენტრირებენ, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(მორფოლინომეთილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს. MS (Q1) 409.3 (M)⁺.

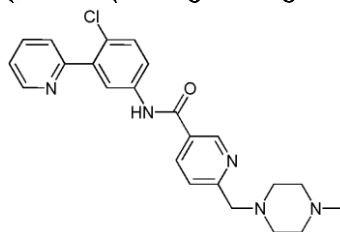
მაგალითი 23 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((პირიმიდინ-2-ილამინო)მეთილ)ბენზამიდი



4-(ბრომმეთილ)ბენზოჰმჟავას აუღლებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან ზოგად პროცედურაში E აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს.

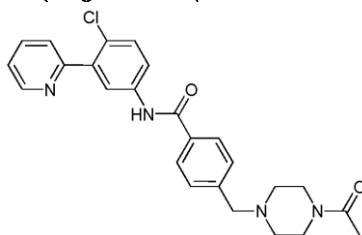
4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს (85 მგ) ხსნიან DMSO-ში (0.5 მლ), ამატებენ 2-ამინოპირიდინს (59 მგ) და აცხელებენ დახშულ რეაქტორში მიკროტალღებით დასხივების პირობებში 150°C-ზე, 5 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აკონცენტრირებენ, ნედლ ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((პირიმიდინ-2-ილამინო)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 416.3 (M)⁺.

მაგალითი 24 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-((4-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდი



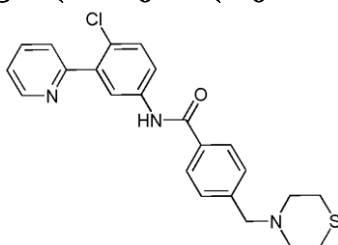
6-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს ხსნიან 1 მლ DMSO-ში და N-მეთილპიპერაზინთან ერთად ურევვენ 1 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აკონცენტრირებენ, ნედლ ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-((4-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

მაგალითი 25

4-((4-აცეტილპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი

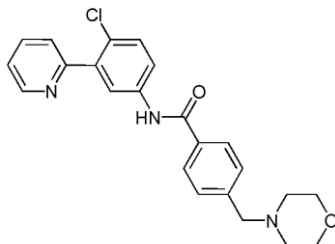
6-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს (85 მგ) ხსნიან DMSO-ში (1 მლ) და N-აცეტილპიპერაზინთან ერთად ურევენ 1 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აკონცენტრირებენ, ნედლ ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-((4-აცეტილპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 449.1 (M)⁺.

მაგალითი 26

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(თიომორფოლინომეთილ)ბენზამიდი

4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს (85 მგ) ხსნიან DMSO-ში (1 მლ) და თიომორფოლინთან ერთად ურევენ 1 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აკონცენტრირებენ, ნედლ ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(თიომორფოლინომეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 424.0 (M)⁺.

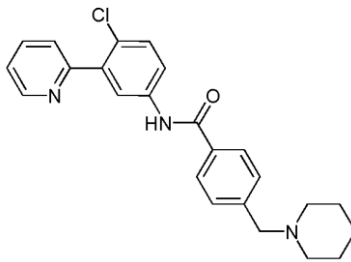
მაგალითი 27

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მორფოლინომეთილ)ბენზამიდი

4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს (85 მგ) ხსნიან DMSO-ში (1 მლ) და მორფოლინთან ერთად ურევენ 1 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აკონცენტრირებენ, ნედლ ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მორფოლინომეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 408.4 (M)⁺.

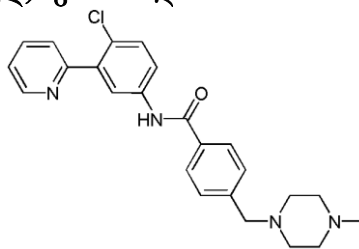
მაგალითი 28

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((პიპერიდინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდი



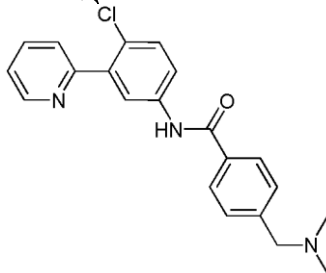
4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს (85 მგ) ხსნიან DMSO-ში (1 მლ) და პიპერდინთან ერთად ურევენ 1 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ, ნედლ ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((პიპერდინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 406.4 (M)⁺.

მაგალითი 29 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდი



4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს (85 მგ) ხსნიან DMSO-ში (1 მლ) და მეთილპიპერაზინთან ერთად ურევენ 1 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ, ნედლ ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 421.3 (M)⁺.

მაგალითი 30 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((დიმეთილამინო)მეთილ)ბენზამიდი

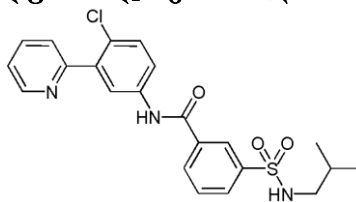


პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ BOC-4-(ამინომეთილ) ბენზომჟავას (48 მგ) შეუღლებას 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან (35 მგ). ნედლ სარეაქციო ნარევს 1 საათის განმავლობაში ამუშავებენ TFA-ით (1 მლ), რომელიც შეიცავს წყლის მცირე რაოდენობას. სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ და იღებენ 4-(ამინომეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ) ბენზამიდს.

4-(ამინომეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს (80 მგ) ხსნიან DMF-ში (5 მლ), ამატებენ AcOH-ს (10 ლ), პარაფორმალდეჰიდს (48 მგ) და ნატრიუმის ტრიაცეტოქსიბორჰიდრიდს (125 მგ) და ურევენ 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ, ნედლ ნაშთს ხსნიან ეთილ აცეტატში, რეცხავენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 1 N ხსნარით, აშრობენ (MgSO₄) და აკონცენტრირებენ. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით

შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((დიმეთილამინო) მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 365.0 (M)⁺.

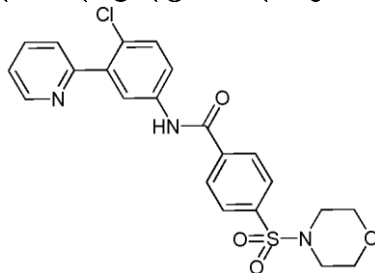
მაგალითი 31 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-[(2-მეთილპროპილ) ამინოსულფონილ]-ბენზამიდი



პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას შეუღლებას s-ბუტილ ამინთან და იღებენ 3-(s-ბუტილსულფამოიდ)ბენზომჟავას, რომელსაც ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე.

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-(s-ბუტილსულფამოიდ)ბენზომჟავას შეუღლებას 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან (28 მგ) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-[(2-მეთილპროპილ)ამინოსულფონილ]-ბენზამიდს. MS (Q1) 444.0 (M)⁺.

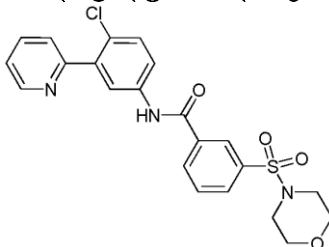
მაგალითი 32 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-მორფოლინისულფონილ)-ბენზამიდი



პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას შეუღლებას მორფოლინთან და იღებენ 4-(მორფოლინოსულფამოიდ)ბენზომჟავას, რომელსაც ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე.

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-(მორფოლინოსულფამოიდ)ბენზომჟავას შეუღლებას 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან (34 მგ) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-მორფოლინისულფონილ)-ბენზამიდს. MS (Q1) 458.1 (M)⁺.

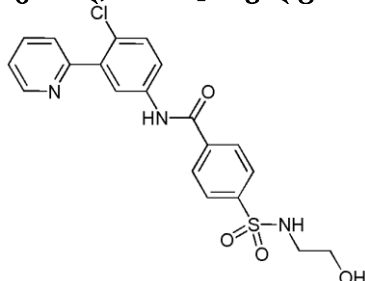
მაგალითი 33 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(4-მორფოლინისულფონილ)-ბენზამიდი



პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას შეუღლებას მორფოლინთან და იღებენ 3-(მორფოლინოსულფამოიდ)ბენზომჟავას, რომელსაც ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე.

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-(მორფოლინოსულფამოიდ)ბენზომჟავას შეუღლებას 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან (25 მგ) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(4-მორფოლინოსულფონილ)-ბენზამიდს. MS (Q1) 458.1 (M)⁺.

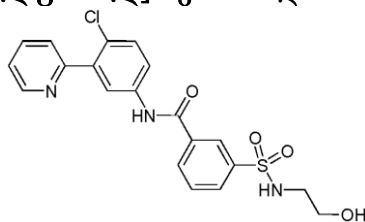
მაგალითი 34 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-[(2-ჰიდროქსიეთილ)ამინო] სულფონილ]-ბენზამიდი



პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას შეუღლებას ეთანოლამინთან და იღებენ 4-(2-ჰიდროქსიეთილსულფამოიდ)ბენზომჟავას, რომელსაც ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე.

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-(2-ჰიდროქსიეთილსულფამოიდ)ბენზომჟავას შეუღლებას 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან (42 მგ) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-[(2-ჰიდროქსიეთილ)ამინო]სულფონილ]-ბენზამიდს. MS (Q1) 431.9 (M)⁺.

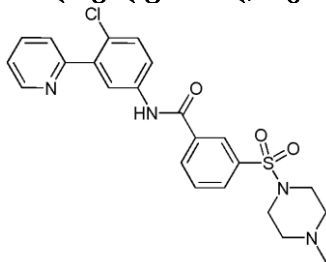
მაგალითი 35 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-[(2-ჰიდროქსიეთილ)ამინო]სულფონილ]-ბენზამიდი



პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას შეუღლებას ეთანოლამინთან და იღებენ 3-(2-ჰიდროქსიეთილსულფამოიდ)ბენზომჟავას, რომელსაც ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე.

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-(2-ჰიდროქსიეთილსულფამოიდ)ბენზომჟავას შეუღლებას 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან (42 მგ) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-[(2-ჰიდროქსიეთილ)ამინო]სულფონილ]-ბენზამიდს. MS (Q1) 432.0 (M)⁺.

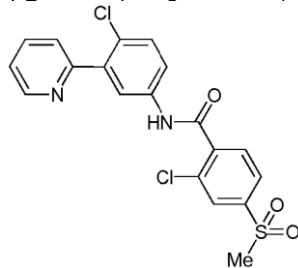
მაგალითი 36 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(4-მორფოლინოსულფონილ)-ბენზამიდი



პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-(ქლორსულფონილ) ბენზომჟავას შეუღლებას პიპერაზინთან და იღებენ 3-(N-მეთილპიპერაზინოსულფამოიდ)ბენზომჟავას, რომელსაც ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე.

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-(N-მეთილპიპერაზინოსულფამოიდ)ბენზომჟავას შეუღლებას 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან (50 მგ) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(4-მორფოლინისულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 471.0 (M)⁺.

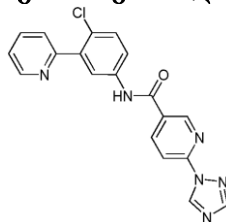
მაგალითი 37 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (50 მგ) და 2-ქლორ-4-მეთილსულფონილბენზომჟავას შეუღლებას და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ) ბენზამიდს. MS (Q1) 421.0 (M)⁺. შემდეგ მიღებულ პროდუქტს ხსნიან 1N HCl ხსნარში და ატუტიანებენ NaOH-ის 0.5 N ხსნარის დამატებით (pH 11-მდე). წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ და აშრობენ ვაკუუმში.

პროცედურაში D აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის და 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონილ)ბენზოილ ქლორიდის შეუღლებას და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდს, რომელსაც აგროვებენ ვაკუუმ-ფილტრაციით და HCl-ის მარილს რეცხავენ Et₂O-ით (ან ალტერნატიულად, MTBE-ით). მიღებულ ნარევს ატუტიანებენ EtOAc/NaHCO₃-ის წყალხსნარის გამოყენებით, ორგანულ ფენას აშრობენ და აკონცენტრირებენ. შემდეგ წარმოქმნილ ნალექს აკრისტალებენ აცეტონი : EtOAc-ის ნარევიდან (80 : 20, ~10 მლ/გ), რომელსაც შემდეგ აკრისტალებენ iPrOAc-ის ცხელი სუსპენზიიდან. 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდის HCl მარილს ხსნიან გამოსხივ წყალში და შემდეგ ატუტიანებენ NaOH-ის 0.5 N ხსნარის დამატებით (pH 11-მდე). წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ და აშრობენ ვაკუუმში.

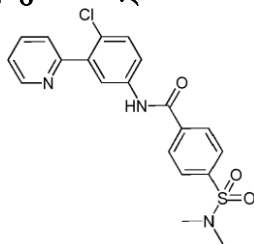
მაგალითი 38 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (40 მგ) და 6-(1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)პირიდინ-3-კარბონმჟავას

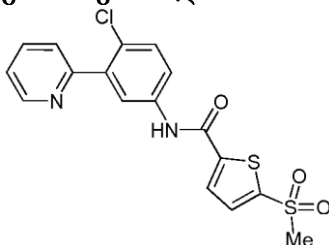
შეუღლებას და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს. MS (Q1) 377.0 (M)⁺.

მაგალითი 39 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-[(დიმეთილამინო)სულფონილ]ბენზამიდი



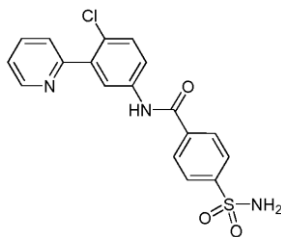
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (50 მგ) და 4-[(დიმეთილამინო)სულფონილ]ბენზოჰმჟავას შეუღლებას და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-[(დიმეთილამინო)სულფონილ]ბენზამიდს. MS (Q1) 416.0 (M)⁺.

მაგალითი 40 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-5-(მეთილსულფონილ)თიოფენ-2-კარბოქსამიდი



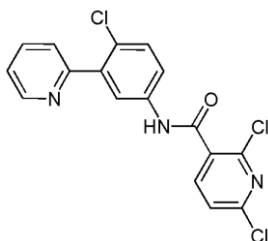
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (40 მგ) და 5-(მეთილსულფონილ)თიოფენ-2-კარბოჰმჟავას შეუღლებას და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-5-(მეთილსულფონილ)თიოფენ-2-კარბოქსამიდს. MS (Q1) 393.0 (M)⁺.

მაგალითი 41 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ამინოსულფონილ)ბენზამიდი



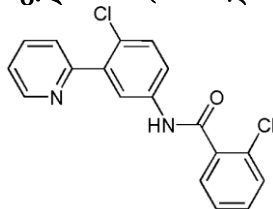
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (30 მგ) და 4-კარბოქსიბენზოლისულფონამიდის შეუღლებას და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ამინოსულფონილ)-ბენზამიდს. MS (Q1) 388.0 (M)⁺.

მაგალითი 42 2,6-დიქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდი



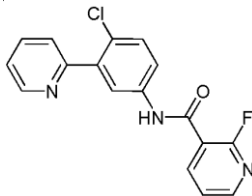
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (50 მგ) და 2,6-დიქლორნიკოტინმჟავას შეუღლებას და იღებენ 2,6-დიქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს. MS (Q1) 378.1 (M)⁺.

მაგალითი 43 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



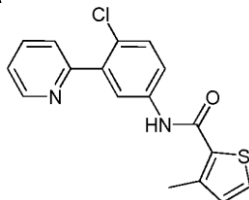
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (50 მგ) და 2-ქლორბენზოჟმჟავას შეუღლებას და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 343.1 (M)⁺.

მაგალითი 44 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-ფთორპირიდინ-3-კარბოქსამიდი



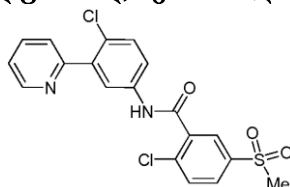
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (50 მგ) და 2-ფთორნიკოტინმჟავას შეუღლებას და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-ფთორპირიდინ-3-კარბოქსამიდს. MS (Q1) 328.1 (M)⁺.

მაგალითი 45 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-მეთილთიოფენ-2-კარბოქსამიდი



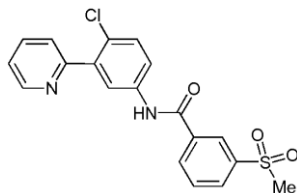
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (50 მგ) და 3-მეთილ-2-თიოფენეკარბონმჟავას შეუღლებას და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-მეთილთიოფენ-2-კარბოქსამიდს. MS (Q1) 329.0 (M)⁺.

მაგალითი 46 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-5-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდი



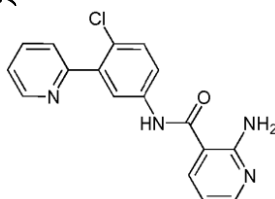
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის და 2-ქლორ-5-(მეთანსულფონილ)ბენზოჟმჟავას შეუღლებას და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-5-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 420.95 (M)⁺.

მაგალითი 47

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდი

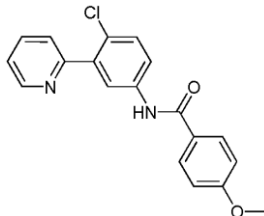
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის და 3-(მეთანსულფონილ)ბენზომჟავას შეუღლებას და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 387.2 (M)⁺.

მაგალითი 48

2-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდი

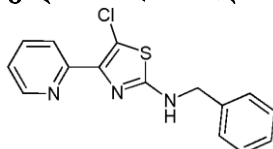
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (50 მგ) და 2-ამინონიკოტინმჟავას შეუღლებას და იღებენ 2-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-3-კარბოქსამიდს. MS (Q1) 325.2 (M)⁺.

მაგალითი 49

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-მეთოქსიბენზამიდი

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის და 4-მეთოქსილბენზომჟავას შეუღლებას და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-მეთოქსიბენზამიდს. MS (Q1) 341.2 (M)⁺.

მაგალითი 50

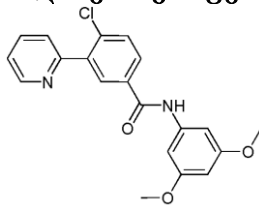
N-ბენზილ-5-ქლორ-4-(პირიდინ-2-ილ)თიაზოლ-2-ამინი

2-(ბრომაცეტილ)პირიდინის ჰიდრობრომიდის (100 მგ, 0.36 მმოლი) ხსნარს ეთანოლში (2 მლ) ამატებენ 1-ბენზილ-2-თიოშარდოვანას (90 მგ, 0.54 მმოლი). მიღებულ ყვითელი ფერის ხსნარს აკონცენტრირებენ, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-ბენზილ-4-(პირიდინ-2-ილ)თიაზოლ-2-ამინს.

N-ბენზილ-4-(პირიდინ-2-ილ)თიაზოლ-2-ამინის (60 მგ, 0.23 მმოლი) ხსნარს DMF-ში (2 მლ) აცივებენ 0°C-მდე, ამატებენ N-ქლორსუქცინიმიდს (33 მგ, 0.25 მმოლი) და სარეაქციო ნარევეს აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად. სარეაქციო ნარევეს გამსხნელს აცილებენ აორთქლებით,

პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-ბენზილ-5-ქლორ-4-(პირიდინ-2-ილ)თიაზოლ-2-ამინს. MS (Q1) 302.2 (M)⁺.

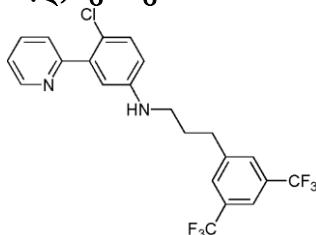
მაგალითი 51 4-ქლორ-N-(3,5-დიმეთოქსიფენილ)-3-(პირიდინ-2-ილ)ბენზამიდი



3-ბრომ-4-ქლორბენზოამიდას (250 მგ, 1.1 მმოლი) ხსნარს DMF-ში (2 მლ) ამატებენ PyBop-ს (550 მგ, 1.1 მმოლი) და DIPEA-ს (370 ულ, 2.1 მმოლი). 5 წუთის განმავლობაში მორევის შემდეგ, სარეაქციო ნარევს ამატებენ 3,5-დიმეთოქსიანალინს (105 მგ, 0.69 მმოლი) და ურევენ 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აზავენ ეთილ აცეტატით და თანმიმდევრობით რეცხავენ 0.1N HCl-ით, ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0.1N ხსნარით და მარილწყლით. ორგანულ ფენას აშრობენ (MgSO₄), აკონცენტრირებენ და მიღებულ ნედლ 3-ბრომ-4-ქლორ-N-(3,5-დიმეთოქსიფენილ)ბენზამიდს შემდეგ საფეხურში იყენებენ გაუსუფთავებლად.

3-ბრომ-4-ქლორ-N-(3,5-დიმეთოქსიფენილ)ბენზამიდს ხსნიან ინ 2-პირიდინილთიაზოლ-4-ამინის 0.5 M ხსნარში (2.5 მლ) და ამატებენ Pd(PPh₃)₄-ს (20 მგ, 0.02 მმოლი). სარეაქციო ნარევს აცხელებენ დახშულ რეაქტორში მიკროტალღებით დასხივებისთვის პირობებში 155°C-ზე 20 წუთის განმავლობაში. მიღებულ ხსნარს აზავენ ეთილ აცეტატით და რეცხავენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0.1N ხსნარით და შემდეგ მარილწყლით. ორგანულ ფენას აშრობენ (MgSO₄), აკონცენტრირებენ, ნედლ ნაშთს ნაწილობრივ ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე და მბმ-ში შებრუნებულ ფაზაზე მეორედ გასუფთავების შემდეგ იღებენ სუფთა 4-ქლორ-N-(3,5-დიმეთოქსიფენილ)-3-(პირიდინ-2-ილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 369.1 (M)⁺.

მაგალითი 52 N-(3-(3,5-ბის(ტრიფთორმეთილ)ფენილ)პროპილ)-4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ბენზამინი



3,5-ბის(ტრიფთორმეთილ)ჰიდროცინამინმაჟავას (1.0 გ, 3.5 მმოლი) და TEA-ს (0.46 გ, 4.5 მმოლი) ხსნარს THF-ში (16 მლ) აცივენ -40°C-მდე (ეთანოლი-წყალი/მშრალი ყინულის აბაზანა). ამ ნარევს წვეთობით ამატებენ იზობუტილ ქლორფორმატს (0.56 გ, 4.1 მმოლი) და მორევენ აგრძელებენ 1.5 საათის განმავლობაში, გამაცივებელი აბაზანის ტემპერატურის (-40) – (-20)°C ფარგლებში შენარჩუნების პირობებში. სარეაქციო ნარევს ამატებენ მყარ NaBH₄-ს (0.53 გ, 14 მმოლი), და H₂O-ს (1.3 მლ). მღვრიე ნარევს ურევენ ღამის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. შემდეგ სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ ვაკუუმში, ნაშთს ყოფენ ეთილ აცეტატს და წყალს შორის. წყლიან ფენას ამჟავებენ pH 1-მდე 37%-იანი HCl-ის დამატებით და აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. გაერთიანებულ ორგანულ ფენებს

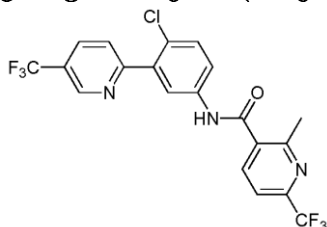
თანმიმდევრულად რეცხავენ NaHCO_3 -ის ნაჯერი ხსნარით და მარილწყლით, შემდეგ აშრობენ (MgSO_4) და აკონცენტრირებენ. მიღებულ ზეთს ასუფთავებენ ფლემ-ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (6 : 4 ეთილ ეთერი-ჰექსანი) და იღებენ 3-[3',5'-ბის(ტრიფთორმეთილ)ფენილ]-1-პროპანოლს.

3-[3',5'-ბის(ტრიფთორმეთილ)ფენილ]-1-პროპანოლს (0.88 გ, 3.2 მმოლი) და CBr_4 -ს (1.3 გ, 4.0 მმოლი) ხსნიან CH_2Cl_2 -ში (5 მლ) და აცივებენ 0°C -მდე. სარეაქციო ნარევს სამ ულუფად 0.5 საათის განმავლობაში ამატებენ ტრიფენილფოსფინს (1.3 გ, 4.8 მმოლი). ნარევს ურევვენ 0°C -ზე 10 წუთის განმავლობაში, შემდეგ აზავებენ პენტანით (30 მლ) და NaHCO_3 -ის ნაჯერი ხსნარით (30 მლ). წყლიან ფენას აცალკევებენ, რეცხავენ ეთილ ეთერით, გაერთიანებულ ორგანულ ფენებს აშრობენ (MgSO_4) და აკონცენტრირებენ. ნაშთს ასუფთავებენ ფლემ-ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (99 : 1 ეთილ ეთერი-ჰექსანი) და იღებენ 0.8 გ (74%) 3-[3',5'-ბის(ტრიფთორმეთილ)ფენილ]-1-ბრომპროპანს.

4-ქლორ-3-(2'-პირიდინილ)ანილინის (10 მგ, 0.05 მმოლი), 3-[3',5'-ბის(ტრიფთორმეთილ)ფენილ]-1-ბრომპროპანის (34 მგ, 0.1 მმოლი) და K_2CO_3 -ის (14 მგ, 0.1 მმოლი) ხსნარს DMF-ში (1 მლ) ურევვენ 100°C -ზე ღამის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს ამუავებენ 1N HCl-ის (წყალხსნარი) დამატებით და აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. გაერთიანებულ ორგანულ ფენებს რეცხავენ მარილწყლით, აშრობენ (MgSO_4) და აკონცენტრირებენ. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ პრეპარატიული მბმ-ით და იღებენ N-(3-(3,5-ბის(ტრიფთორმეთილ)ფენილ)პროპილ)-4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ბენზოლამინს.

მაგალითი 53

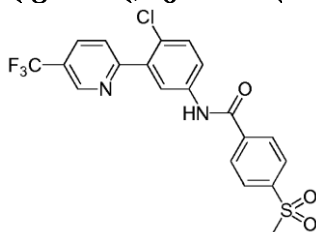
N-(4-ქლორ-3-(5-(ტრიფთორმეთილ)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



პროცედურაში A აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-(4,4,5,5-ტეტრაფთორ-1,3,2-დიოქსაბოროლან-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდის (~0.5 მმოლი) ურთიერთქმედებას 5-ტრიფთორმეთილ-2-ბრომპირიდინთან (113 მგ, 0.5 მმოლი). პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (5-50% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(5-(ტრიფთორმეთილ)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს თეთრი ფერის ქაფის სახით: 0.30 R_f (15% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); MS (Q1) 460 (M)⁺.

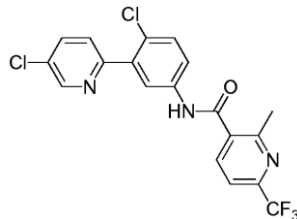
მაგალითი 54

N-(4-ქლორ-3-(5-(ტრიფთორმეთილ)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდი



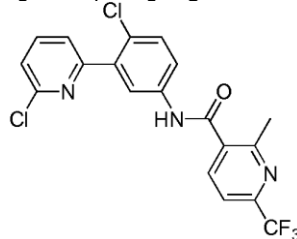
პროცედურაში A აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-(4,4,5,5-ტეტრაჰიდრო-1,3,2-დიოქსაბოროლან-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდის (~1.0 მმოლი) ურთიერთქმედებას 5-ტრიფთორმეთილ-2-ბრომპირიდინთან (226 მგ, 1 მმოლი). პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0 - 10% აცეტონი/დიქლორმეთანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(5-(ტრიფთორმეთილ)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: MS (Q1) 455 (M)⁺.

მაგალითი 55 N-(4-ქლორ-3-(5-ქლორპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



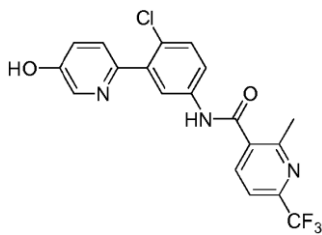
პროცედურაში I აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 5-ქლორპირიდინ-2-ილ ტრიფთორმეთანსულფონატის (4.12 მმოლი) ურთიერთქმედებას ტრიმეთილკალას ქლორიდთან და იღებენ 5-ქლორ-2-(ტრიმეთილსტანილ)პირიდინს. ნედლ პროდუქტს (~4 მმოლი) იყენებენ N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდთან (2 მმოლი) ურთიერთქმედების რეაქციაში, პროცედურაში K აღწერილის მიხედვით. პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-50% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(5-ქლორპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: 0.48 (25% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); MS (Q1) 427 (M)⁺.

მაგალითი 56 N-(4-ქლორ-3-(6-ქლორპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



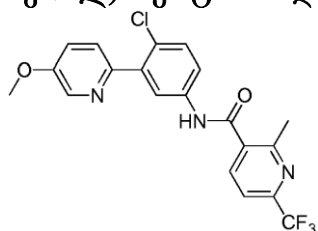
პროცედურაში I აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 6-ქლორპირიდინ-2-ილ ტრიფთორმეთანსულფონატის (4.12 მმოლი) ურთიერთქმედებას ტრიმეთილკალას ქლორიდთან და იღებენ 2-ქლორ-6-(ტრიმეთილსტანილ)პირიდინს. ნედლ პროდუქტს (~4 მმოლი) იყენებენ N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდთან (2 მმოლი) ურთიერთქმედების რეაქციაში, პროცედურაში K აღწერილის მიხედვით. პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (5-45% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(6-ქლორპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: 0.45 (25% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); MS (Q1) 426 (M)⁺.

მაგალითი 57 N-(4-ქლორ-3-(5-ჰიდროქსიპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



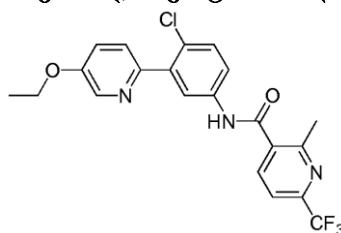
პროცედურაში J აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-(ტრიფთოპროპილსილილოქსი)პირიდინის (2.66 მმოლი) ურთიერთქმედებას ჰექსამეთილდისტანთან და იღებენ 5-(ტრიფთოპროპილსილილოქსი)-2-(ტრიმეთილსტანილ)პირიდინს. ნედლ პროდუქტს (~0.55 მმოლი) იყენებენ N-(4-ქლორ-3-იოდფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდთან (0.17 მმოლი) ურთიერთქმედების რეაქციაში, პროცედურაში K აღწერილის მიხედვით. პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-40% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(5-(ტრიფთოპროპილსილილოქსი)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს ყვითელი ფერის ზეთის სახით. N-(4-ქლორ-3-(5-(ტრიფთოპროპილსილილოქსი)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს (1 მმოლი) 23°C-ზე 30 წუთის განმავლობაში ამატებენ TBAF-ს (2 მლ, 1M ხსნარი THF-ში) ხსნარს THF-ში (1 მლ), აკონცენტრირებენ, ნაშთს ხელახლა ხსნიან ეთილ აცეტატში, რეცხავენ მარილწყლით, აშრობენ (MgSO₄) და აკონცენტრირებენ. ნედლ ნალექს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-10% იზოპროპანოლი/დიქლორმეთანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(5-ჰიდროქსიპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: 0.59 (10% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); MS (Q1) 408 (M)⁺.

მაგალითი 58 N-(4-ქლორ-3-(5-მეთოქსიპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



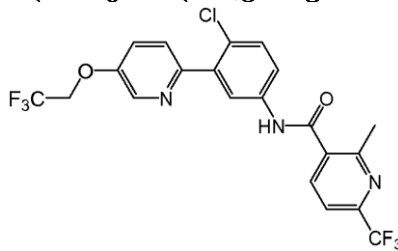
პროცედურაში L აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-(5-ჰიდროქსიპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდის (0.12 მმოლი) ურთიერთქმედებას ჭარბი რაოდენობის იოდმეთანთან. პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-100% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(5-მეთოქსიპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: 0.57 (50% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); MS (Q1) 423(M)⁺.

მაგალითი 59 N-(4-ქლორ-3-(5-ეთოქსიპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



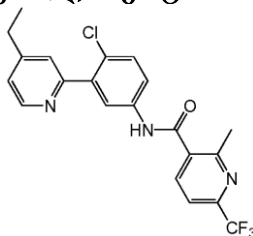
პროცედურაში L აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-(5-ჰიდროქსიპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდის (0.05 მმოლი) ურთიერთქმედებას ჭარბი რაოდენობის იოდეთანთან. პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-100% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(5-ეთოქსიპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: 0^oშ R_f = 0.64 (50% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); MS (Q1) 436 (M)⁺.

მაგალითი 60 N-(4-ქლორ-3-(5-(2,2,2-ტრიფთორეთოქსი)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



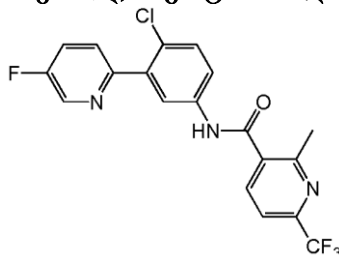
პროცედურაში L აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-(5-ჰიდროქსიპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდის (0.12 მმოლი) ურთიერთქმედებას ჭარბი რაოდენობის ტრიფთორმეთილ იოდითან. პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-40% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(5-(2,2,2-ტრიფთორეთოქსი)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით: 0^oშ R_f = 0.64 (40% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი); MS (Q1) 490 (M)⁺.

მაგალითი 61 N-(4-ქლორ-3-(4-ეთილპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



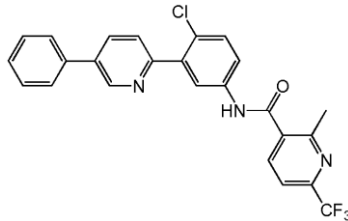
N-(4-ქლორ-3-(4,4,5,5-ტეტრაჰემითილ-1,3,2-დიოქსაბოროლან-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს (~1 მმოლი) იყენებენ 4-ეთილ-2-ბრომპირიდინთან (1 მმოლი) რეაქციაში, პროცედურაში A აღწერილის მიხედვით. პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-60% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(4-ეთილპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს მოყავისფრო-ნარინჯისფერი ნალექის სახით: MS (Q1) 419 (M)⁺.

მაგალითი 62 N-(4-ქლორ-3-(5-ფთორპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



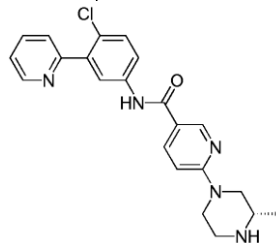
N-(4-ქლორ-3-(4,4,5,5-ტეტრაჰიდრო-1,3,2-დიოქსაბოროლან-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს (~1 მმოლი) იყენებენ 5-ფთორ-2-ბრომპირიდინთან (1 მმოლი) ურთიერთქმედების რეაქციაში, პროცედურაში A აღწერილის მიხედვით. პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (5-45% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(5-ფთორპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს მოყავისფრო-ნარინჯისფერი ნალექის სახით: MS (Q1) 409 (M)⁺.

მაგალითი 63 N-(4-ქლორ-3-(5-ფენილპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)-ნიკოტინამიდი



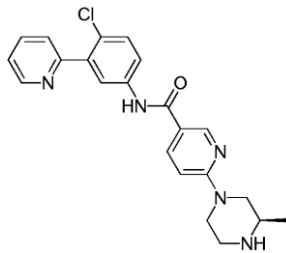
პროცედურაში J აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 5-ფენილპირიდინ-2-ილ ტრიფთორმეთანსულფონატის (1.5 მმოლი) ურთიერთქმედებას ტრიმეთილკალას ქლორიდთან და იღებენ 5-ფენილ-2-(ტრიმეთილსტანილ)პირიდინს. ნედლ პროდუქტს (~1.25 მმოლი) იყენებენ N-(4-ქლორ-3-ილფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდთან (1 მმოლი) ურთიერთქმედების რეაქციაში, პროცედურაში K აღწერილის მიხედვით. პროდუქტს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (1% აცეტონი/მეთილენ ქლორიდი) და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(5-ფენილპირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს მოყავისფრო-ნარინჯისფერი ნალექის სახით: 0.15 (1% აცეტონი/მეთილენ ქლორიდი); MS (Q1) 467 (M)⁺.

მაგალითი 64 (S)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



პროცედურაში F აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და 75 მგ (S)-2-მეთილპიპერაზინის ხსნარის რეაქციას 0.75 მლ ბუტანოლში, 160°C-ზე 60 წუთის განმავლობაში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 408 (M)⁺.

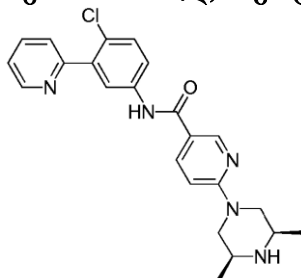
მაგალითი 65 (R)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



პროცედურაში F აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და 75 მგ (R)-2-მეთილპიპერაზინის რეაქციას 0.75 მლ ბუტანოლში, 160°C-ზე 60 წუთის განმავლობაში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და ირებენ (R)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 408 (M)⁺.

მაგალითი 66

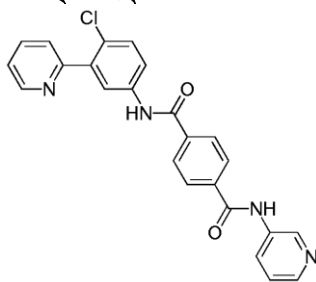
**N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-((3S,5R)-3,5-
დიმეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი**



პროცედურაში F აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (75 მგ) და 114 მგ 2,6-დიმეთილპიპერაზინის ურთიერთქმედებას 1 მლ ბუტანოლში, 160°C-ზე 60 წუთის განმავლობაში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და ირებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-((3S,5R)-3,5-დიმეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

მაგალითი 67

**N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(პირიდინ-3-
ილ)ტერეფთალამიდი**

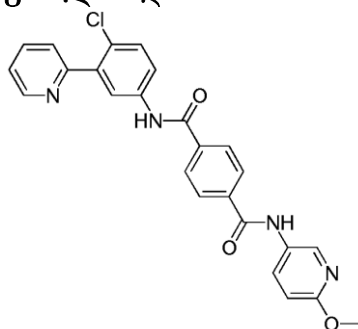


320 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის აუღლებენ 400 მგ 4-(მეთოქსიკარბონილ)ბენზომჟავასთან, პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, და იღებენ მეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზოატს. შემდეგ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზოატს აჰიდრირებენ, პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით და იღებენ 550 მგ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას. 50 მგ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას აუღლებენ 3-ამინოპირიდინთან, პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით. ორგანულ ფენას აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე, ნაშთს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N¹-

(4-ქლორ-3-პირიდინ-2-ილ)ფენილ- N^4 -(პირიდინ-3-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 429 (M)⁺.

მაგალითი 68

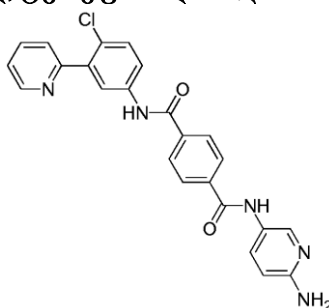
N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(6-მეთოქსიპირიდინ-3-ილ)ტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 2-მეთოქსი-5-ამინოპირიდინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(6-მეთოქსიპირიდინ-3-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 459 (M)⁺.

მაგალითი 69

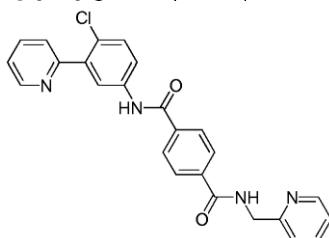
N^1 -(6-ამინოპირიდინ-3-ილ)- N^4 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 2,5-დიაამინოპირიდინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N^1 -(6-ამინოპირიდინ-3-ილ)- N^4 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 444 (M)⁺.

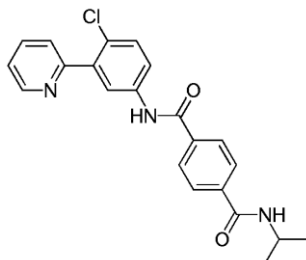
მაგალითი 70

N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(პირიდინ-2-ილმეთილ)ტერეფთალამიდი



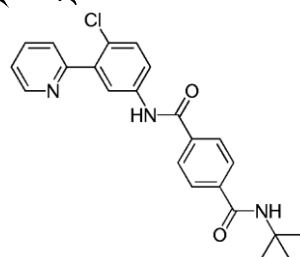
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 2-(ამინომეთილ)პირიდინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(პირიდინ-2-ილმეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 443 (M)⁺.

მაგალითი 71

N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-იზოპროპილტერეფთალამიდი

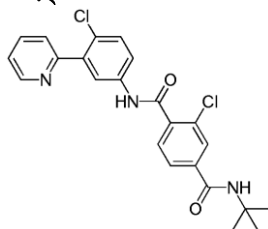
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას იზოპროპილამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-იზოპროპილტერეფთალამიდს. MS (Q1) 394 (M)⁺.

მაგალითი 72

N¹-t-ბუტილ-N⁴-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდი

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას t-ბუტილამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N¹-t-ბუტილ-N⁴-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 408 (M)⁺.

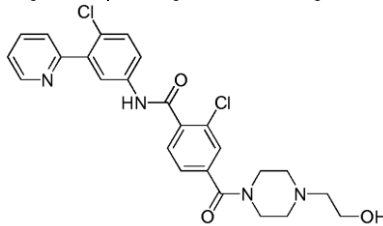
მაგალითი 73

N⁴-t-ბუტილ-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდი

67 მლ 2-ქლორ-1,4-დიმეთილბენზოლის და 356 გ კალიუმის პერმანგანატის ხსნარს 1.5 ლ H₂O-ში აღუდებენ უკუმაცივით რამდენიღე საათის განმავლობაში და საწყისი ნაერთების არსებობას ამოწმებენ ოზმ ანალიზით. კალიუმის პერმანგანატს აგროვებენ ფილტრაციით, სარეაქციო ნარევის ამჟავებენ, ფილტრავენ და იღებენ 2-ქლორტერეფთალიდის მჟავას. 46.8 გ 2-ქლორტერეფთალიდის მჟავას ღამის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე ამუშავებენ აირადი HCl-ის ნაჯერი ხსნარით MeOH-ში. სარეაქციო ნარევის აკონცენტრირებენ, ატუტიანებენ, აშრობენ და იღებენ დიმეთილ 2-ქლორტერეფთალატს. 20 გ დიმეთილ 2-ქლორტერეფთალატის ხსნარს DCM-ში აცივებენ 0°C-მდე და წვეთობით რამდენიღე საათის განმავლობაში ამატებენ 87 მლ DCM-ის 1M ხსნარს BBr₃-ში. სარეაქციო ნარევის შემდგომ ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე და ურევენ რეაქციის დასრულებამდე. შემდეგ, 2-

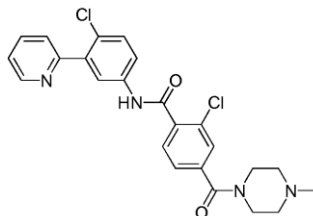
ქლორ-4-(მეთოქსიკარბონილ)ბენზომჟავას ასუფთავებენ ISCO Combi-Flash-ით. 959 მგ 2-ქლორ-4-(მეთოქსიკარბონილ)ბენზომჟავას აუღლებენ 750 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან, პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით. 1 გ მეთილ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზოატს აჰიდრირებენ, პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით და იღებენ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას. 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას აუღლებენ t-ბუტილამინთან, პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N⁴-t-ბუტილ-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 443.2 (M)⁺.

მაგალითი 74 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-(2-ჰიდროქსიეთილ)პიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდი



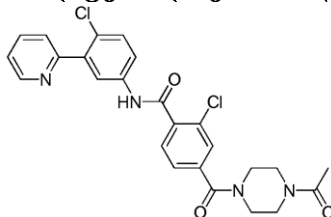
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას N-(2-ჰიდროქსიეთილ)პიპერაზინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-(2-ჰიდროქსიეთილ)პიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 499 (M)⁺.

მაგალითი 75 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-მეთილპიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 1-მეთილპიპერაზინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-მეთილპიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 469 (M)⁺.

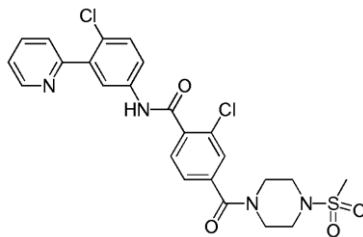
მაგალითი 76 4-(4-აცეტილპიპერაზინ-1-კარბონილ)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 1-აცეტილპიპერაზინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე

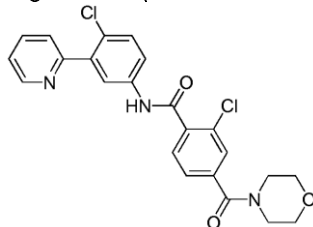
და იღებენ 4-(4-აცეტილპიპერაზინ-1-კარბონილ)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 497 (M)⁺.

მაგალითი 77 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-(მეთილსულფონილ)პიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდი



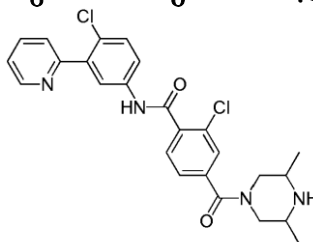
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 1-სულფონილპიპერაზინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-(მეთილსულფონილ)პიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 533 (M)⁺.

მაგალითი 78 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მორფოლინ-4-კარბონილ)ბენზამიდი



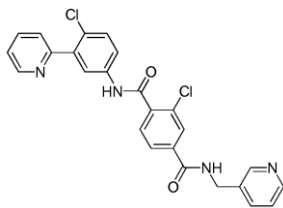
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას მორფოლინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მორფოლინ-4-კარბონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 456 (M)⁺.

მაგალითი 79 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3,5-დიმეთილპიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდი



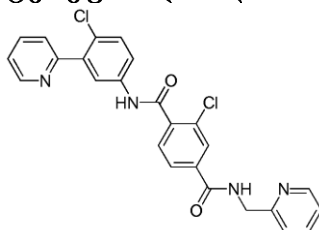
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 2,6-დიმეთილპიპერაზინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3,5-დიმეთილპიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 483 (M)⁺.

მაგალითი 80 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(პირიდინ-3-ილმეთილ)ტერეფთალამიდი



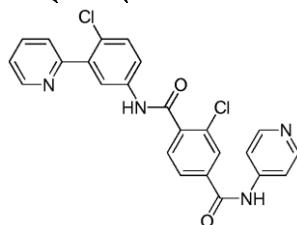
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 3-(ამინომეთილ)პირიდინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(პირიდინ-3-ილმეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 477 (M)⁺.

მაგალითი 81 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(პირიდინ-2-ილმეთილ)ტერეფთალამიდი



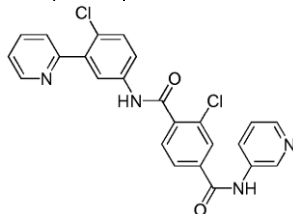
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 2-(ამინომეთილ)პირიდინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(პირიდინ-2-ილმეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 477 (M)⁺.

მაგალითი 82 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(პირიდინ-4-ილ)ტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 4-ამინოპირიდინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(პირიდინ-4-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 463 (M)⁺.

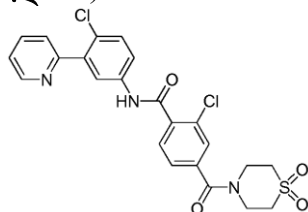
მაგალითი 83 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(პირიდინ-3-ილ)ტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 3-

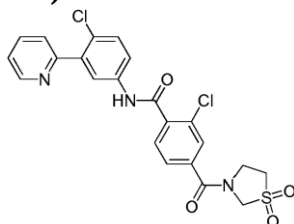
ამინოპირიდინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(პირიდინ-3-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 463 (M)⁺.

მაგალითი 84 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(თიომორფოლინ-4-კარბონილ)ბენზამიდი (S-დაჟანგული თიომორფოლინი)



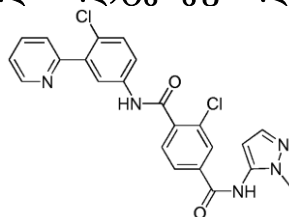
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას თიომორფოლინთან. პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ ნედლი 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(თიომორფოლინ-4-კარბონილ)ბენზამიდის დაჟანგვა თიომორფოლინ გოგირდის გამოყენებით, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(თიომორფოლინ-4-კარბონილ)ბენზამიდს (რომელშიც თიომორფოლინ გოგირდი დაჟანგულია SO₂-მდე). MS (Q1) 504 (M)⁺.

მაგალითი 85 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(თიაზოლიდინ-3-კარბონილ)ბენზამიდი (S-დაჟანგული თიაზოლიდინი)



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას თიაზოლიდინთან. პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ ნედლი 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(თიაზოლიდინ-3-კარბონილ)ბენზამიდის თიაზოლინ გოგირდით დაჟანგვის რეაქციას, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(თიაზოლიდინ-3-კარბონილ)ბენზამიდს (რომელშიც თიაზოლიდინ გოგირდი დაჟანგულია SO₂-მდე). MS (Q1) 490 (M)⁺.

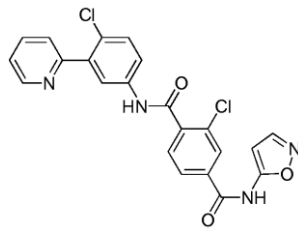
მაგალითი 86 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1-მეთილ-1H-პირაზოლ-5-ილ)ტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 5-ამინო-1-მეთილპირაზოლთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე

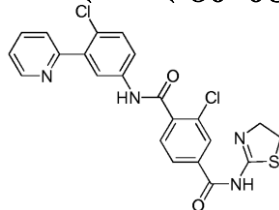
და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1-მეთილ-1H-პირაზოლ-5-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 466 (M)⁺.

მაგალითი 87 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(იზოქსაზოლ-5-ილ)ტერეფთალამიდი



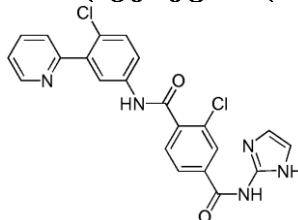
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 5-ამინოიზოქსაზოლთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმტ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(იზოქსაზოლ-5-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 463 (M)⁺.

მაგალითი 88 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(4,5-დიჰიდროთიაზოლ-2-ილ)ტერეფთალამიდი



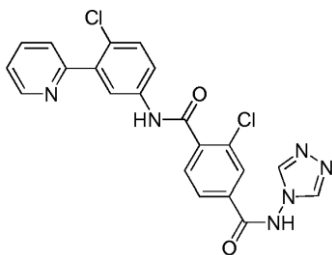
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 2-ამინო-4,5-დიჰიდროთიაზოლთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმტ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(4,5-დიჰიდროთიაზოლ-2-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 471 (M)⁺.

მაგალითი 89 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1H-იმიდაზოლ-2-ილ)ტერეფთალამიდი



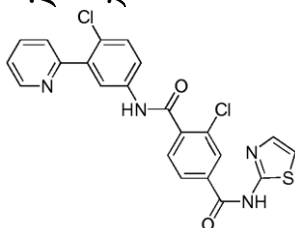
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 2-ამინოიმიდაზოლთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმტ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1H-იმიდაზოლ-2-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 452 (M)⁺.

მაგალითი 90 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(4H-1,2,4-ტრიაზოლ-4-ილ)ტერეფთალამიდი



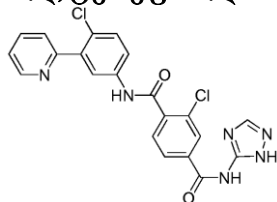
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოჰმუავას შეუღლებას 4-ამინო-1,2,4-ტრიაზოლთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(4H-1,2,4-ტრიაზოლ-4-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 453 (M)⁺.

მაგალითი 91 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(თიაზოლ-2-ილ)ტერეფთალამიდი



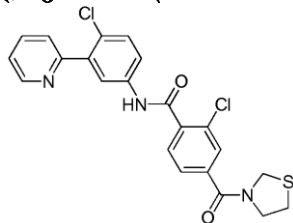
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოჰმუავას შეუღლებას 2-ამინოთიაზოლთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(თიაზოლ-2-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 469 (M)⁺.

მაგალითი 92 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1H-1,2,4-ტრიაზოლ-5-ილ)ტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოჰმუავას შეუღლებას 3-ამინო-1,2,4-ტრიაზოლთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1H-1,2,4-ტრიაზოლ-5-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 453 (M)⁺.

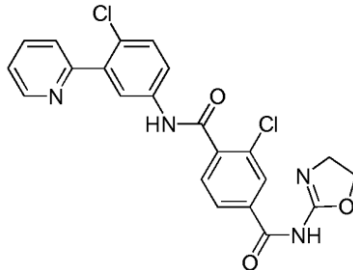
მაგალითი 93 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(თიაზოლიდინ-3-კარბონილ)ბენზამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოჰმუავას შეუღლებას თიაზო-

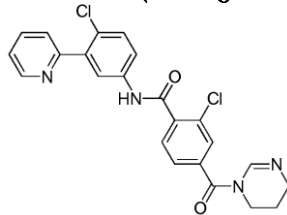
ლინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(თიაზოლიდინ-3-კარბონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 459 (M)⁺.

მაგალითი 94 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(4,5-დიჰიდროოქსაზოლ-2-ილ)ტერეფთალამიდი



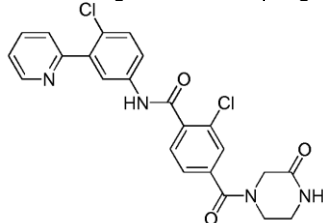
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოიმუასს შეუღლებას 2-ამინო-4,5-დიჰიდროოქსაზოლთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(4,5-დიჰიდროოქსაზოლ-2-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 456 (M)⁺.

მაგალითი 95 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(1,4,5,6-ტეტრაჰიდროპირიმიდინ-1-კარბონილ)ბენზამიდი



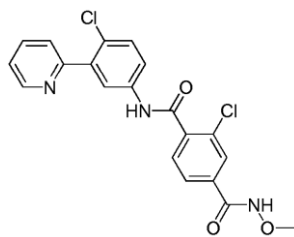
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოიმუასს შეუღლებას 1,4,5,6-ტეტრაჰიდროპირიმიდინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(1,4,5,6-ტეტრაჰიდროპირიმიდინ-1-კარბონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 454 (M)⁺.

მაგალითი 96 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3-ოქსოპიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდი



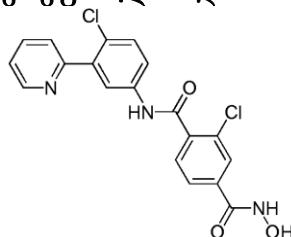
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოიმუასს შეუღლებას 3-ოქსოპიპერაზინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3-ოქსოპიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 470 (M)⁺.

მაგალითი 97 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-მეთოქსიტერეფთალამიდი



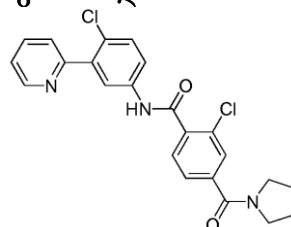
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას N-მეთილჰიდროქსილამინის ჰიდროქლორიდთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-მეთოქსიტერეფთალამიდს. MS (Q1) 417 (M)⁺.

მაგალითი 98 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-ჰიდროქსიტერეფთალამიდი



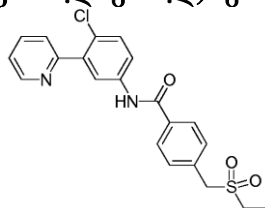
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას ჰიდროქსილამინ ჰიდროქლორიდთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-ჰიდროქსიტერეფთალამიდს. MS (Q1) 403 (M)⁺.

მაგალითი 99 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პიროლიდინ-1-კარბონილ)ბენზამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას პიროლიდინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პიროლიდინ-1-კარბონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 441 (M)⁺.

მაგალითი 100 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი

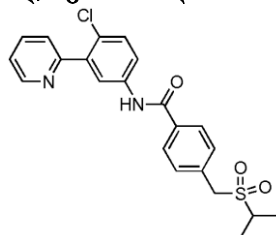


ახორციელებენ ეთანსულფონილ ქლორიდის აღდგენას ნატრიუმის ეთანსულფინატმდე J. Med. Chem. 1989, vol. 32, no. 11, p 2436-ში აღწერილი

მეთოდის მიხედვით. 3.67 გ ნატრიუმის კარბონატის და 5.51 გ ნატრიუმის სულფატის ხსნარს 13 მლ წყალში წვეთობით ამატებენ 2.5 მლ ეთანსულფონილ ქლორიდს. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევეს წყალს აცილებენ აორთქლებით, წარმოქმნილ ნალექს ასუსპენდირებენ ეთანოლში, აცხელებენ 80°C-მდე 1 საათის განმავლობაში და ნალექს ფილტრავენ. შემდეგ ფილტრატს აორთქლებენ და იღებენ 2.5 გ ნატრიუმის ეთანსულფინატს. 293 მგ ნატრიუმის ეთანსულფინატს ამატებენ 230 მგ მეთილ (4-ბრომეთილ)ბენზოატს 2 მლ DMF-ში და აცხელებენ მიკროტალღებით დასხივების პირობებში 120°C-ზე 5 წუთის განმავლობაში. შემდეგ სარეაქციო ნარევეს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით და მარილწყლით, ორგანულ ფენას აორთქლებენ და იღებენ 250 მგ მეთილ 4-(ეთილსულფონილმეთილ)ბენზოატს. 200 მგ მეთილ 4-(ეთილსულფონილმეთილ)ბენზოატის ჰიდროლიზი პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით იძლევა 119 მგ 4-(ეთილსულფონილმეთილ)ბენზომჟავას.

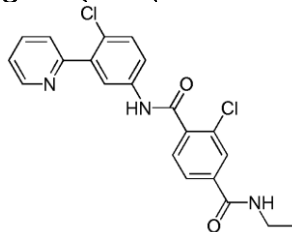
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-(ეთილსულფონილმეთილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 67 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან. პროდუქტს აკრისტალბენ მეთანოლიდან და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 415 (M)⁺.

მაგალითი 101 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იზოპროპილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



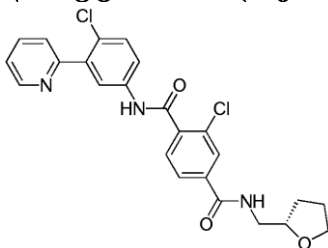
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იზოპროპილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდის მიღების ხერხის ანალოგიურად, იმ განსხვავებით, რომ ეთანსულფონილ ქლორიდის ნაცვლად იყენებენ პროპან-2-სულფონილ ქლორიდს. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იზოპროპილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 429 (M)⁺.

მაგალითი 102 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-ეთილტერფთალამიდი



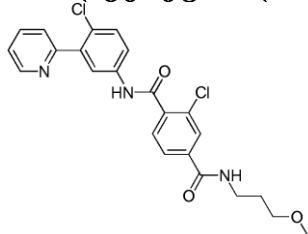
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას ეთილამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-ეთილტერფთალამიდს. MS (Q1) 415 (M)⁺.

მაგალითი 103

**(S)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-
((ტეტრაჰიდროფურან-2-ილ)მეთილ)ტერეფთალამიდი**

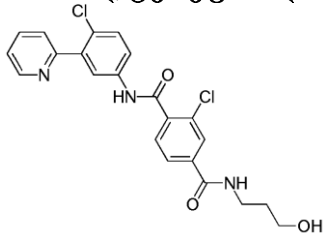
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოქსაქსს შეუღლებას (S)-(+)-ტეტრაჰიდროფურილამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმძ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-((ტეტრაჰიდროფურან-2-ილ)მეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 471 (M)⁺.

მაგალითი 104

**2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(3-
მეთოქსიპროპილ)ტერეფთალამიდი**

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოქსაქსს შეუღლებას 3-მეთოქსიპროპილამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმძ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(3-მეთოქსიპროპილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 459 (M)⁺.

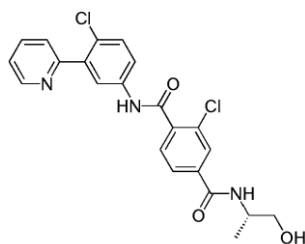
მაგალითი 105

**2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(3-
ჰიდროქსიპროპილ)ტერეფთალამიდი**

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოქსაქსს შეუღლებას 3-ჰიდროქსიპროპილამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმძ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(3-ჰიდროქსიპროპილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 445 (M)⁺.

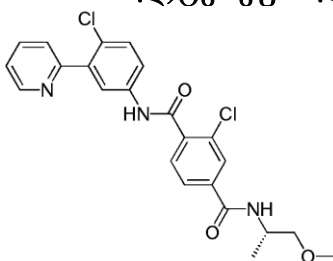
მაგალითი 106

**(S)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1-
ჰიდროქსიპროპან-2-ილ)ტერეფთალამიდი**



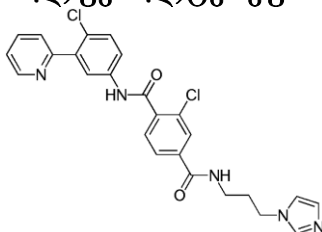
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას (S)-2-ამინო-1-პროპანოლთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1-ჰიდროქსიპროპან-2-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 445 (M)⁺.

მაგალითი 107 (S)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1-მეთოქსიპროპან-2-ილ)ტერეფთალამიდი



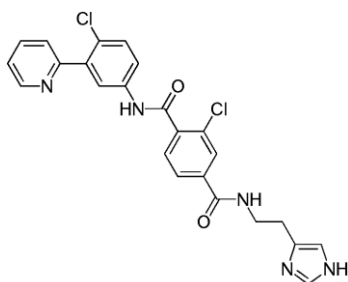
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას (S)-1-მეთოქსი-2-პროპილამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1-მეთოქსიპროპან-2-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 459 (M)⁺.

მაგალითი 108 N⁴-(3-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)პროპილ)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდი



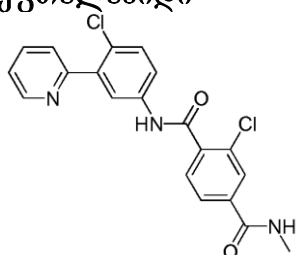
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 1-(3-ამინოპროპილ)იმიდაზოლთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N⁴-(3-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)პროპილ)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 495 (M)⁺.

მაგალითი 109 N⁴-(2-(1H-იმიდაზოლ-4-ილ)ეთილ)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდი



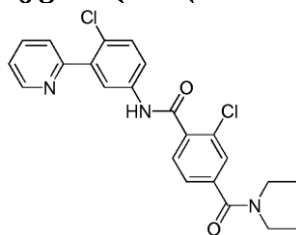
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას ჰისტამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმტ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N^4 -(2-(1H-იმიდაზოლ-4-ილ)ეთილ)-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 481 (M)⁺.

მაგალითი 110 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -მეთილტერეფთალამიდი



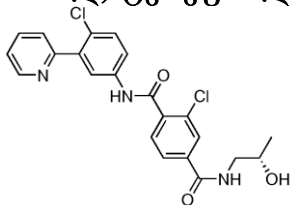
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას მეთილამინ ჰიდროქლორიდთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმტ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -მეთილტერეფთალამიდს. MS (Q1) 401 (M)⁺.

მაგალითი 111 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4,N^4 -დიეთილტერეფთალამიდი



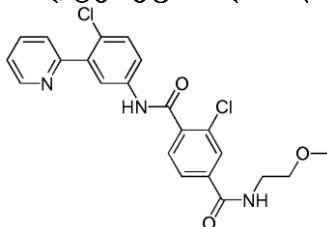
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას დიეთილამინის ჰიდროქლორიდთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმტ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4,N^4 -დიეთილტერეფთალამიდს. MS (Q1) 443 (M)⁺.

მაგალითი 112 (S)-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(2-ჰიდროქსიპროპილ)-ტერეფთალამიდი



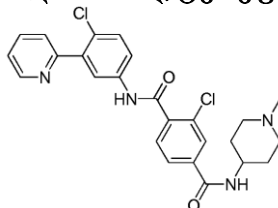
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას (S)-1-ამინო-2-პროპანოლთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-ჰიდროქსიპროპილ)-ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 444 (M)⁺.

მაგალითი 113 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-მეთოქსიეთილ)ტერეფთალამიდი



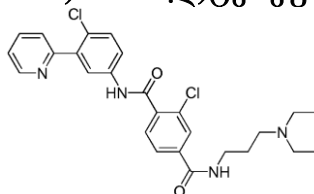
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 2-მეთოქსიეთანამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-მეთოქსიეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 444 (M)⁺.

მაგალითი 114 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1-მეთილპიპერიდინ-4-ილ)ტერეფთალამიდი



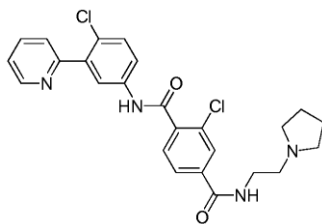
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 4-ამინო-1-მეთილპიპერიდინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1-მეთილპიპერიდინ-4-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 483 (M)⁺.

მაგალითი 115 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(3-(დიეთილამინო)პროპილ)ტერეფთალამიდი



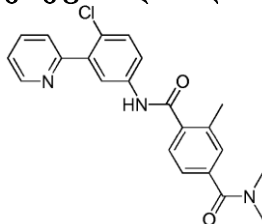
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას N,N-დიეთილპროპილენდიამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(3-(დიეთილამინო)პროპილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 499 (M)⁺.

მაგალითი 116 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-(პიროლიდინ-1-ილ)ეთილ)ტერეფთალამიდი



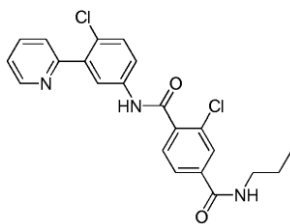
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას N-(2-ამინოეთილ)პიროლიდინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-(პიროლიდინ-1-ილ)ეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 483 (M)+.

მაგალითი 117 N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴,N⁴,2-ტრიმეთილტერეფთალამიდი



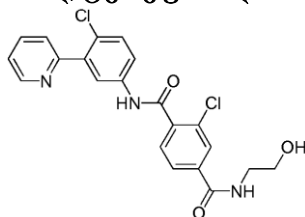
დასშულ ჭურჭელში, 1.94 გ დიმეთილ 2-ბრომტერეფთალატს ხსნიან 4 მლ HMPA-ში, ახორციელებენ ხსნარის დეგაზაციას აზოტით და შემდეგ ამატებენ 1.1 მლ ტეტრაამთილ კალას და 0.077 გ პალადიუმ ტეტრაკისტრიფენილფოსფენს. შემდეგ ჭურჭელს ხუფავენ, სარეაქციო ნარევს აცხელებენ 65°C-მდე 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს ყოფენ ეთილეთერს და წყალს შორის და აექსტრაჰირებენ. ორგანულ ფენებს რეცხავენ 5%-იანი ამონიუმის ჰიდროქსიდით, 1N HCl-ით, კვლავ 5%-იანი ამონიუმის ჰიდროქსიდით და ბოლოს წყლით. სარეაქციო ნარევს ფილტრავენ ნატრიუმის სულფატზე და გამხსნელის აორთქლების შემდეგ იღებენ 1.44 გ ნედლ დიმეთილ 2-მეთილტერეფთალატს. 210 მგ დიმეთილ 2-მეთილტერეფთალატის პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით ჰიდროლიზით მიღებულ 4-(მეთოქსიკარბონილ)-3-მეთილბენზომჟავას ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (გრადიენტი: 0% - 70% EtOAc ჰექსანში) და იღებენ 115 მგ 4-(მეთოქსიკარბონილ)-3-მეთილბენზომჟავას. შემდეგ, პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-(მეთოქსიკარბონილ)-3-მეთილბენზომჟავას შეუღლებას დიმეთილამინ ჰიდროქლორიდთან. მიღებულ ნედლ მეთილ 4-(დიმეთილკარბამოილ)-2-მეთილბენზოატის ჰიდროლიზი პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით იძლევა 110 მგ 4-(დიმეთილკარბამოილ)-2-მეთილბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 110 მგ 4-(დიმეთილკარბამოილ)-2-მეთილბენზომჟავასთან და იღებენ N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴,N⁴,2-ტრიმეთილტერეფთალამიდს. MS (Q1) 394 (M)+.

მაგალითი 118 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-პროპილტერეფთალამიდი



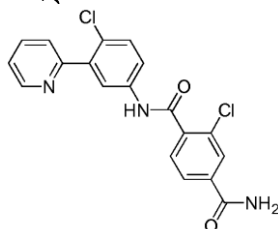
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზომჟავას შეუღლებას პროპილ-ამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-პროპილტერეფთალამიდს. MS (Q1) 430 (M)⁺.

მაგალითი 119 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-ჰიდროქსიეთილ)ტერეფთალამიდი



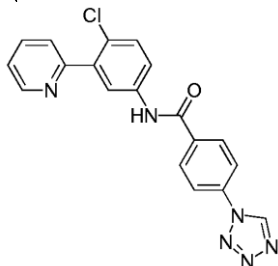
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზომჟავას შეუღლებას პროპილ-ამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-ჰიდროქსიეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 428 (M)⁺.

მაგალითი 120 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-ჰიდროქსიეთილ)ტერეფთალამიდი



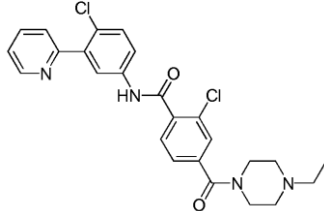
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზომჟავას შეუღლებას ამონიუმის ქლორიდთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-ჰიდროქსიეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 386 (M)⁺.

მაგალითი 121 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(1H-ტეტრაზოლ-1-ილ)ბენზამიდი



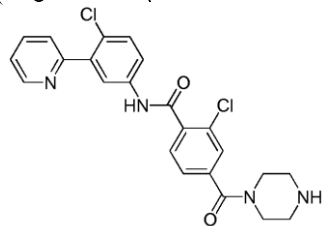
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (50 მგ) შეუღლებას 4-(1H-ტეტრაზოლ-1-ილ)ბენზომჟავასთან და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(1H-ტეტრაზოლ-1-ილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 421.0 (M)⁺.

მაგალითი 122 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-ეთილპიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდი



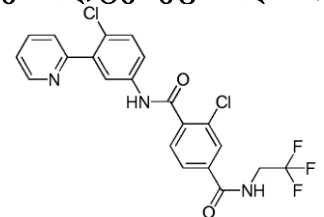
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 1-ეთილპიპერაზინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-ეთილპიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 483 (M)⁺.

მაგალითი 123 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდი



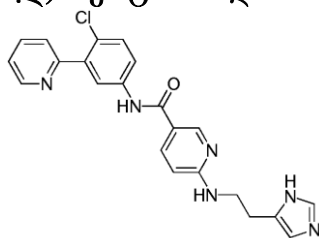
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას Boc-პიპერაზინთან. ორგანულ ფენას აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე და ამუშავებენ TFA-ით. 1 საათის შემდეგ სარეაქციო ნარევეს TFA-ს აცილებენ და ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პიპერაზინ-1-კარბონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 455 (M)⁺.

მაგალითი 124 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2,2,2-ტრიფთორეთილ)ტერეფთალამიდი



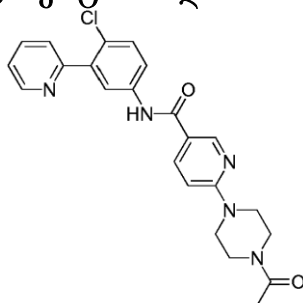
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 2,2,2-ტრიფთორეთილამინთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2,2,2-ტრიფთორეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 469 (M)⁺.

მაგალითი 125 **6-(2-(1H-იმიდაზოლ-5-ილ)ეთილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდი**



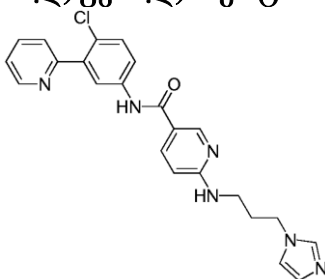
პროცედურაში F აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და 100 მგ ჰისტამინის ურთიერთქმედებას ბუტანოლში (0.5 მლ). ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 6-(2-(1H-იმიდაზოლ-5-ილ)ეთილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 419 (M)⁺.

მაგალითი 126 **6-(4-აცეტილპიპერაზინ-1-ილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდი**



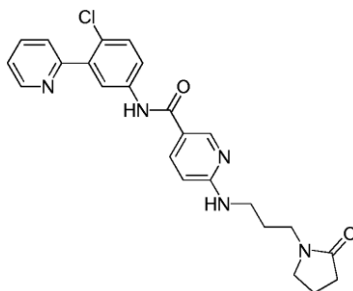
პროცედურაში F აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და 0.12 მლ აცეტილპიპერაზინის ურთიერთქმედებას ბუტანოლში (0.5 მლ). ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 6-(4-აცეტილპიპერაზინ-1-ილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 436 (M)⁺.

მაგალითი 127 **6-(3-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)პროპილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდი**



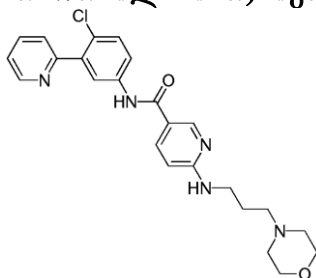
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და 125 მგ 1-(3-ამინოპროპილ)იმიდაზოლის ხსნარის ბუტანოლში (0.5 მლ) გამოყენებით ახორციელებენ პროცედურას F. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 6-(3-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)პროპილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 433 (M)⁺.

მაგალითი 128 **N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3-(2-ოქსოპიროლიდინ-1-ილ)პროპილამინო)ნიკოტინამიდი**



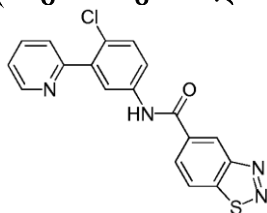
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და 0.42 მლ 1-(3-ამინოპროპილ)-2-პიროლიდინონის ხსნარის ბუტანოლში (0.5 მლ) გამოყენებით ახორციელებენ პროცედურას F. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3-(2-ოქსოპიროლიდინ-1-ილ)პროპილამინო)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 450 (M)⁺.

მაგალითი 129 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3-მორფოლინოპროპილამინო)ნიკოტინამიდი



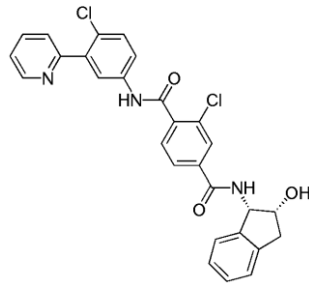
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-ქლორ-3-კარბოქსამიდის (50 მგ) და 0.14 მლ N-(3-ამინოპროპილ)მორფოლინის ხსნარის ბუტანოლში (0.5 მლ) გამოყენებით ახორციელებენ პროცედურას F. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3-მორფოლინოპროპილამინო)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 452 (M)⁺.

მაგალითი 130 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზ[d][1,2,3]თიადიაზოლ-5-კარბოქსამიდი



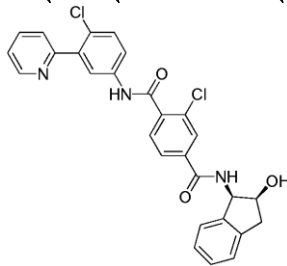
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას ბენზ-1,2,3-თიადიაზოლ-5-კარბონმჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზ[d][1,2,3]თიადიაზოლ-5-კარბოქსამიდს. MS (Q1) 367 (M)⁺.

მაგალითი 131 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-((1S,2R)-2-ჰიდროქსი-2,3-დიჰიდრო-1H-ინდენ-1-ილ)ტერეფთალამიდი



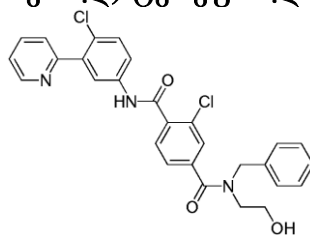
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას (1S,2R)-1-ამინო-2,3-დიჰიდრო-1H-ინდენ-2-ოლთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-((1S,2R)-2-ჰიდროქსი-2,3-დიჰიდრო-1H-ინდენ-1-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 518.2 (M)⁺.

მაგალითი 132 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-((1R,2S)-2-ჰიდროქსი-2,3-დიჰიდრო-1H-ინდენ-1-ილ)ტერეფთალამიდი



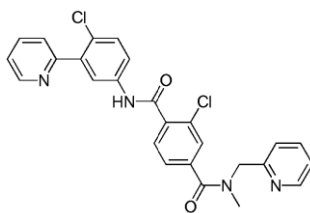
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას (1R,2S)-1-ამინო-2,3-დიჰიდრო-1H-ინდენ-2-ოლთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-((1R,2S)-2-ჰიდროქსი-2,3-დიჰიდრო-1H-ინდენ-1-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 518.2 (M)⁺.

მაგალითი 133 N⁴-ბენზილ-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-ჰიდროქსიეთილ)-ტერეფთალამიდი



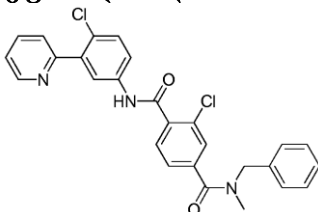
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 40 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 2-(ბენზილამინო)ეთანოლთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N⁴-ბენზილ-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-ჰიდროქსიეთილ)-ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 520 (M)⁺.

მაგალითი 134 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-მეთილ-N⁴-(პირიდინ-2-ილმეთილ)ტერეფთალამიდი



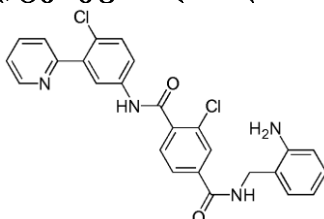
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 40 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოიმჟავას შეუღლებას N-მეთილ-1-(პირიდინ-2-ილ)მეთანამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-მეთილ-N⁴-(პირიდინ-2-ილმეთილ)ცერეფთალამიდი. MS (Q1) 491 (M)⁺.

მაგალითი 135 N^4 -ბენზილ-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -მეთილტერეფთალამიდი



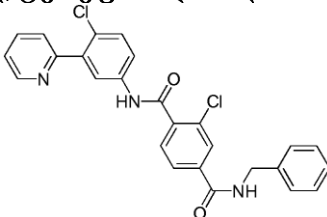
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 40 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილბენზოქსავას შეუღლებას N-მეთილ-1-ფენილმეთანამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმთ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N⁴-ბენზილ-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-მეთილტერეფთალამიდს. MS (Q1) 490.1 (M)⁺.

მაგალითი 136 N^4 -(2-ამინობენზილ)-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოქსაქსან-1-ფენილეთან-1,2-დიაზინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N^4 -(2-ამინობენზილ)-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 491 (M)⁺.

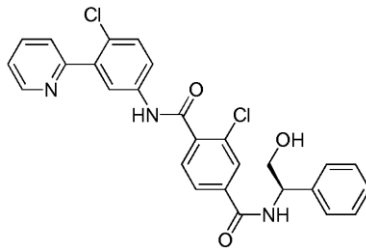
მაგალითი 137 N^4 -ბენზილ-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას ბენზილ-ამინთან. ნედლეულს ასუფთავებენ მშობით შემტვენილი ფაზაზე და

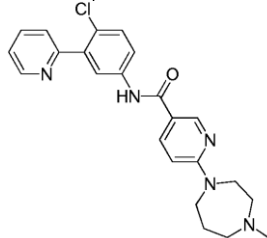
იღებენ N^4 -ბენზილ-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 476 (M)⁺.

მაგალითი 138 **(R)-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(2-ჰიდროქსი-1-ფენილეთილ)ტერეფთალამიდი**



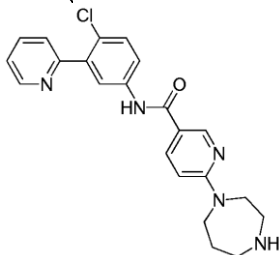
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილბენზოიმუას შეუღლებას (R)-2-ამინო-2-ფენილეთანოლთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (R)-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(2-ჰიდროქსი-1-ფენილეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 506 (M)⁺.

მაგალითი 139 **N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-მეთილ-1,4-დიაზეპან-1-ილ)ნიკოტინამიდი**



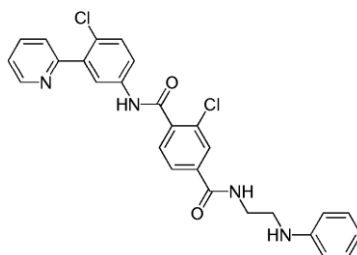
პროცედურაში F აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდის ურთიერთქმედებას 1-მეთილ-1,4-დიაზეპანთან. სარეაქციო ნარევის აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-მეთილ-1,4-დიაზეპან-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 422 (M)⁺.

მაგალითი 140 **N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(1,4-დიაზეპან-1-ილ)ნიკოტინამიდი**



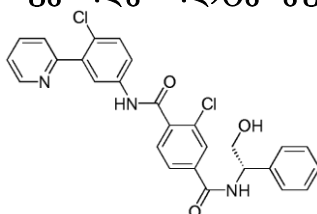
პროცედურაში F აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდის ურთიერთქმედებას 1,4-დიაზეპანთან. სარეაქციო ნარევის აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(1,4-დიაზეპან-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 408 (M)⁺.

მაგალითი 141 **2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(2-ფენილამინო)ეთილ)ტერეფთალამიდი**



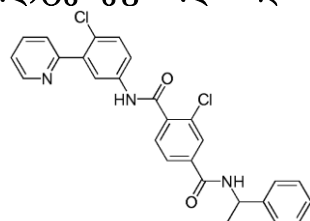
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 62 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზოქაჟას შეუღლებას N^1 -ფენილეთან-1,2-დიამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(2-(ფენილამინო)ეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 505.1 (M)⁺.

მაგალითი 142 (S)-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(2-ჰიდროქსი-1-ფენილეთილ)ტერეფთალამიდი



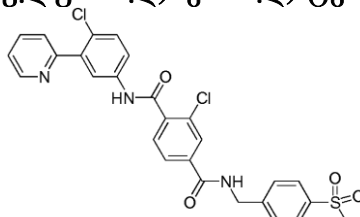
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 62 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზოქაჟას შეუღლებას (S)-2-ამინო-2-ფენილეთანოლთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(2-ჰიდროქსი-1-ფენილეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 506 (M)⁺.

მაგალითი 143 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(1-ფენილეთილ)ტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 62 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზოქაჟას შეუღლებას 1-ფენილეთანამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(1-ფენილეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 490.1 (M)⁺.

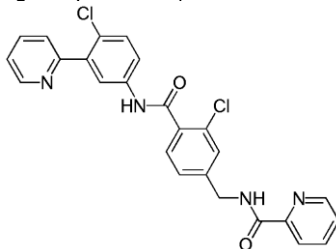
მაგალითი 144 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(4-(მეთილსულფონილ)ბენზილ)-ტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 62 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზოქაჟას შეუღლებას (4-(მეთილ-

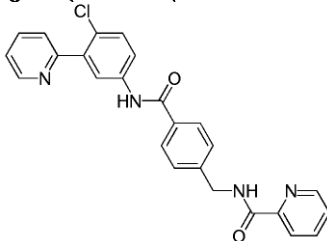
სულფონილ)ფენილ)მეთანამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(4-(მეთილსულფონილ)ბენზილ)-ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 554 (M)⁺.

მაგალითი 145 N-(3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზილ)პიკოლინამიდი



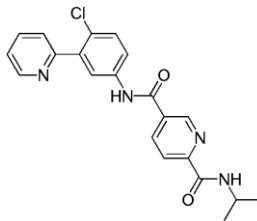
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-((t-ბუტოქსიკარბონილამინო)მეთილ)-2-ქლორბენზომჟავასთან და იღებენ t-ბუტილ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზილკარბამატს. t-ბუტილ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზილკარბამატს შემდგომ ამუშავებენ HCl-ის 4N დიოქსანსნარით, Boc დამცავი ჯგუფის მოსაცილებლად და იღებენ 4-(ამინომეთილ)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის HCl მარილს. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 54 მგ ნედლი 4-(ამინომეთილ)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის HCl მარილის შეუღლებას პიკოლინმჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზილ)პიკოლინამიდს. MS (Q1) 477.3 (M)⁺.

მაგალითი 146 N-(4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზილ)პიკოლინამიდი



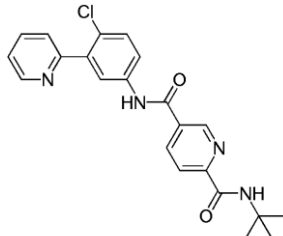
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-((t-ბუტოქსიკარბონილამინო)მეთილ)ბენზომჟავასთან და იღებენ t-ბუტილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზილკარბამატს. t-ბუტილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზილკარბამატს ამუშავებენ HCl-ის 4N დიოქსანსნარით Boc დამცავი ჯგუფის მოსაცილებლად და იღებენ 4-(ამინომეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის HCl მარილს. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ ნედლი 4-(ამინომეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის HCl მარილის შეუღლებას პიკოლინმჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზილ)პიკოლინამიდს. MS (Q1) 443.3 (M)⁺.

მაგალითი 147 N⁵-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N²-იზოპროპილპირიდინ-2,5-დიკარბოქსამიდი



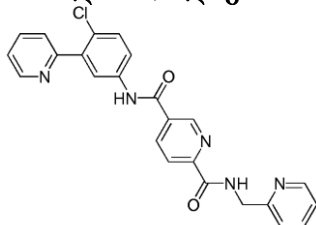
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 250 მგ 5-(მეთოქსიკარბონილ)პიკოლინმჟავას შეუღლებას იზოპროპილამინთან. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ ნედლი მეთილ 6-(იზოპროპილკარბამოიდ)ნიკოტინატის ჰიდროლიზს და იღებენ 227 მგ 6-(იზოპროპილკარბამოიდ)ნიკოტინმჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 6-(იზოპროპილკარბამოიდ)ნიკოტინმჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N^5 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^2 -იზოპროპილპირიდინ-2,5-დიკარბოქსამიდს. MS (Q1) 395.1 (M)⁺.

მაგალითი 148 N^2 -t-ბუტილ- N^5 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-2,5-დიკარბოქსამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 250 მგ 5-(მეთოქსიკარბონილ)პიკოლინმჟავას შეუღლებას t-ბუტილამინთან. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ ნედლი მეთილ 6-(t-ბუტილკარბამოიდ)ნიკოტინატის ჰიდროლიზს და იღებენ 250 მგ 6-(t-ბუტილკარბამოიდ)ნიკოტინმჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 6-(t-ბუტილკარბამოიდ)ნიკოტინმჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N^2 -t-ბუტილ- N^5 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-2,5-დიკარბოქსამიდს. MS (Q1) 409 (M)⁺.

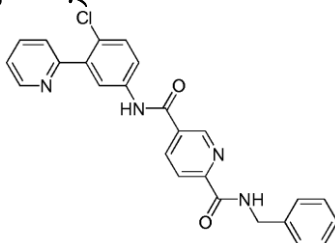
მაგალითი 149 N^5 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^2 -(პირიდინ-2-ილმეთილ)პირიდინ-2,5-დიკარბოქსამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 250 მგ 5-(მეთოქსიკარბონილ)პიკოლინმჟავას შეუღლებას პირიდინ-2-ილმეთანამინთან. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ ნედლი მეთილ 6-(პირიდინ-2-ილმეთილკარბამოიდ)ნიკოტინატის ჰიდროლიზს და იღებენ 250 მგ 6-(პირიდინ-2-ილმეთილკარბამოიდ)ნიკოტინმჟავას. პროცედურაში G აღწერილის

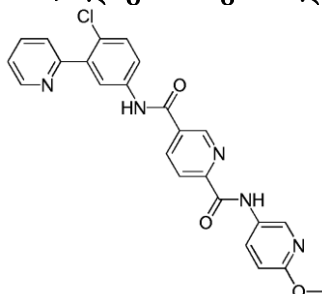
მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 6-(პირიდინ-2-ილმეთილკარბამოიდ)ნიკოტინმუავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N^5 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^2 -(პირიდინ-2-ილმეთილ)პირიდინ-2,5-დიკარბოქსამიდს. MS (Q1) 444.1 (M)⁺.

მაგალითი 150 N^2 -ბენზილ- N^5 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-2,5-დიკარბოქსამიდი



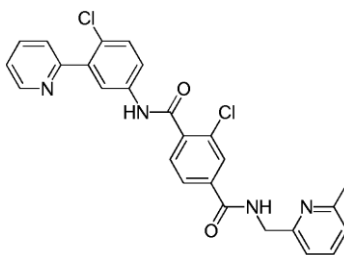
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 250 მგ 5-(მეთოქსიკარბონილ)პიკოლინმუავას შეუღლებას ბენზილამინთან. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ ნედლი მეთილ 6-(ბენზილკარბამოიდ)ნიკოტინატის ჰიდროლიზს და იღებენ 300 მგ 6-(ბენზილკარბამოიდ)ნიკოტინმუავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 6-(ბენზილკარბამოიდ)ნიკოტინმუავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N^2 -ბენზილ- N^5 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)პირიდინ-2,5-დიკარბოქსამიდს. MS (Q1) 443.1 (M)⁺.

მაგალითი 151 N^5 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^2 -(6-მეთოქსიპირიდინ-3-ილ)პირიდინ-2,5-დიკარბოქსამიდი



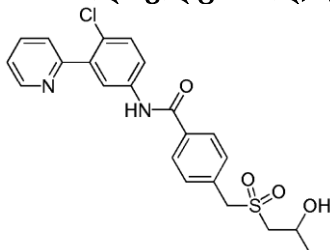
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 250 მგ 5-(მეთოქსიკარბონილ)პიკოლინმუავას შეუღლებას 6-მეთოქსიპირიდინ-3-ამინთან. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ ნედლი მეთილ 6-(6-მეთოქსიპირიდინ-3-ილკარბამოიდ)ნიკოტინატის ჰიდროლიზს და იღებენ 196 მგ 6-(6-მეთოქსიპირიდინ-3-ილკარბამოიდ)ნიკოტინმუავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 6-(6-მეთოქსიპირიდინ-3-ილკარბამოიდ)ნიკოტინმუავასთან. ნედლ პროდუქტს აკრისტალებენ და იღებენ სუფთა N^5 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^2 -(6-მეთოქსიპირიდინ-3-ილ)პირიდინ-2,5-დიკარბოქსამიდს. MS (Q1) 460 (M)⁺.

მაგალითი 152 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -((6-მეთილპირიდინ-2-ილ)მეთილ)-ტერეფთალამიდი



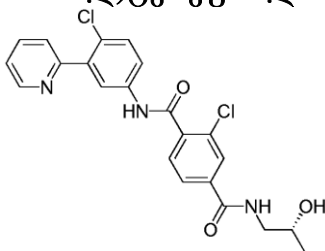
250 მგ (6-მეთილპირიდინ-2-ილ)მეთანოლის, 2.8 გ ტრიფენილფოსფინის და 1.6 გ იზოინდოლინ-1,3-დიონის ხსნარს უწყლო THF-ში ოთახის ტემპერატურაზე წვეთობით ამატებენ 2.5 მლ დიიზოპროპილაზოდიკარბოქსილატის ხსნარს 1.5 მლ THF-ში. სარეაქციო ნარევეს ურევვენ 2 საათის განმავლობაში და რეაქციის მიმდინარეობას ამოწმებენ ^{10}H მ ანალიზით. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევეს აკონცენტრირებენ, ნედლ პროდუქტს 3-ჯერ აექსტრაჰირებენ წყლით და ქლორფორმით და აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ ISCO Combi-Flash-ით და იღებენ 2-((6-მეთილპირიდინ-2-ილ)მეთილ)იზოინდოლინ-1,3-დიონს. 350 მგ 2-((6-მეთილპირიდინ-2-ილ)მეთილ)იზოინდოლინ-1,3-დიონს ამუშავებენ 440 მკლ ჰიდრაზინ მონოჰიდრატის ხსნარით EtOH-ში, აღულებენ უკუმაცივრით რამდენილუ საათის განმავლობაში და იღებენ (6-მეთილპირიდინ-2-ილ)მეთანამინს. ნედლ (6-მეთილპირიდინ-2-ილ)მეთანამინს აორთქლებენ და პირდაპირ პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ ნაშთის შეუღლებას 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -((6-მეთილპირიდინ-2-ილ)მეთილ)-ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 491.1 (M)⁺.

მაგალითი 153 **N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)მეთილ)ბენზამიდი**



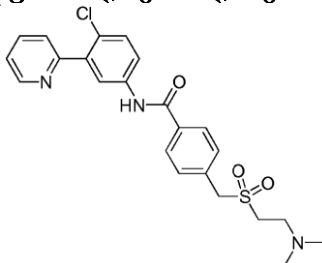
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ მეთილ 4-(ბრომმეთილ)ბენზოატის ურთიერთქმედებას 1-მერკაპტოპროპან-2-ოლთან. ახორციელებენ 1 გ მეთილ 4-((2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)მეთილ)ბენზოატის დაჟანგვას 2 გ MCPBA-ის ხსნართან DCM-ში -78°C-ზე და იღებენ ნედლ მეთილ 4-((2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)მეთილ)ბენზოატს. სარეაქციო ნარევეს აორთქლებენ, ნაშთს ასუფთავებენ ISCO Combi-Flash-ით, შემდგომ ახორციელებენ მიღებული 567 მგ სუფთა მეთილ 4-((2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)მეთილ)ბენზოატის ჰიდროლიზს პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით და იღებენ 328 მგ 4-((2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)მეთილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-((2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)მეთილ)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)მეთილ) ბენზამიდს. MS (Q1) 445.3 (M)⁺.

მაგალითი 154

(R)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-ჰიდროქსიპროპილ)ტერეფთალამიდი

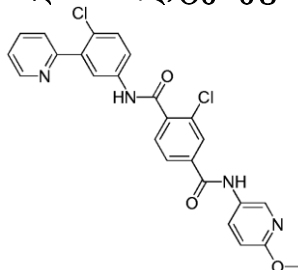
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას (R)-2-ამინო-2-ფენილეთანოლთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (R)-2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-ჰიდროქსიპროპილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 444.3 (M)⁺.

მაგალითი 155

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2-(დიმეთილამინო)ეთილ)სულფონილ)მეთილ)-ბენზამიდი

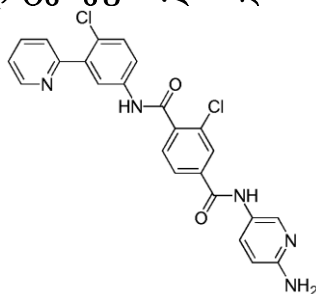
პროცედურაში E აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 500 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(ბრომმეთილ)ბენზომჟავასთან. პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 170 მგ 4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის ურთიერთქმედებას 2-(დიმეთილამინო)ეთანთიოლის ჰიდროქლორიდთან. პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 140 მგ ნედლი N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2-(დიმეთილამინო)ეთილ)სულფონილ)მეთილ)-ბენზამიდის ურთიერთქმედებას ოქსონთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2-(დიმეთილამინო)ეთილ)სულფონილ)მეთილ)-ბენზამიდს. MS (Q1) 458.3 (M)⁺.

მაგალითი 156

2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(6-მეთოქსიპირიდინ-3-ილ)ტერეფთალამიდი

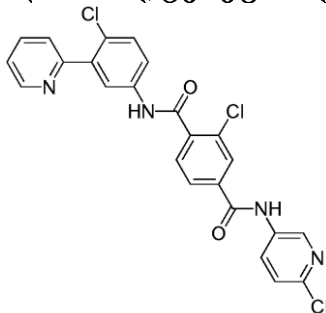
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზომჟავას შეუღლებას 6-მეთოქსიპირიდინ-3-ამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(6-მეთოქსიპირიდინ-3-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 493 (M)⁺.

მაგალითი 157 N^4 -(6-ამინოპირიდინ-3-ილ)-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-ტერეფთალამიდი



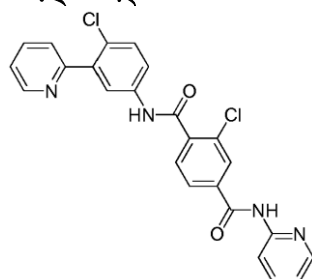
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოიმუას შეუღლებას პირიდინ-2,5-დიამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N^4 -(6-ამინოპირიდინ-3-ილ)-2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 478 (M)⁺.

მაგალითი 158 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(6-ქლორპირიდინ-3-ილ)ტერეფთალამიდი



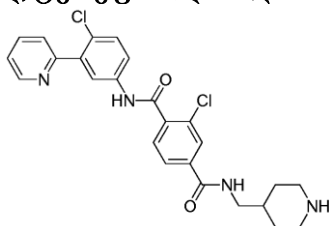
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოიმუას შეუღლებას 6-ქლორპირიდინ-3-ამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(6-ქლორპირიდინ-3-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 497 (M)⁺.

მაგალითი 159 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(პირიდინ-2-ილ)ტერეფთალამიდი



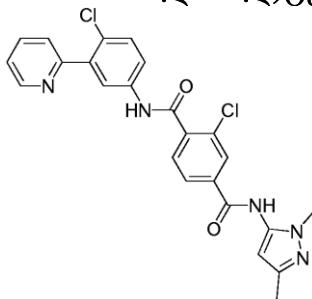
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოიმუას შეუღლებას პირიდინ-2-ამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ- N^1 -(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)- N^4 -(პირიდინ-2-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 463 (M)⁺.

მაგალითი 160 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(პიპერიდინ-4-ილმეთილ)ტერეფთალამიდი



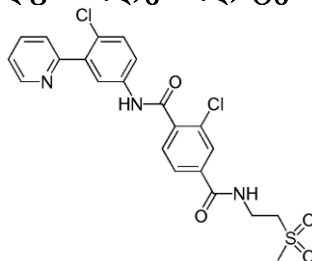
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოქსავას შეუღლებას პიპერიდინ-4-ილმეთანამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(პიპერიდინ-4-ილმეთილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 483 (M)⁺.

მაგალითი 161 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1,3-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-5-ილ)ტერეფთალამიდი



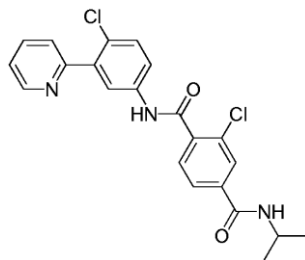
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოქსავას შეუღლებას 1,3-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-5-ამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(1,3-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-5-ილ)ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 480 (M)⁺.

მაგალითი 162 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-(მეთილსულფონილ)ეთილ)-ტერეფთალამიდი



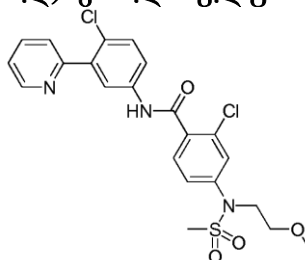
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზოქსავას შეუღლებას 2-(მეთილსულფონილ)ეთანამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-(2-(მეთილსულფონილ)ეთილ)-ტერეფთალამიდს. MS (Q1) 492 (M)⁺.

მაგალითი 163 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-იზოპროპილტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 3-ქლორ-4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზომჟავას შეუღლებას იზოპროპილამინთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმძ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴-იზოპროპილტერეფთალამიდს. MS (Q1) 428 (M)⁺.

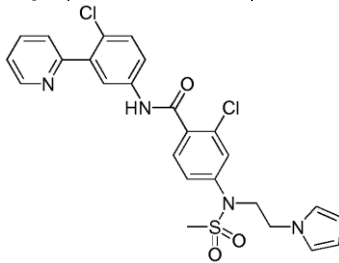
მაგალითი 164 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2-მეთოქსიეთილ)მეთილ-სულფონამიდო)ბენზამიდი



5 გ მეთილ 2-ქლორ-4-ნიტრობენზოატის ხსნარს 100 მლ EtOH-ში ულუფებად ამატებენ 20 გ კალას (II) ქლორიდს. სარეაქციო ნარევეს აცხელებენ 55°C-ზე და რეაქციის დასრულებას ამოწმებენ ომძ ანალიზით. სარეაქციო ნარევეს გამხსნელს აცილებენ აორთქლებით და ნაშთს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით და TEA-ს შემცველი წყლით ემულსიის დასაწდობად. ორგანულ ფენას აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ 3.9 გ მეთილ 4-ამინო-2-ქლორბენზოატს. 1 გ მეთილ 4-ამინო-2-ქლორბენზოატის ხსნარს 485 მკლ პირიდინის შემცველ DCM-ში აცივებენ 0°C-მდე და წვეთობით ამატებენ მეთანსულფონილ ქლორიდს. სარეაქციო ნარევეს აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად და ურევენ ღამის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აკონცენტრირებენ, ნედლ პროდუქტს ხსნიან ეთილ აცეტატში და აექსტრაჰირებენ ბიკარბონატის ნაჯერი ხსნარით და შემდეგ მარილწყლით. ნედლ პროდუქტს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ 1.54 გ მეთილ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონამიდო) ბენზოატს. 150 მგ მეთილ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონამიდო)ბენზოატის ხსნარს DMF-ში ამატებენ 107 მკლ 1-ბრომ-2-მეთოქსიეთანს და 556 მგ ცეზიუმის კარბონატს და ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით, ორჯერ - ბიკარბონატის ნაჯერი ხსნარით და ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ მეთილ 2-ქლორ-4-(N-(2-მეთოქსიეთილ)მეთილსულფონამიდო) ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 182 მგ მეთილ 2-ქლორ-4-(N-(2-მეთოქსიეთილ)მეთილსულფონამიდო)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 169 მგ ნედლ 2-ქლორ-4-(N-(2-მეთოქსიეთილ)მეთილსულფონამიდო)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 65 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-

4-(N-(2-მეთოქსიეთილ)მეთილსულფონამიდო)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2-მეთოქსიეთილ)მეთილ-სულფონამიდო)ბენზამიდს. MS (Q1) 494 (M)⁺.

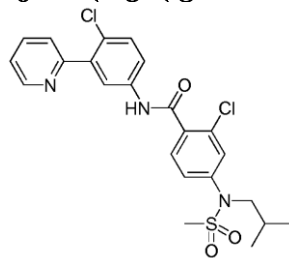
მაგალითი 165 4-(N-(2-(1H-პიროლ-1-ილ)ეთილ)მეთილსულფონამიდო)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



150 მგ მეთილ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონამიდო)ბენზოატის ხსნარს DMF-ში ამატებენ 200 მკლ 1-(2-ბრომეთილ)-1H-პიროლს და 556 მგ ცეზიუმის კარბონატს და ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით, ორჯერ ბიკარბონატის ნაჯერი ხსნარით და ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ მეთილ 4-(N-(2-(1H-პიროლ-1-ილ)ეთილ)მეთილსულფონამიდო)-2-ქლორბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 230 მგ მეთილ 4-(N-(2-(1H-პიროლ-1-ილ)ეთილ)მეთილსულფონამიდო)-2-ქლორბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 221 მგ ნედლ 4-(N-(2-(1H-პიროლ-1-ილ)ეთილ)მეთილსულფონამიდო)-2-ქლორბენზომჟავას.

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 64 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(N-(2-(1H-პიროლ-1-ილ)ეთილ)მეთილსულფონამიდო)-2-ქლორბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-(N-(2-(1H-პიროლ-1-ილ)ეთილ)მეთილსულფონამიდო)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 529 (M)⁺.

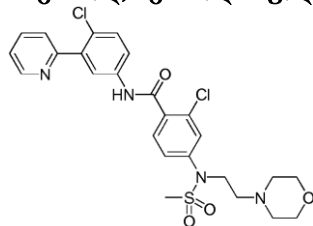
მაგალითი 166 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-იზობუტილმეთილსულფონამიდო)ბენზამიდი



200 მგ მეთილ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონამიდო)ბენზოატის ხსნარს 2 მლ DMF-ში ამატებენ 175 მკლ 1-იოდ-2-მეთილპროპანს და 740 მგ ცეზიუმის კარბონატს და აცხელებენ მორევის და მიკროტალღებით დასხივების პირობებში 140°C-ზე 30 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით, ორჯერ წყლით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ, ნაშთს ასუფთავებენ ISCO Combi-Flash-ით და იღებენ მეთილ 2-ქლორ-4-(N-იზობუტილმეთილსულფონამიდო)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 120 მგ მეთილ 2-ქლორ-4-(N-

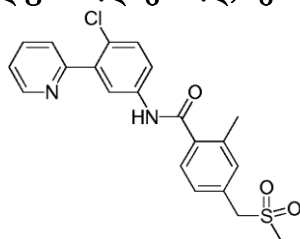
იზობუტილმეთილსულფონამიდო)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 110 მგ ნედლ 2-ქლორ-4-(N-იზობუტილმეთილსულფონამიდო)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-4-(N-იზობუტილმეთილსულფონამიდო)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-იზობუტილმეთილსულფონამიდო)ბენზამიდს. MS (Q1) 492 (M)⁺.

მაგალითი 167 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2-მორფოლინოეთილ)მეთილ-სულფონამიდო)ბენზამიდი



334 მგ მეთილ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონამიდო)ბენზოატის ხსნარს 7 მლ DMF-ში ამატებენ 1.2 გ 4-(2-ქლორეთილ)მორფოლინის და 2.5 გ ცეზიუმის კარბონატს და აცხელებენ მორევის და მიკროტალღებით დასხივების პირობებში 150°C-ზე 30 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით, ორჯერ წყლით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ ნედლ მეთილ 2-ქლორ-4-(N-(2-მორფოლინოეთილ)მეთილსულფონამიდო)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 476 მგ მეთილ 2-ქლორ-4-(N-(2-მორფოლინოეთილ)მეთილსულფონამიდო)ბენზოატის ჰიდროლიზს, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 460 მგ ნედლ 2-ქლორ-4-(N-(2-მორფოლინოეთილ)მეთილსულფონამიდო)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-4-(N-(2-მორფოლინოეთილ)მეთილსულფონამიდო)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2-მორფოლინოეთილ)მეთილ-სულფონამიდო)ბენზამიდს. MS (Q1) 549 (M)⁺.

მაგალითი 168 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი

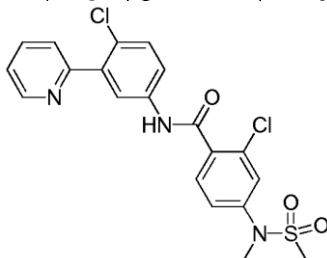


პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 410 მგ დიმეთილ 2-მეთილტერფთალატის ჰიდროლიზს, პროდუქტს ასუფთავებენ ISCO Combi-Flash-ით და იღებენ 4-(მეთოქსიკარბონილ)-3-მეთილბენზომჟავას. 255 მგ 4-(მეთოქსიკარბონილ)-3-მეთილბენზომჟავას ხსნარს 2 მლ THF-ში აცივებენ 0°C-მდე და წვეთობით ამატებენ 2.6 მლ BH₃-THF კომპლექსის 1M ხსნარს THF-ში. შემდეგ ყინულიან აბაზანას აცივებენ და სარეაქციო ნარევეს ურევვენ ოთახის ტემპერატურაზე, სანამ 0^oWმ ანალიზის მიხედვით, რეაქცია არ დასრულდება

~50%-ით. სარეაქციო ნარევს ხელახლა აცივებენ 0°C-მდე, წვეთობით ამატებენ 2.6 მლ $\text{BH}_3\text{-THF}$ -ს და ყინულიან აბაზანას აცილებენ. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს ხელახლა აცივებენ 0°C-მდე და რეაქციას ახშობენ 3N HCl-ის წვეთობით დამატებით. წყლიან ფენას 2-ჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით, შემდეგ ორგანულ ფენას აექსტრაჰირებენ ბიკარბონატის ხსნარით და მარილწყლით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ მეთილ 4-(ჰიდროქსიმეთილ)-2-მეთილბენზოატს. 220 მგ მეთილ 4-(ჰიდროქსიმეთილ)-2-მეთილბენზოატის ხსნარს 5 მლ DCM-ში აცივებენ 0°C-მდე და ამატებენ 260 მგ ტრიფენილფოსფინს და 395 მგ NBS-ს. სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ, ნაშთს პირდაპირ ასუფთავებენ ISCO Combi-Flash-ით და იღებენ სუფთა მეთილ 4-(ბრომმეთილ)-2-მეთილბენზოატს. ახორციელებენ 255 მგ მეთილ 4-(ბრომმეთილ)-2-მეთილბენზოატის რეაქციას პროცედურაში O აღწერილის მიხედვით და იღებენ მეთილ 2-მეთილ-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, 250 მგ მეთილ 2-მეთილ-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზოატის ჰიდროლიზს ახორციელებენ 45°C-ზე გაცხელებით 1 საათის განმავლობაში და იღებენ 2-მეთილ-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 202 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-მეთილ-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 415 (M)⁺.

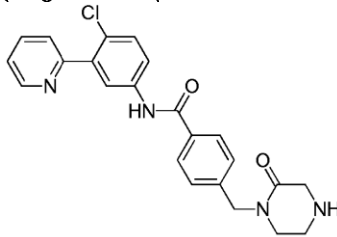
მაგალითი 169

2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-მეთილმეთილ-სულფონამიდო)ბენზამიდი



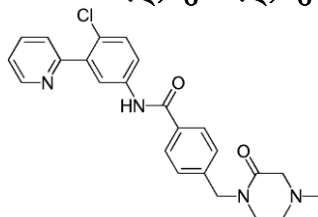
300 მგ მეთილ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონამიდო)ბენზოატის ხსნარს 3 მლ DMF-ში ამატებენ 78 მკლ იოდმეთანს და 447 მგ ცეზიუმის კარბონატს და ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით, ორჯერ ბიკარბონატის ნაჯერი ხსნარით და ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ ნედლ მეთილ 2-ქლორ-4-(N-მეთილმეთილსულფონამიდო)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 295 მგ მეთილ 2-ქლორ-4-(N-მეთილმეთილსულფონამიდო)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 249 მგ 2-ქლორ-4-(N-მეთილმეთილსულფონამიდო)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-4-(N-მეთილმეთილსულფონამიდო)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-მეთილმეთილ-სულფონამიდო)ბენზამიდს. MS (Q1) 450 (M)⁺.

მაგალითი 170

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდი

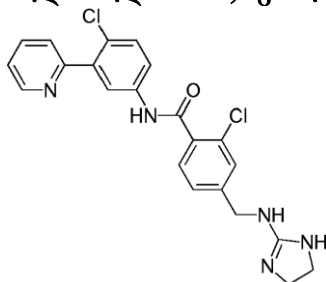
500 მგ მეთილ 4-(ბრომმეთილ)ბენზოატს 45°C -ზე ამატებენ 480 მგ t-ბუტილ 3-ოქსოპიპერაზინ-1-კარბოქსილატის და 1 გ ცეზიუმის კარბონატის ნარევს 9 მლ DMF-ში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით, 2-ჯერ - ბიკარბონატის ნაჯერი ხსნარით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ t-ბუტილ 4-(4-(მეთოქსიკარბონილ)ბენზილ)-3-ოქსოპიპერაზინ-1-კარბოქსილატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 613 მგ t-ბუტილ 4-(4-(მეთოქსიკარბონილ)ბენზილ)-3-ოქსოპიპერაზინ-1-კარბოქსილატის ჰიდროლიზს და იღებენ 4-((4-(t-ბუტოქსიკარბონილ)-2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზო-მჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 200 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-((4-(t-ბუტოქსიკარბონილ)-2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ორჯერ აექსტრაჰირებენ ბიკარბონატის ნაჯერი ხსნარით ეთილ აცეტატში, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ ნედლ t-ბუტილ 4-(4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზილ)-3-ოქსოპიპერაზინ-1-კარბოქსილატს. შემდეგ ნედლ t-ბუტილ 4-(4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზილ)-3-ოქსოპიპერაზინ-1-კარბოქსილატს ამატებენ 4N HCl-ს, აკონცენტრირებენ და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდის HCl-ის მარილს. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 421.3 (M)⁺.

მაგალითი 171

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4-მეთილ-2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდი

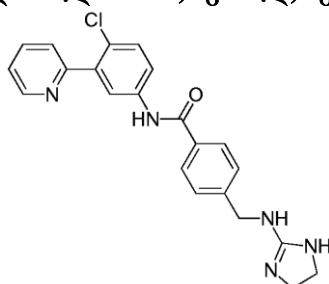
200 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდის HCl-ის მარილს ამატებენ 55 მგ პარაფორმალდეჰიდის და 185 მგ ნატრიუმის ტრიაცეტოქსიბორჰიდრიდის ხსნარს 1 მლ 2%-იანი AcOH-ის ხსნარში DMF-ში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს აექსტრაჰირებენ ერთხელ ბიკარბონატით და მარილწყლით ეთილ აცეტატში, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, აკონცენტრირებენ, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4-მეთილ-2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 435.3 (M)⁺.

მაგალითი 172 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4,5-დიჰიდრო-1H-იმิดაზოლ-2-ილამინო)მეთილ)ბენზამიდი



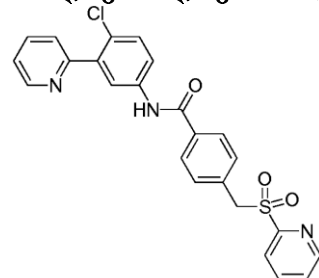
100 მგ ნედლი 4-(ამინომეთილ)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის HCl-ის მარილს ამატებენ 72 მგ 1-(4,5-დიჰიდრო-1H-იმิดაზოლ-2-ილ)-3,5-დიმეთილ-1-პირაზოლის და 100 მკლ DIPEA-ს ხსნარს 500 მკლ DMF-ში და ნარევეს მიკროტალღებით დასხივების პირობებში აცხელებენ 150°C-ზე 5 წუთის განმავლობაში. ნედლ პროდუქტს აკონცენტრირებენ მშრალ ნაშთამდე, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4,5-დიჰიდრო-1H-იმิดაზოლ-2-ილამინო)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 440 (M)⁺.

მაგალითი 173 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4,5-დიჰიდრო-1H-იმიდაზოლ-2-ილამინო)მეთილ)ბენზამიდი



100 მგ ნედლი 4-(ამინომეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის HCl-ის მარილს ამუშავებენ 80 მგ 1-(4,5-დიჰიდრო-1H-იმიდაზოლ-2-ილ)-3,5-დიმეთილ-1-პირაზოლის და 110 მკლ DIPEA-ს ხსნარით 1 მლ DMF-ში მიკროტალღებით დასხივების პირობებში, 150°C-ზე 5 წუთის განმავლობაში. ნედლ პროდუქტს აკონცენტრირებენ მშრალ ნაშთამდე, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4,5-დიჰიდრო-1H-იმიდაზოლ-2-ილამინო)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 406 (M)⁺.

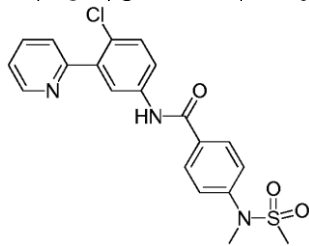
მაგალითი 174 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((პირიდინ-2-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზამიდი



პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 500 მგ მეთილ 4-(ბრომმეთილ)ბენზოატის ურთიერთქმედებას პირიდინ-2-თიოლთან. ახორციელებენ 260 მგ მეთილ 4-((პირიდინ-2-ილთიო)მეთილ)ბენზოატის რეაქციას,

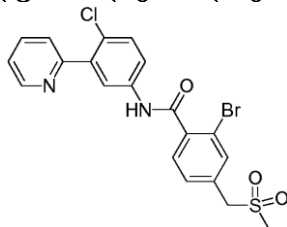
პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ მეთილ 4-((პირიდინ-2-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 275 მგ მეთილ 4-((პირიდინ-2-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 4-((პირიდინ-2-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-((პირიდინ-2-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((პირიდინ-2-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 464.1 (M)⁺.

მაგალითი 175 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-მეთილმეთილსულფონამიდო)ბენზამიდი



500 მგ მეთილ 4-(მეთილამინო)ბენზოატის ხსნარს 270 მკლ პირიდინის შემცველ DCM-ში აცივებენ 0°C-მდე და წვეთობით ამატებენ 260 მკლ მეთანსულფონილ ქლორიდს. სარეაქციო ნარევეს აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად და ურევვენ ღამის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აკონცენტრირებენ და ნედლ პროდუქტს ხსნიან ეთილ აცეტატში და ორჯერ აექსტრაჰირებენ NaOH-ის 0.1N ხსნარით. ნედლ პროდუქტს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ მეთილ 4-(N-მეთილმეთილსულფონამიდო)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 698 მგ მეთილ 4-(N-მეთილმეთილსულფონამიდო)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 4-(N-მეთილმეთილსულფონამიდო)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(N-მეთილმეთილსულფონამიდო)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-მეთილმეთილსულფონამიდო)ბენზამიდს. MS (Q1) 416.3 (M)⁺.

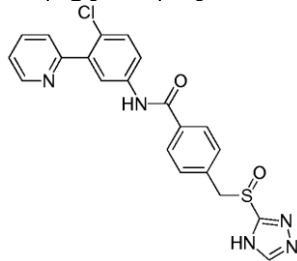
მაგალითი 176 2-ბრომ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



პროცედურაში N აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1.2 გ 2-ბრომ-4-მეთილბენზომჟავას ბრომირებას. პროცედურაში E აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 160 მგ 2-ბრომ-4-(ბრომმეთილ)ბენზომჟავასთან. შემდეგ ახორციელებენ 213 მგ 2-ბრომ-4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის რეაქციას პროცედურაში O აღწერილის მიხედვით, მიღებულ 2-ბრომ-N-(4-ქლორ-3-

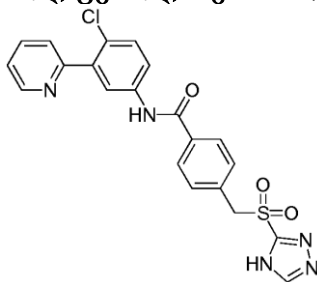
(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა 2-ბრომ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 481.2 (M)⁺.

მაგალითი 177 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფინილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



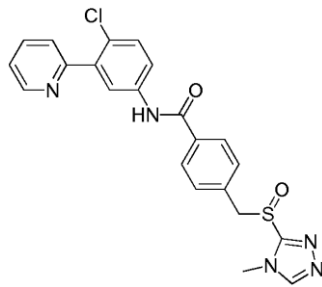
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 500 მგ მეთილ 4-(ბრომმეთილ)ბენზოატის ურთიერთქმედებას 4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-თიოლთან. შემდეგ ახორციელებენ 542 მგ მეთილ 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილთიო)მეთილ)ბენზოატის რეაქციას პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ მეთილ 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფინილ)მეთილ)ბენზოატის და მეთილ 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზოატის დაახლოებით 1 : 9 ნარევს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 467 მგ ნარევის ჰიდროლიზს და იღებენ 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფინილ) მეთილ) ბენზომჟავას და 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)მეთილ) ბენზომჟავას ნარევს. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 107 მგ 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფინილ)მეთილ)ბენზომჟავას და 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზომჟავას ნარევის შეუღლებას 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან. ნარევს ყოფენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 438.1 (M)⁺.

მაგალითი 178 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-ბენზამიდი



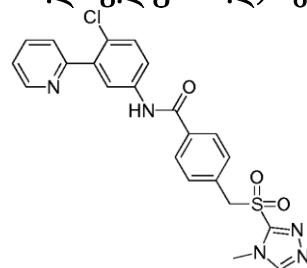
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 107 მგ 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფინილ)მეთილ)ბენზომჟავას და 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზომჟავას ნარევის შეუღლებას 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან. ნარევს ყოფენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-((4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-ბენზამიდს. MS (Q1) 454.3 (M)⁺.

მაგალითი 179 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფინილ)-მეთილ)ბენზამიდი



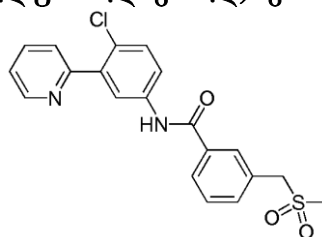
პროცედურაში O აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 500 მგ მეთილ 4-(ბრომმეთილ)ბენზოატის ურთიერთქმედებას 4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-თიოლთან. შემდეგ ახორციელებენ 804 მგ მეთილ 4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილთიო)მეთილ)ბენზოატის რეაქციას პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ მეთილ 4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფინილ)მეთილ)ბენზოატის და მეთილ 4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზოატის დაახლოებით 1 : 9 ნარევს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 740 მგ ნარევის ჰიდროლიზს და იღებენ 4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფინილ)მეთილ)ბენზომჟავას და 4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზომჟავას ნარევს. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 114 მგ 4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფინილ)მეთილ)ბენზომჟავას და 4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზომჟავას ნარევის შეუღლებას 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან. ნარევს ყოფენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფინილ)-მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 452.3 (M)⁺.

მაგალითი 180 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)-მეთილ)ბენზამიდი



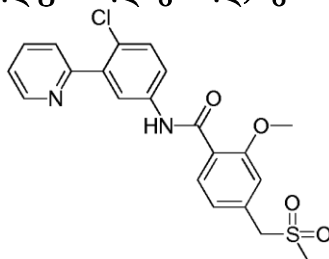
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 114 მგ 4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფინილ)მეთილ)ბენზომჟავას და 4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)მეთილ)ბენზომჟავას ნარევის შეუღლებას 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინთან. ნარევს ყოფენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((4-მეთილ-4H-1,2,4-ტრიაზოლ-3-ილსულფონილ)-მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 468.1 (M)⁺.

მაგალითი 181 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



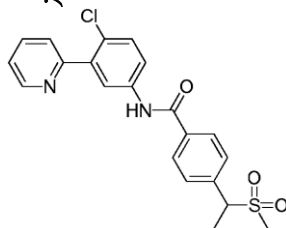
ახორციელებენ 300 მგ მეთილ 3-(ბრომმეთილ)ბენზოატის რეაქციას, პროცედურაში O აღწერილის მიხედვით და იღებენ მეთილ 3-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზოატს. ახორციელებენ 230 მგ მეთილ 3-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზოატის რეაქციას, პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით და იღებენ 3-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 3-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 401 (M)⁺.

მაგალითი 182 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთოქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



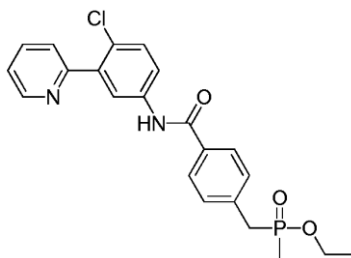
პროცედურაში N აღწერილის მიხედვით, 900 მგ 2-მეთოქსი-4-მეთილბენზომჟავას ბრომირებით იღებენ 4-(ბრომმეთილ)-2-მეთოქსიბენზომჟავას. პროცედურაში E აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 132 მგ 4-(ბრომმეთილ)-2-მეთოქსიბენზომჟავასთან. ახორციელებენ 211 მგ 4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთოქსიბენზამიდის რეაქციას, პროცედურაში O აღწერილის მიხედვით, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთოქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 431 (M)⁺.

მაგალითი 183 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(1-(მეთილსულფონილ)ეთილ)ბენზამიდი



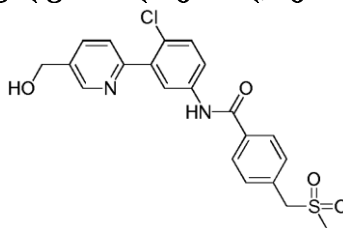
პროცედურაში E აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინე შეუღლებას 93 მგ 4-(1-ბრომეთილ)ბენზომჟავასთან. ახორციელებენ 153 მგ 4-(1-ბრომეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის რეაქციას, პროცედურაში O აღწერილის მიხედვით, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(1-(მეთილსულფონილ)ეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 415.3 (M)⁺.

მაგალითი 184 ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზილ(მეთილ)ფოსფინატი



90 მგ 4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს და 45 მგ დიეთილ მეთილფოსფონიტს აცხელებენ მიკროტალღებით დასხივების პირობებში 120°C-ზე 5 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზილ (მეთილ) ფოსფინატს. MS (Q1) 429 (M)⁺.

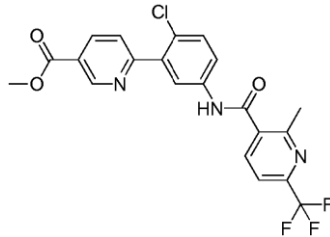
მაგალითი 185 N-(4-ქლორ-3-(5-(ჰიდროქსიმეთილ)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ-მეთილ)ბენზამიდი



პროცედურაში B აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მლ (5-მეთილპირიდინ-2-ილ)თუთიის(II) ბრომიდის ურთიერთქმედებას 4 გ 1-ქლორ-2-იოდ-4-ნიტრობენზოლთან. 935 მგ 2-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)-5-მეთილპირიდინის ხსნარს 5 მლ გოგირდმჟავაში ნელა ამატებენ 2.25 გ ქრომის (III) ოქსიდს და სარეაქციო ნარევს ურევვენ რამდენიმე საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე, რეაქციის დასრულებამდე. სარეაქციო ნარევს აზავებენ ყინულიანი წყლის დამატებით და წყლიან ფენას 3-ჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. გაერთიანებულ ორგანულ ფენებს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ 6-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)ნიკოტინმჟავას. ახორციელებენ 704 მგ 6-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)ნიკოტინმჟავას ეთერიფიკაციას 3.1 მლ HCl-ის 4N დიოქსანხსნარის გამოყენებით 20 მლ MeOH-ში. სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ, ნაშთს ამუშავებენ, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ მეთილ 6-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)ნიკოტინატს. 681 მგ მეთილ 6-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)ნიკოტინატს ამატებენ 2.1 გ კალას (II) ქლორიდს და 1 მლ HCl-ის ხსნარს 25 მლ EtOH-ში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს EtOH-ს აცილებენ აორთქლებით, ნაშთს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით და TEA-ს შემცველი წყლით ემულსიის დასაწდობად. ორგანულ ფენას აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ ნედლ მეთილ 6-(5-ამინო-2-ქლორფენილ)ნიკოტინატს. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 296 მგ მეთილ 6-(5-ამინო-2-ქლორფენილ)ნიკოტინატის შეუღლებას 266 მგ 4-(მეთილსულფონილმეთილ) ბენზომჟავასთან. 518 მგ მეთილ 6-(2-ქლორ-5-(4-(მეთილსულფონილმეთილ) ბენზამიდო)ფენილ)ნიკოტინატის ხსნარს 20 მლ EtOH-ში 0°C-ზე ნელა ამატებენ 640 მგ ნატრიუმის ბორჰიდრიდს. შემდეგ სარეაქციო ნარევს აღუდებენ უკუმაცივრით 1 საათის განმავლობაში, რეაქციის დასრულებამდე, რეაქციას

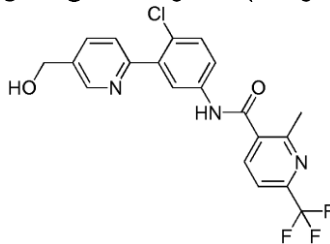
ახშობენ წყლით და აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ორგანულ ფენას აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(5-(ჰიდროქსიმეთილ)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ-მეთილ)პენზამიდს. MS (Q1) 431.1 (M)⁺.

მაგალითი 186 6-(2-ქლორ-5-(2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდო)ფენილ)ნიკოტინატი



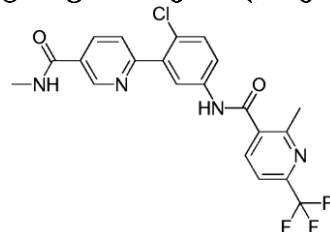
200 მგ მეთილ 6-(5-ამინო-2-ქლორფენილ)ნიკოტინატს ამუშავებენ 255 მკლ 2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინოიდ ქლორიდით, პროცედურაში D აღწერილის მიხედვით, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა 6-(2-ქლორ-5-(2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდო)ფენილ)ნიკოტინატს. MS (Q1) 450 (M)⁺.

მაგალითი 187 N-(4-ქლორ-3-(5-(ჰიდროქსიმეთილ)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



110 მგ მეთილ 6-(2-ქლორ-5-(2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდო)ფენილ)ნიკოტინატის ხსნარს 5 მლ EtOH-ში 0°C-ზე ნელა ამატებენ 148 მგ ნატრიუმის ბორჰიდრიდს. შემდეგ სარეაქციო ნარევეს აღუღებენ უკუმაცივრით 1 საათის განმავლობაში, რეაქციის დასრულებამდე, რეაქციას ახშობენ წყლით და აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ორგანულ ფენას აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(5-(ჰიდროქსიმეთილ)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

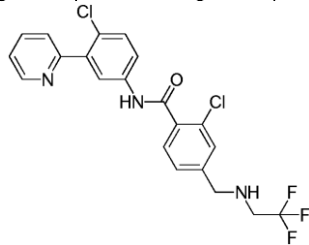
მაგალითი 188 N-(4-ქლორ-3-(5-(მეთილკარბამოიდ)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 120 მგ 6-(2-ქლორ-5-(2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდო)ფენილ)ნიკოტინატის ჰიდროლიზს. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 112 მგ 6-(2-ქლორ-5-(2-

მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდო)ფენილ)ნიკოტინმჟავას შეუღლებას მეთილამინის ჰიდროქლორიდთან, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(5-(მეთილკარბამოილ) პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 449 (M)⁺.

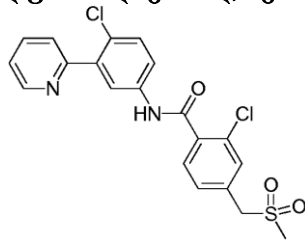
მაგალითი 189 **2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2,2,2-ტრიფთორეთილამინო)მეთილ)ბენზამიდი**



24.9 გ 2-ქლორ-4-(მეთოქსიკარბონილ)ბენზომჟავას და 2 მლ გოგირდმჟავას ხსნარს 350 მლ DCM-ში -78°C-ზე ატარებენ აირად იზობუტილენს და გამხსნელის გაჯერებამდე ჭურჭელს კარგად ხუფავენ. რამდენილე დღის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე დაყოვნების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს ხელახლა აცივებენ -78°C-მდე და ხდიან სახურავს. სარეაქციო ნარევს გამხსნელს აცილებენ კონცენტრირებით, ნაშთს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით და ბიკარბონატით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, ფილტრატს აკონცენტრირებენ და იღებენ 31.4 გ 1-ტ-ბუტილ 4-მეთილ 2-ქლორტერეფთალატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3.35 გ 1-ტ-ბუტილ 4-მეთილ 2-ქლორტერეფთალატის ჰიდროლიზს. 2.5 გ 4-(ტ-ბუტოქსიკარბონილ)-3-ქლორბენზომჟავას ხსნარს 25 მლ THF-ში აცივებენ 0°C-მდე და წვეთობით ამატებენ 19.5 მლ BH₃-THF კომპლექსის 1M ხსნარს THF-ში. შემდეგ ყინულიან აბაზანას აცილებენ და სარეაქციო ნარევს ურევნ ოთახის ტემპერატურაზე 0.5 მ საათის მიხედვით რეაქციის დასრულებამდე ~50%-ით. სარეაქციო ნარევს ხელახლა აცივებენ 0°C-მდე, წვეთობით ამატებენ 19.5 მლ BH₃-THF-ს და ყინულიან აბაზანას აცილებენ. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს ხელახლა აცივებენ 0°C-მდე და რეაქციას ახშობენ 3N HCl-ის წვეთობით დამატებით. წელიან ფენას 2-ჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით, შემდეგ ორგანულ ფენას რეცხავენ ბიკარბონატის ხსნარით და მარილწყლით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ ტ-ბუტილ 2-ქლორ-4-(ჰიდროქსიმეთილ)ბენზოატს. 564 მგ ტ-ბუტილ 2-ქლორ-4-(ჰიდროქსიმეთილ) ბენზოატის ხსნარს 5 მლ DCM-ში აცივებენ 0°C-მდე და ამატებენ 665 მგ ტრიფენილფოსფინს და 417 მგ NBS-ს. სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ, ნაშთს პირდაპირ ასუფთავებენ ISCO Combi-Flash-ით და იღებენ სუფთა ტ-ბუტილ 2-ქლორ-4-(ჰიდროქსიმეთილ)ბენზოატს. პროცედურაში P აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 147 მგ ტ-ბუტილ 4-(ბრომმეთილ)-2-ქლორბენზოატის ურთიერთქმედებას 2,2,2-ტრიფთორეთანამინთან DMSO-ში. 141 მგ ტ-ბუტილ 2-ქლორ-4-((2,2,2-ტრიფთორეთილამინო)მეთილ)ბენზოატს 45°C-ზე ამუშავებენ HCl-ის 4N დიოქსანხსნარით, აკონცენტრირებენ და იღებენ 2-ქლორ-4-((2,2,2-ტრიფთორეთილამინო)მეთილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 75 მგ 2-ქლორ-4-((2,2,2-ტრიფთორეთილამინო)მეთილ)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ

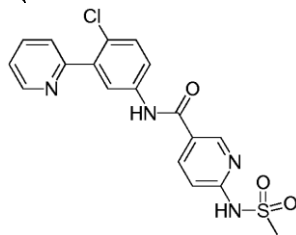
ფაზაზე და იღებენ სუფთა 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2,2,2-ტრიფთორეთილაძინო)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 454.6 (M)⁺.

მაგალითი 190 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



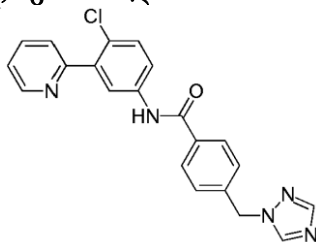
3.01 გ t-ბუტილ 4-(ბრომმეთილ)-2-ქლორბენზოატის რეაქციას ახორციელებენ პროცედურაში O აღწერილის მიხედვით და იღებენ t-ბუტილ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზოატს. 1.2 გ t-ბუტილ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზოატს 45°C-ზე ამუშავებენ HCl-ის 4N დიოქსანსნარით, ნარევს აკონცენტრირებენ და იღებენ ნედლ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 775 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 1 გ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონილმეთილ) ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 435 (M)⁺.

მაგალითი 191 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(მეთილსულფონამიდო)ნიკოტინამიდი



პროცედურაში F აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდის ურთიერთქმედებას მეთანსულფონამიდთან და 108 მკლ 2-t-ბუტილიმინო-2-დიეთილაძინო-1,3-დიმეთილ-პერიდრო-1,3,2-დიაზაფოსფორინთან. ნედლ სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ მშრალ ნაშთამდე, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(მეთილსულფონამიდო)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 403 (M)⁺.

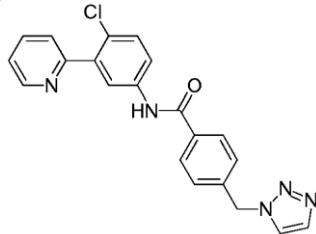
მაგალითი 192 4-((1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



პროცედურაში P აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 88 მგ 4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის შეუღლებას 45 მგ 1H-1,2,4-

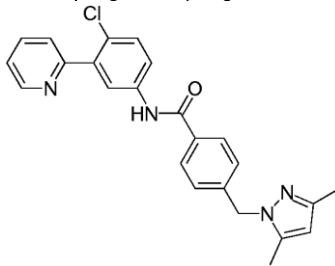
ტრიაზოლთან. სარეაქციო ნარევეს აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-((1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 390 (M)⁺.

მაგალითი 193 4-((1H-1,2,3-ტრიაზოლ-1-ილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



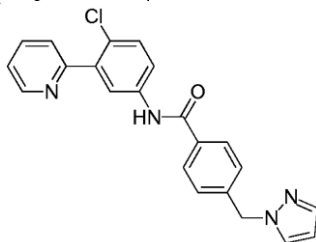
პროცედურაში P აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 88 მგ 4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის შეუღლებას 40 მკლ 1H-1,2,3-ტრიაზოლთან. სარეაქციო ნარევეს აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-((1H-1,2,3-ტრიაზოლ-1-ილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 390.1 (M)⁺.

მაგალითი 194 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდი

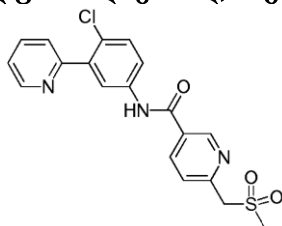


პროცედურაში P აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 70 მგ 4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის შეუღლებას 50 მგ 3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლთან. სარეაქციო ნარევეს აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 417.3 (M)⁺.

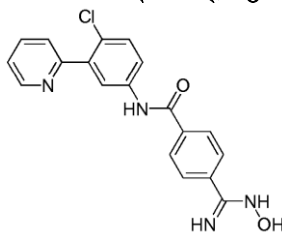
მაგალითი 195 4-((1H-პირაზოლ-1-ილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



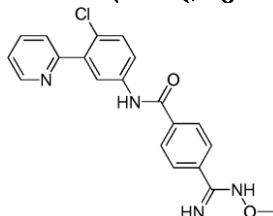
პროცედურაში P აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 70 მგ 4-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის შეუღლებას 36 მგ 1H-პირაზოლთან. სარეაქციო ნარევეს აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-((1H-პირაზოლ-1-ილ)მეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 389.3 (M)⁺.

მაგალითი 196**N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(მეთილსულფონილმეთილ)ნიკოტინამიდი**

პროცედურაში N აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1.2 გ 6-მეთილნიკოტინმჟავას ბრომირებას და იღებენ 6-(ბრომმეთილ)ნიკოტინმჟავას. პროცედურაში E აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 87 მგ 6-(ბრომმეთილ)ნიკოტინმჟავასთან. 145 მგ 6-(ბრომმეთილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ) ნიკოტინამიდის რეაქციას ახორციელებენ პროცედურაში O აღწერილის მიხედვით, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(მეთილსულფონილმეთილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 402 (M)⁺.

მაგალითი 197**N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-ჰიდროქსიკარბამიდილ)ბენზამიდი**

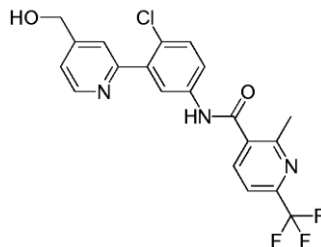
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 240 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 207 მგ 4-ციანობენზომჟავასთან. 445 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-ციანობენზამიდის და 2.5 მლ DIPEA-ს ხსნარს 10 მლ EtOH-ში ამატებენ 793 მგ ჰიდროქსილამინის ჰიდროქლორიდს და აცხელებენ 60°C-მდე რეაქციის დასრულებამდე. შემდეგ, სარეაქციო ნარევის გამხსნელს აცილებენ აორთქლებით, ნაშთს ორჯერ აექსტრაჰირებენ წყლიანი ეთილ აცეტატით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ და აკონცენტრირებენ. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-ჰიდროქსიკარბამიდილ) ბენზამიდს. MS (Q1) 367.4 (M)⁺.

მაგალითი 198**N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-მეთოქსიკარბამიდილ)ბენზამიდი**

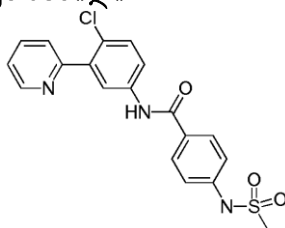
100 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-ჰიდროქსიკარბამიდილ)ბენზამიდის ხსნარს 1.5 მლ დიოქსანში აცივებენ 0°C-მდე. სარეაქციო ნარევის ნელა ამატებენ 5 მლ NaOH-ის 2N ხსნარს და შემდეგ წვეთობით ამატებენ 33 მკლ დიმეთილსულფატს. ყინულიან აბაზანას აცილებენ და სარეაქციო ნარევის

ურევნ ოთახის ტემპერატურაზე 1 საათის განმავლობაში. შემდეგ სარეაქციო ნარევს აორთქლებენ, ნაშთს ორჯერ აექსტრაჰირებენ წყლიანი ეთილ აცეტატით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-მეთოქსიკარბამიდილი)ბენზამიდი. MS (Q1) 381 (M)⁺.

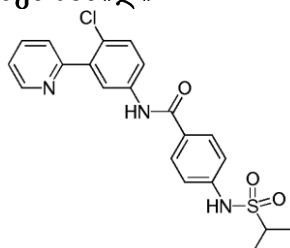
მაგალითი 199 N-(4-ქლორ-3-(4-(ჰიდროქსიმეთილ)პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



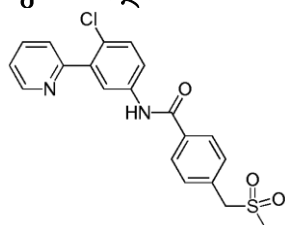
პროცედურაში B აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მლ (4-მეთილპირიდინ-2-ილ)თუთიის(II) ბრომიდის ურთიერთქმედებას 4 გ 1-ქლორ-2-იოდ-4-ნიტრობენზოლთან. 300 მგ 2-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)-4-მეთილპირიდინის ხსნარს 1.5 მლ გოგირდმჟავაში ნელა ამატებენ 362 მგ ქრომის (III) ოქსიდს და სარეაქციო ნარევს ურევნ რამდენიმე საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე, რეაქციის დასრულებამდე. სარეაქციო ნარევს აზავებენ ეთილური წყლის დამატებით და წყლიან ფენას 3-ჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. გაერთიანებულ ორგანულ ფენებს აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ 2-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)იზონიკოტინმჟავას. ახორციელებენ 300 მგ 2-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)იზონიკოტინმჟავას ეთერიფიცირებას 750 მკლ HCl-ის 4N დიოქსანსხსნარის გამოყენებით 10 მლ MeOH-ში, 55°C-ზე 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ, ნაშთს ამუშავებენ ტუტით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ მეთილ 2-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)იზონიკოტინატს. 259 მგ მეთილ 2-(2-ქლორ-5-ნიტროფენილ)იზონიკოტინატს ამატებენ 200 მგ კალას (II) ქლორიდს და 500 მკლ HCl-ის ხსნარს 10 მლ EtOH-ში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს EtOH-ს აცილებენ აორთქლებით და ნაშთს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით და ემულსიის დასაწდობად TEA-ს შემცველი წყლით. ორგანულ ფენას აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ ნედლ მეთილ 2-(5-ამინო-2-ქლორფენილ)იზონიკოტინატს. პროცედურაში D აღწერილის მიხედვით, 240 მგ მეთილ მეთილ 2-(5-ამინო-2-ქლორფენილ)იზონიკოტინატს ამუშავებენ 204 მკლ 2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინოილ ქლორიდით. 100 მგ მეთილ 2-(2-ქლორ-5-(2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდილ)ფენილ) იზონიკოტინატის ხსნარს 5 მლ EtOH-ში 0°C-ზე ნელა ამატებენ 135 მგ ნატრიუმის ბორჰიდრიდს. სარეაქციო ნარევს ადუღებენ უკუმაცივრით 1 საათის განმავლობაში რეაქციის დასრულებამდე. რეაქციას ახშობენ წყლით და აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ორგანულ ფენას აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(4-(ჰიდროქსიმეთილ) პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

მაგალითი 200**N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილამიდ)ბენზამიდი**

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 300 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 270 მგ 4-ნიტრობენზომჟავასთან. 520 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-ნიტრობენზამიდის ხსნარს 10 მლ EtOH-ში 2.5 მლ HCl-ის ხსნარში ამატებენ 1.3 გ კალას (II) ქლორიდს და ურევვენ 55°C-ზე. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ და ნაშთს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით და ემულსიის დასაწდობად TEA-ს შემცველი წყლით. ორგანულ ფენას აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ 4-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. 100 მგ 4-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს ამუშავებენ 30 მკლ მეთანსულფონილ ქლორიდის და 90 მკლ DIPEA-ს ხსნარით 500 მკლ DCM-ში. სარეაქციო ნარევს აორთქლებენ, ამუშავებენ ტუტით, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილამიდ)ბენზამიდს. MS (Q1) 402 (M)⁺.

მაგალითი 201**N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(1-მეთილეთილსულფონამიდო)ბენზამიდი**

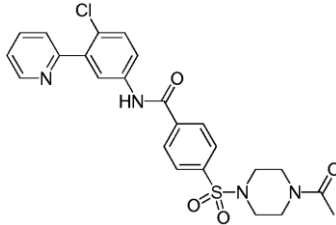
151 მგ 4-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს ამუშავებენ 105 მკლ პროპან-2-სულფონილ ქლორიდის და 205 მკლ DIPEA-ს ხსნარით 500 მკლ DCM-ში. სარეაქციო ნარევს აორთქლებენ, ამუშავებენ ტუტით, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(1-მეთილეთილსულფონამიდო)ბენზამიდს. MS (Q1) 430 (M)⁺.

მაგალითი 202**N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი**

1 გ მეთილ 4-(ბრომმეთილ)ბენზოატს ამუშავებენ პროცედურაში O აღწერილის მიხედვით. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 2.77 გ მეთილ 4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზოატის პიდროლიზს. პროცედურაში G

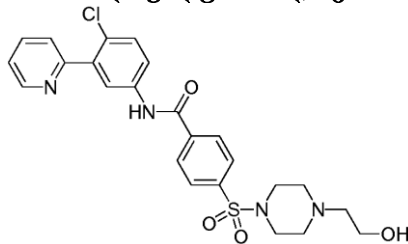
აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 1.15 გ 4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზომჟავასთან. ნედლეულ პროდუქტს ამუშავებენ ტუტით, აკრისტალებენ იზოპროპილაცეტატის და ეთერის 1 : 1 თანაფარდობის ნარევიდან და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 401 (M)⁺.

მაგალითი 203 4-(4-აცეტილპიპერაზინ-1-ილსულფონილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



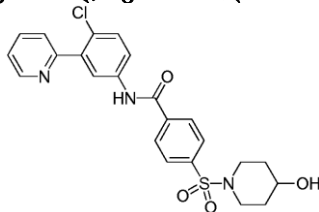
პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 4-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას ურთიერთქმედებას 646 მკლ 1-(პიპერაზინ-1-ილ)ეთანონთან. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 125 მგ 4-(4-აცეტილპიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზომჟავასთან, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-(4-აცეტილპიპერაზინ-1-ილსულფონილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 499.4 (M)⁺.

მაგალითი 204 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-(2-ჰიდროქსიეთილ)პიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზამიდი



პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 4-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას ურთიერთქმედებას 615 მკლ 2-(პიპერაზინ-1-ილ)ეთანონთან. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 125 მგ 4-(4-(2-ჰიდროქსიეთილ)პიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზომჟავასთან, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-(2-ჰიდროქსიეთილ)პიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 501.3 (M)⁺.

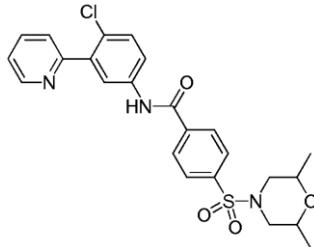
მაგალითი 205 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-ჰიდროქსიპიპერიდინ-1-ილსულფონილ)ბენზამიდი



პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 4-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას ურთიერთქმედებას 506 მკლ პიპერიდინ-4-ოლთან. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-

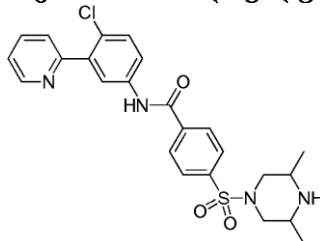
3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 114 მგ 4-(4-ჰიდროქსიპიპერიდინ-1-ილსულფონილ)ბენზომჟავასთან, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-ჰიდროქსიპიპერიდინ-1-ილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 472.3 (M)⁺.

მაგალითი 206 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2,6-დიმეთილმორფოლინოსულფონილ)ბენზამიდი



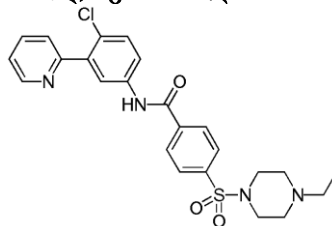
პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 4-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას ურთიერთქმედებას 616 მკლ 2,6-დიმეთილმორფოლინთან. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 120 მგ 4-(2,6-დიმეთილმორფოლინოსულფონილ)ბენზომჟავასთან, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2,6-დიმეთილმორფოლინოსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 486.3 (M)⁺.

მაგალითი 207 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3,5-დიმეთილპიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზამიდი



პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 4-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას ურთიერთქმედებას 570 მგ 2,6-დიმეთილპიპერაზინთან. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 119 მგ 4-(3,5-დიმეთილპიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზომჟავასთან, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3,5-დიმეთილპიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 485.4 (M)⁺.

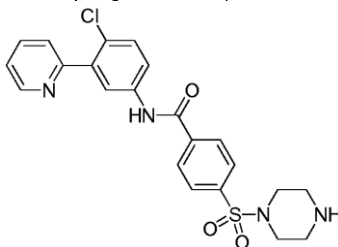
მაგალითი 208 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-ეთილპიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზამიდი



პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 4-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას ურთიერთქმედებას 570 მგ 1-ეთილპიპერაზინთან. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-

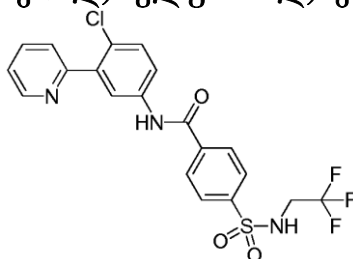
ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(4-ეთილპიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზომჟავასთან, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-ეთილპიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 485 (M)⁺.

მაგალითი 209 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზამიდი



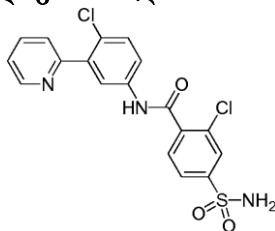
პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 4-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას ურთიერთქმედებას 931 მგ t-ბუტილ პიპერაზინ-1-კარბოქსილატთან. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 150 მგ 4-(4-(t-ბუტოქსიკარბონილ)პიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ამუშავებენ ფუძით, ამატებენ TFA-ს Boc ჯგუფის მოსაცილებლად, ნაშთს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პიპერაზინ-1-ილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 457.1 (M)⁺.

მაგალითი 210 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2,2,2-ტრიფთორეთილ)სულფამოიდ)ბენზამიდი



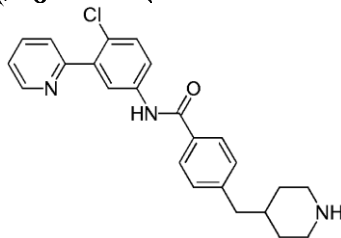
პროცედურაში H აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 4-(ქლორსულფონილ)ბენზომჟავას ურთიერთქმედებას 500 მკლ 2,2,2-ტრიფთორეთანამინთან. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 92 მგ 4-(N-(2,2,2-ტრიფთორეთილ)სულფამოიდ)ბენზომჟავასთან, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2,2,2-ტრიფთორეთილ)სულფამოიდ)ბენზამიდს. MS (Q1) 470 (M)⁺.

მაგალითი 211 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-სულფამოიდბენზამიდი



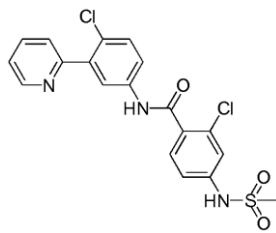
2 გ მეტილ 4-ამინო-2-ქლორბენზოატის ხსნარს 5 მლ HCl-ის და 15 მლ AcOH-ის ნარევი 0°C-ზე წვეთობით ამატებენ 818 მგ ნატრიუმის ნიტრიტის ხსნარს 13 მლ წყალში. ყინულიან აბაზანას აცილებენ და სარეაქციო ნარევს ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 15 წუთის განმავლობაში. იმავდროულად, აირადი გოგირდის დიოქსიდის ნაჯერ ხსნარს 10 მლ AcOH-ში 0°C-ზე ამატებენ 460 მგ სპილენძის II ქლორიდის დიჰიდრატის ხსნარს 1 მლ წყალში. ნატრიუმის ნიტრიტის შემცველ გაცივებულ ხსნარს ნელა ამატებენ სპილენძის II ქლორიდისა და აირადი გოგირდის დიოქსიდის შემცველ ცივ ხსნარს. სარეაქციო ნარევს ათბობენ ოთახის ტემპერატურამდე და ურევენ აირის გამოყოფის შეწყვეტამდე. სარეაქციო ნარევს ფილტრავენ ცელიტზე, ასხავენ ჭურჭელში, რომელშიც მოთავსებულია ყინულიანი წყალი და ურევენ მოყვითლო-ნარინჯისფერი ნალექის ფორმირებამდე. ყინულიანი წყლის ხსნარს ფილტრავენ ბუხნერის ძაბრში, გამოყოფილ მეტილ 2-ქლორ-4-(ქლორსულფონილ)ბენზოატს აშრობენ 24 საათის განმავლობაში ვაკუუმში. 2 მლ ამონიუმის 2M ხსნარის MeOH-ში და 5 მლ MeOH-ში 970 მკლ DIPEA-ს ხსნარის ნარევს ამატებენ 1 გ მეტილ 2-ქლორ-4-(ქლორსულფონილ)ბენზოატს. რეაქციის დასრულების შემდეგ, სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ, ნაშთს ორჯერ აექსტრაჰირებენ ბიკარბონატის ნაჯერი ხსნარით, აშრობენ მაგნიუმის სულფატზე, ფილტრავენ, აკონცენტრირებენ და იღებენ მეტილ 2-ქლორ-4-სულფამოილბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 777 მგ მეტილ 2-ქლორ-4-სულფამოილბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ ნედლ 2-ქლორ-4-სულფამოილბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 91 მგ ნედლ 2-ქლორ-4-სულფამოილბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-სულფამოილბენზამიდს. MS (Q1) 422 (M)⁺.

მაგალითი 212 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პიპერიდინ-4-ილმეთილ)ბენზამიდი



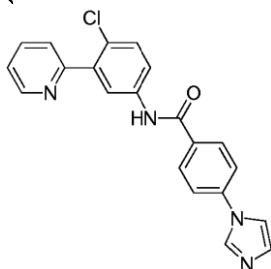
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 125 მგ 4-((1-(t-ბუტოქსიკარბონილ)პიპერიდინ-4-ილ)მეთილ)ბენზომჟავასთან. ნედლ პროდუქტს ამუშავებენ HCl-ის 4N დიოქსანხსნარით, აორთქლებენ, ნაშთს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პიპერიდინ-4-ილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 406.1 (M)⁺.

მაგალითი 213 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონამიდო)ბენზამიდი



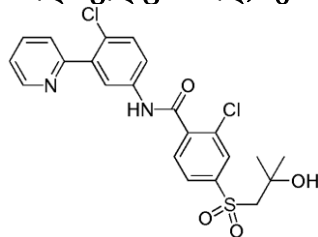
პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4.2 გ მეთილ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონამიდო)ბენზოატის ჰიდროლიზს. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 1.35 გ 2-ქლორ-4-(მეთილსულფონამიდო)ბენზოჰმეფასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონამიდო)ბენზამიდს. MS (Q1) 436.1 (M)⁺.

მაგალითი 214 **N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ბენზამიდი**



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 78 მგ 4-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ბენზოჰმეფასთან. ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 375.3 (M)⁺.

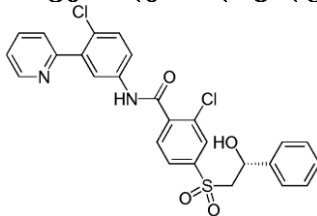
მაგალითი 215 **2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)ბენზამიდი**



8 გ მეთილ 4-ამინო-2-ქლორბენზოატს ხსნიან 16 მლ MeOH-ის, 8 მლ H₂O-ს და 8 მლ კონცენტრირებული მარილმჟავას ნარევი და აცივებენ 0°C-მდე. სარეაქციო ნარევი წვეთობით, 30 წუთის განმავლობაში, ამატებენ 3.9 გ ნატრიუმის ნიტრიტის ხსნარს 15 მლ H₂O-ში. სარეაქციო ნარევი ურევინ 0°C-ზე დამატებითი 1 საათის განმავლობაში. 13.8 გ კალიუმის ეთილ ქსანთატის ხსნარს 10 მლ H₂O-ში 50-60°C-ზე ამატებენ გაცივებულმა დიაზონირებელ ნარევი. სარეაქციო ნარევი აცხელებენ 65°C-მდე 2 საათის განმავლობაში და რეაქციის მიმდინარეობას ამოწმებენ 0.5% ანალიზით. ნარევი აცივებენ 25°C-მდე და აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. გაერთიანებულ ორგანულ ექსტრაქტებს რეცხავენ მარილწყლით, აშრობენ (MgSO₄) და აკონცენტრირებენ. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-10% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ მეთილ 2-ქლორ-4-(ეთოქსიკარბონოთიოილთიო)ბენზოატს. 5.9 გ მეთილ 2-ქლორ-4-(ეთოქსიკარბონოთიოილთიო)ბენზოატის

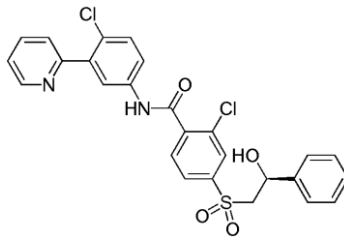
ხსნარს 40 მლ EtOH-ში ამატებენ 2.6 გ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის ხსნარს 20 მლ H₂O-ში. სარეაქციო ნარევს აცხელებენ 70°C-მდე 1 საათის განმავლობაში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, ნარევს აცივებენ 25°C-მდე და შემდეგ ამჟავებენ pH 3-მდე 10 N HCl-ის დამატებით. წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ H₂O-ით და იღებენ 2-ქლორ-4-მერკაპტობენზომჟავას. 3.8 გ 2-ქლორ-4-მერკაპტობენზომჟავას ხსნარს 40 მლ 5%-იანი გოგირდმჟავა-მეთანოლის ნარევში ადუღებენ უკუმაცივრით აზოტის ატმოსფეროში 3 საათის განმავლობაში. შემდეგ, სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ, ნაშთს ამატებენ 10 მლ H₂O-ს, მიღებულ ნარევს ატუტიაწებენ ნატრიუმის ჰიდროკარბონატის დამატებით და აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ორგანულ ფენას რეცხავენ მარილწყლით, აშრობენ (MgSO₄), აორთქლებენ და იღებენ მეთილ 2-ქლორ-4-მერკაპტობენზოატს. პროცედურაში S აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 80 მგ იზობუტილენ ოქსიდის ურთიერთქმედებას მეთილ 2-ქლორ-4-მერკაპტობენზოატთან და იღებენ მეთილ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილთიო)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 190 მგ მეთილ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილთიო)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილთიო)ბენზომჟავას. 160 მგ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილთიო)ბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-მეთილპროპილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 479.1 (M)⁺.

მაგალითი 216 (R)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილსულფონილ)ბენზამიდი



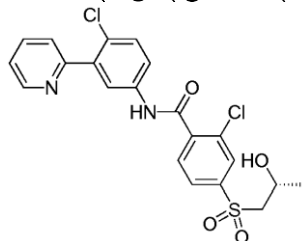
პროცედურაში S აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 150 მგ (R)-სტიროლის ოქსიდის ურთიერთქმედებას მეთილ 2-ქლორ-4-მერკაპტობენზოატთან და იღებენ (R)-მეთილ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილთიო)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 190 მგ (R)-მეთილ-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილთიო)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ (R)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილთიო)ბენზომჟავას. 170 მგ (R)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილთიო)ბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით, და იღებენ (R)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას (R)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (R)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 527.2 (M)⁺.

მაგალითი 217

(S)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილ-სულფონილ)ბენზამიდი

პროცედურაში S აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 119 მგ (S)-სტიროლის ოქსიდის ურთიერთქმედებას მეთილ 2-ქლორ-4-მერკაპტობენზოატთან და იღებენ (S)-მეთილ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილთიო)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 230 მგ (S)-მეთილ-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილთიო)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ (S)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილთიო)ბენზომჟავას. 180 მგ (S)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილთიო)ბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ (S)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას (S)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსი-2-ფენილეთილ-სულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 527.0 (M)⁺.

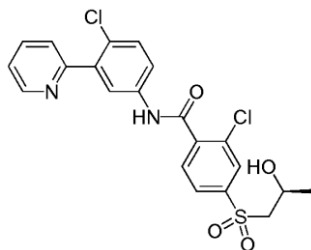
მაგალითი 218

(R)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზამიდი

პროცედურაში S აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 140 მგ (R)-პროპილენ ოქსიდის ურთიერთქმედებას მეთილ 2-ქლორ-4-მერკაპტობენზოატთან და იღებენ (R)-მეთილ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 435 მგ (R)-მეთილ-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ (R)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზომჟავას. 403 მგ (R)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ (R)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 298 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას (R)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (R)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 465.1 (M)⁺.

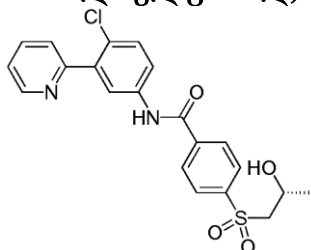
მაგალითი 219

(S)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზამიდი



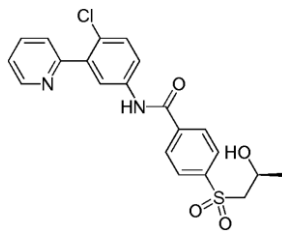
პროცედურაში S აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 86 მგ (S)-პროპილენოქსიდის ურთიერთქმედებას მეთილ 2-ქლორ-4-მერკაპტოპენზოატთან და იღებენ (S)-მეთილ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)პენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 275 მგ (S)-მეთილ-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)პენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ (S)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)პენზომჟავას. 220 მგ (S)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)პენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით, და იღებენ (S)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 70 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას (S)-2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზამიდს. MS (Q1) 465.0 (M)⁺.

მაგალითი 220 (R)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზამიდი



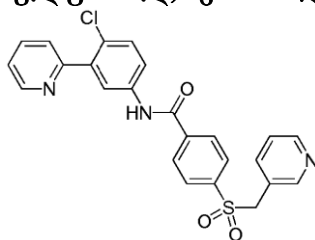
პროცედურაში S აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ (R)-პროპილენოქსიდის ურთიერთქმედებას მეთილ 4-მერკაპტოპენზოატთან და იღებენ (R)-მეთილ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)პენზოატს. 169 მგ (R)-მეთილ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)პენზოატს ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ (R)-მეთილ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 179 მგ (R)-მეთილ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ (R)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 45 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას (R)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (R)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზამიდს. MS (Q1) 431.2 (M)⁺.

მაგალითი 221 (S)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზამიდი



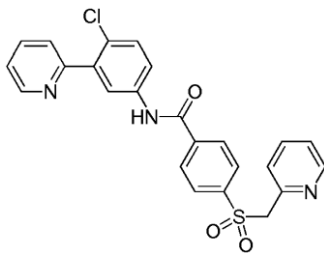
პროცედურაში S აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 150 მგ (S)-პროპილენოქსიდის ურთიერთქმედებას მეთილ 4-მერკაპტოპენზოატთან და იღებენ (S)-მეთილ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)პენზოატს. 650 მგ (S)-მეთილ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)პენზოატს ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ (S)-მეთილ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 350 მგ (S)-მეთილ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ (S)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 45 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას (S)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)პენზამიდს. MS (Q1) 431.3 (M)⁺.

მაგალითი 222 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პირიდინ-3-ილმეთილსულფონილ)პენზამიდი



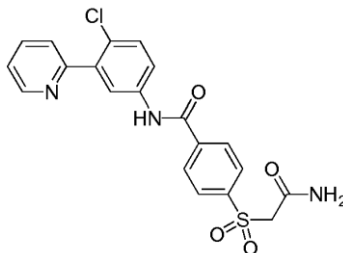
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 3-(ბრომმეთილ)პირიდინ ჰიდრობრომიდის ურთიერთქმედებას მეთილ 4-მერკაპტოპენზოატთან და იღებენ მეთილ 4-(პირიდინ-3-ილმეთილთიო)პენზოატს. 980 მგ მეთილ 4-(პირიდინ-3-ილმეთილთიო)პენზოატს ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ მეთილ 4-(პირიდინ-3-ილმეთილსულფონილ)პენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 760 მგ მეთილ 4-(პირიდინ-3-ილმეთილსულფონილ)პენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 4-(პირიდინ-3-ილმეთილსულფონილ)პენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(პირიდინ-3-ილმეთილსულფონილ)პენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პირიდინ-3-ილმეთილსულფონილ)პენზამიდს. MS (Q1) 464.1 (M)⁺.

მაგალითი 223 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პირიდინ-2-ილმეთილსულფონილ)პენზამიდი



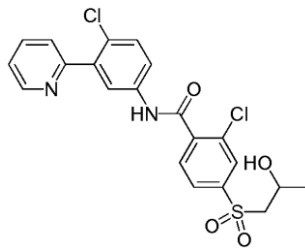
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 2-(ბრომმეთილ)პირიდინ ჰიდრობრომიდის ურთიერთქმედებას მეთილ 4-მერკაპტობენზოატთან და იღებენ მეთილ 4-(პირიდინ-2-ილმეთილთიო)ბენზოატს. 500 მგ მეთილ 4-(პირიდინ-2-ილმეთილთიო)ბენზოატს ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ მეთილ 4-(პირიდინ-2-ილმეთილსულფონილ)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 470 მგ მეთილ 4-(პირიდინ-2-ილმეთილსულფონილ)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 4-(პირიდინ-2-ილმეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 70 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(პირიდინ-2-ილმეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პირიდინ-2-ილმეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 464.1 (M)⁺.

მაგალითი 224 4-(2-ამინო-2-ოქსოეთილსულფონილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



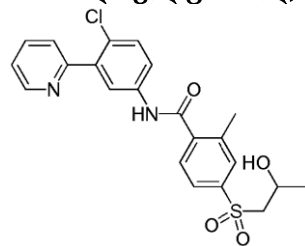
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 2.5 გ 2-ბრომაცეტამიდის ურთიერთქმედებას მეთილ 4-მერკაპტობენზოატთან და იღებენ მეთილ 4-(2-ამინო-2-ოქსოეთილთიო)ბენზოატს. 2.6 გ მეთილ 4-(2-ამინო-2-ოქსოეთილთიო)ბენზოატს ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ მეთილ 4-(2-ამინო-2-ოქსოეთილსულფონილ)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ მეთილ 4-(2-ამინო-2-ოქსოეთილსულფონილ)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 4-(2-ამინო-2-ოქსოეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 150 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(2-ამინო-2-ოქსოეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-(2-ამინო-2-ოქსოეთილსულფონილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 430.2 (M)⁺.

მაგალითი 225 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზამიდი



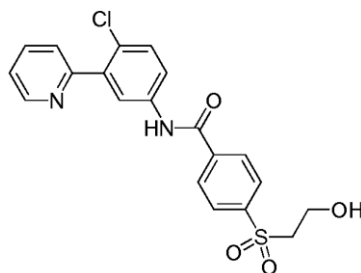
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 2 გ 2-ქლორ-4-ფთორბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას 1-მერკაპტო-2-პროპანოლთან და იღებენ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზონიტრილს. 2.5 გ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზომჟავას. 2.1 გ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 70 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 465.2 (M)⁺.

მაგალითი 226 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზამიდი



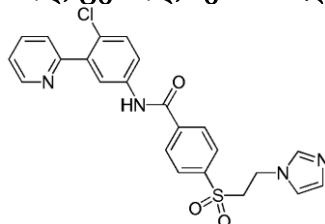
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 2 გ 4-ბრომ-2-მეთილბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას 1-მერკაპტო-2-პროპანოლთან და იღებენ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)-2-მეთილბენზონიტრილს. 950 მგ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)-2-მეთილბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)-2-მეთილბენზომჟავას. 1.0 გ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილთიო)-2-მეთილბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)-2-მეთილბენზამიდს. MS (Q1) 445.3 (M)⁺.

მაგალითი 227 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზამიდი



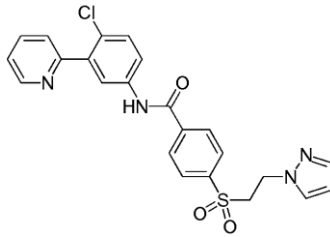
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 5 გ 4-ფთორბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას 2-მერკაპტოეთანოლთან და იღებენ 4-(2-ჰიდროქსიეთილთიო)ბენზონიტრილს. 900 მგ 4-(2-ჰიდროქსიეთილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(2-ჰიდროქსიეთილთიო)ბენზომჟავას. 1.0 გ 4-(2-ჰიდროქსიეთილთიო) ბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(2-ჰიდროქსიეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 80 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(2-ჰიდროქსიეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q 1) 417.0 (M)⁺.

მაგალითი 228 4-(2-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



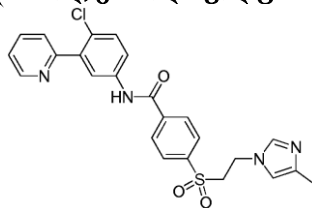
4 გ 4-(2-ჰიდროქსიეთილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(2-ჰიდროქსიეთილსულფონილ)ბენზონიტრილს. 2 გ 4-(2-ჰიდროქსიეთილსულფონილ)ბენზონიტრილის და 4.7 გ ნახშირბადის ტეტრაბრომიდის ხსნარს დიქლორმეთანში 0°C-ზე ამატებენ 3.0 გ ტრიფენილფოსფინს. სარეაქციო ნარევის აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად და ურევინ 1 საათის განმავლობაში. ნარევის აზავებენ დიქლორმეთანით, რეცხავენ H₂O-ით, აშრობენ (MgSO₄) და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-70% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ 4-(2-ბრომეთილსულფონილ)ბენზონიტრილს. პროცედურაში P აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 250 მგ 4-(2-ბრომეთილსულფონილ)ბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას იმიდაზოლთან და იღებენ 4-(2-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზონიტრილს. 300 მგ 4-(2-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(2-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(2-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-(2-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 467.1 (M)⁺.

მაგალითი 229

4-(2-(1H-პირაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი

პროცედურაში P აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 250 მგ 4-(2-ბრომეთილსულფონილ)ბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას პირაზოლთან და იღებენ 4-(2-(1H-პირაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზონიტრილს. 300 მგ 4-(2-(1H-პირაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(2-(1H-პირაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(2-(1H-პირაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-(2-(1H-პირაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 467.0 (M)⁺.

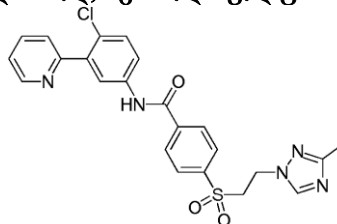
მაგალითი 230

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-(4-მეთილ-1H-იმิดაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზამიდი

პროცედურაში P აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 270 მგ 4-(2-ბრომეთილსულფონილ)ბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას 4-მეთილიმიდაზოლთან და იღებენ 4-(2-(4-მეთილ-1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზონიტრილს. 320 მგ 4-(2-(4-მეთილ-1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(2-(4-მეთილ-1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზომჟავას.

პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 70 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(2-(4-მეთილ-1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-(4-მეთილ-1H-იმიდაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 481.0 (M)⁺.

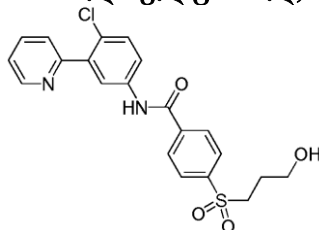
მაგალითი 231

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-(3-მეთილ-1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზამიდი

10 გ თიოსემიკარბაზიდის სუსპენზიას 100 მლ პირიდინში 0°C-ზე მორევის პირობებში ნელა ამატებენ 7.8 მლ აცეტილ ქლორიდს. დამატების განმავლობაში ტემპერატურას ინარჩუნებენ (0 - 4°C) ფარგლებში. სარეაქციო ნარევის აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად და ურევენ 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევის აორთქლება იძლევა 1-აცეტილ თიოსემიკარბაზიდს. ნედლ 1-აცეტილ თიოსემიკარბაზიდს ხსნიან 70 მლ MeOH-ში და 12 გ ნატრიუმის მეთოქსიდში და აღუდებენ უკუმაცივრით 10 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევის გამხსნელს აცილებენ, ნაშთს ხსნიან H₂O-ში, შემდეგ ამუავენ pH 2-მდე 1N HCl-ის დამატებით. წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ H₂O-ით და იღებენ 3-მეთილ-1,2,4-ტრიაზოლ-5-თიოლს. 61 მგ ნატრიუმის ნიტრიტის ხსნარს 3 მლ აზოტმჟავას და 6 მლ H₂O-ს ნარევი 0°C-ზე ამატებენ 1 გ 3-მეთილ-1,2,4-ტრიაზოლ-5-თიოლს. სარეაქციო ნარევის ურევენ 1 საათის განმავლობაში 0°C-ზე, ატუტიანებენ ნატრიუმის კარბონატის ნაჯერი ხსნარით და აკონცენტრირებენ. ნაშთს ხსნიან MeOH-ში და ფილტრავენ. ფილტრატს აორთქლებენ და იღებენ 3-მეთილ-1,2,4-ტრიაზოლს. პროცედურაში P აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 230 მგ 4-(2-ბრომეთილსულფონილ)ბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას 3-მეთილ-1,2,4-ტრიაზოლთან და იღებენ 4-(2-(3-მეთილ-1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზონიტრილს. 310 მგ 4-(2-(3-მეთილ-1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზონიტრილს ამუშავენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(2-(3-მეთილ-1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზომჟავას.

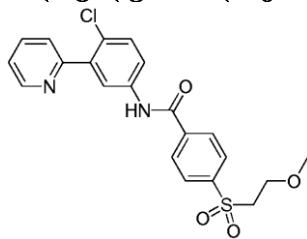
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(2-(3-მეთილ-1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-(3-მეთილ-1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)ეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 482.1 (M)⁺.

მაგალითი 232 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზამიდი



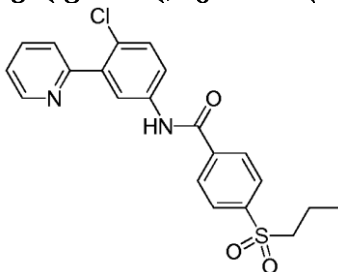
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 5 გ 4-ფთორბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას 3-მერკაპტო-1-პროპანოლთან და იღებენ 4-(3-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზონიტრილს. 1.8 გ 4-(3-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(3-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზომჟავას. 1.2 გ 4-(3-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზომჟავას ამუშავენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(3-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(3-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 431.3 (M)⁺.

მაგალითი 233

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-მეთოქსიეთილსულფონილ)ბენზამიდი

500 მგ მეთილ 4-მერკაპტობენზოატის, 1.6 გ კალიუმის კარბონატის, 1.2 გ 2-ბრომეთილმეთილეთერის და 329 მგ ტეტრაბუტილამონიუმის იოდიდის ნარეკს 10 მლ აცეტონში ადუღებენ უკუმაცივრით 16 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარეკს აზავენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ H_2O -ით და აკონცენტრირებენ. ნაშთს ასუფთავენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-50% ეთილ აცეტატი/ ჰექსანი) და იღებენ 4-(2-მეთოქსიეთილთიო)ბენზოატს. 240 მგ 4-(2-მეთოქსიეთილთიო)ბენზოატს ამუშავენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(2-მეთოქსიეთილსულფონილ)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 120 მგ 4-(2-მეთოქსიეთილსულფონილ)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 4-(2-მეთოქსიეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(2-მეთოქსიეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-მეთოქსიეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 431.0 (M)⁺.

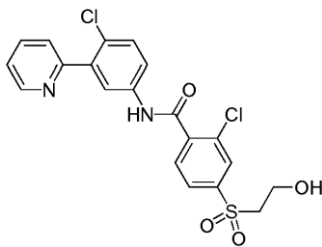
მაგალითი 234

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პროპილსულფონილ)ბენზამიდი

პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ 4-ფთორბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას 1-პროპანთიოლთან და იღებენ 4-(პროპილთიო)ბენზონიტრილს. 860 მგ 4-(პროპილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(პროპილთიო)ბენზომჟავას. 700 მგ 4-(პროპილთიო)ბენზომჟავას ამუშავენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(პროპილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(პროპილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(პროპილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 415.0 (M)⁺.

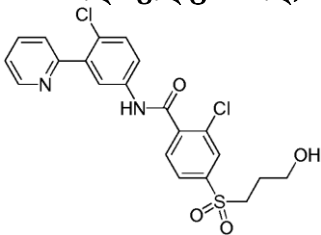
მაგალითი 235

2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიეთილსულფონილ)ბენზამიდი



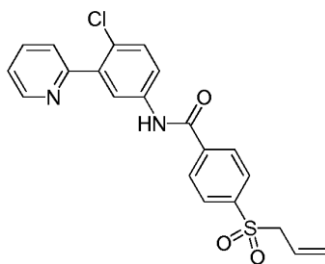
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4 გ 2-ქლორ-4-ფთორბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას 2-მერკაპტოეთანოლთან და იღებენ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიეთილთიო)ბენზონიტრილს. 1 გ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიეთილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიეთილთიო)ბენზომჟავას. 1 გ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიეთილთიო)ბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ჰიდროქსიეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 451.0(M)⁺.

მაგალითი 236 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზამიდი



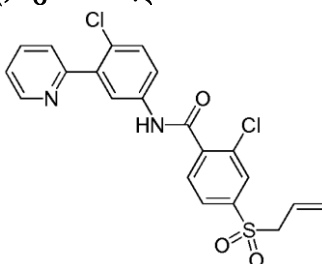
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4 გ 2-ქლორ-4-ფთორბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას 3-მერკაპტო-1-პროპანოლთან და იღებენ 2-ქლორ-4-(3-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზონიტრილს. 1 გ 2-ქლორ-4-(3-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(3-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზომჟავას. 1.2 გ 2-ქლორ-4-(3-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-4-(2-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 465.0 (M)⁺.

მაგალითი 237 4-(ალილსულფონილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



7.3 გ 4-(3-ჰიდროქსიპროპილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(3-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზონიტრილს. 2 გ 4-(3-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზონიტრილის და 2.8 გ ტრიფენილფოსფინის ხსნარს 10 მლ დიქლორმეთანში 0°C-ზე ამატებენ 1.9 გ NBS-ს. სარეაქციო ნარევეს ურევვენ 0 ~5°C-ზე 1 საათის განმავლობაში. ნარევეს აზავენ დიქლორმეთანით, რეცხავენ H₂O-ით, აშრობენ (MgSO₄) და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (10-70% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ 4-(3-ბრომპროპილსულფონილ)ბენზონიტრილს. 300 მგ 4-(3-ბრომპროპილსულფონილ)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(აღილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 40 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(აღილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმძ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-(აღილსულფონილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 413.2 (M)⁺.

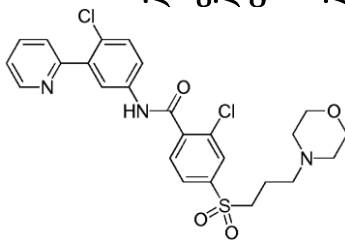
მაგალითი 238 4-(ალილსუფონილ)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



200 მგ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3-ჰიდროქსიპროპილსულფონილ)ბენზამიდის და 169 მგ ტრიფენილფოსფინის ხსნარს 3 მლ დიქლორმეთანში 0°C-ზე ამატებენ 115 მგ NBS-ს. სარეაქციო ნარევს ურევვენ 0 ~ 5°C-ზე 1 საათის განმავლობაში. ნარევს აზავენ ბიქლორმეთანით, რეცხავენ H₂O-ით, აშრობენ (MgSO₄) და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავენ პრეპარატიული ომქ-ით ფირფიტაზე (60% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ 4-(3-ბრომპროპილსულფონილ)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. 60 მგ 4-(3-ბრომპროპილსულფონილ)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის და 111 მგ ცეზიუმის კარბონატის ხსნარს 0.5 მლ DMF-ში აცხელებენ დახურულ, მიკროტალღებით დასხივებისთვის განკუთვნილ რეაქტორში 100°C-ზე 20 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აკონცენტრირებენ, პროდუქტს ასუფთავენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 4-(ალილსულფონილ)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 448.0 (M)⁺.

მაგალითი 239

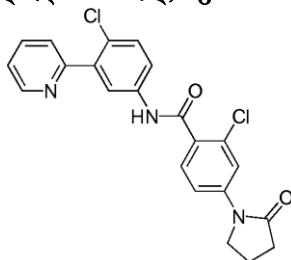
2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3-მორფოლინოპროპილსულფონილ)-ბენზამიდი



პროცედურაში P აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 120 მგ 4-(3-ბრომპროპილსულფონილ)-2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდის ურთიერთქმედებას მორფოლინთან და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(3-მორფოლინოპროპილსულფონილ)-ბენზამიდს. MS (Q1) 534.0 (M)⁺.

მაგალითი 240

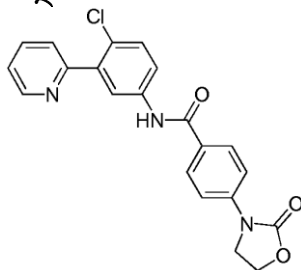
2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ოქსოპიროლიდინ-1-ილ)ბენზამიდი



500 მგ 2-ქლორ-4-ფთორბენზონიტრილის, 821 მგ 2-პიროლიდინონის და 3 გ ცეზიუმის კარბონატის ნარევეს 5 მლ DMF-ში აცხელებენ დახურულ, მიკროტალღებით დასხივებისთვის განკუთვნილ რეაქტორში 100°C-მდე 15 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აზავენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ H₂O-ით, აშრობენ (MgSO₄) და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (20-80% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ 2-ქლორ-4-(2-ოქსოპიროლიდინ-1-ილ)ბენზონიტრილს. 890 მგ 2-ქლორ-4-(2-ოქსოპიროლიდინ-1-ილ)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(2-ოქსოპიროლიდინ-1-ილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 80 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-4-(2-ოქსოპიროლიდინ-1-ილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ოქსოპიროლიდინ-1-ილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 426.2 (M)⁺.

მაგალითი 241

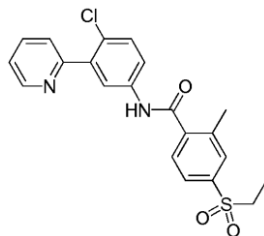
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ოქსოქსაზოლიდინ-3-ილ)ბენზამიდი



1 გ მეთილ 4-იოდბენზოატის, 399 მგ 2-ოქსოზოლიდონის, 1.1 გ კალიუმის კარბონატის, 34 მგ N,N'-დიმეთილეთილენდიამინის და 73 მგ სპილენძის

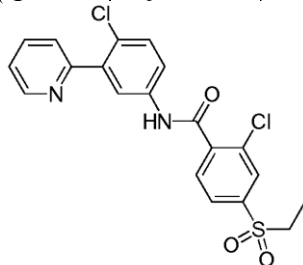
იოდიდის ნარევეს 10 მლ ტოლუოლში აცხელებენ დახურულ, მიკროტალღებით დასხივებისთვის განკუთვნილ რეაქტორში 150°C-მდე 2 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აზავენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ H₂O-ით, აშრობენ (MgSO₄) და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (20-70% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ მეთილ 4-(2-ოქსოოქსაზოლიდინ-3-ილ)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 530 მგ მეთილ 4-(2-ოქსოოქსაზოლიდინ-3-ილ)ბენზოატის ჰიდროლის და იღებენ 4-(2-ოქსოოქსაზოლიდინ-3-ილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 70 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(2-ოქსოოქსაზოლიდინ-3-ილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ოქსოოქსაზოლიდინ-3-ილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 394.2 (M)⁺.

მაგალითი 242 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ეთილსულფონილ)-2-მეთილბენზამიდი



პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4 გ 4-ბრომ-2-მეთილბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას ეთანთიოლთან და იღებენ 4-(ეთილთიო)-2-მეთილბენზონიტრილს. 2 გ 4-(ეთილთიო)-2-მეთილბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(ეთილსულფონილ)-2-მეთილბენზონიტრილს. 2.5 გ 4-(ეთილსულფონილ)-2-მეთილბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(ეთილსულფონილ)-2-მეთილბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(ეთილსულფონილ)-2-მეთილბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ეთილსულფონილ)-2-მეთილბენზამიდს. MS (Q1) 415.0 (M)⁺.

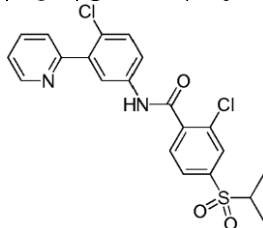
მაგალითი 243 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ეთილსულფონილ)ბენზამიდი



პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 4 გ 2-ქლორ-4-ფთორბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას ეთანთიოლთან და იღებენ 2-ქლორ-4-(ეთილთიო)ბენზონიტრილს. 2 გ 2-ქლორ-4-(ეთილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(ეთილთიო)ბენზომჟავას. 1.5 გ 2-ქლორ-4-(ეთილთიო)ბენზომჟავას ამუშავებენ

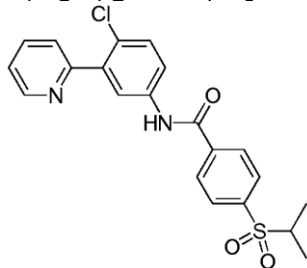
პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(ეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-4-(ეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(ეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 435.1 (M)⁺.

მაგალითი 244 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იზოპროპილსულფონილ)ბენზამიდი



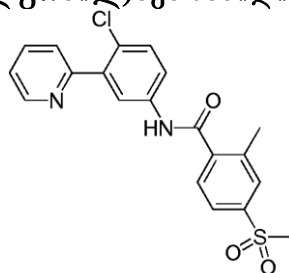
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 2 გ 2-ქლორ-4-ფთორბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას 2-პროპანთიოლთან და იღებენ 2-ქლორ-4-(იზოპროპილთიო)ბენზონიტრილს. 1.6 გ 2-ქლორ-4-(იზოპროპილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(იზოპროპილთიო)ბენზომჟავას. 1 გ 2-ქლორ-4-(იზოპროპილთიო)ბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-ქლორ-4-(იზოპროპილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-4-(იზოპროპილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იზოპროპილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 449.1 (M)⁺.

მაგალითი 245 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იზოპროპილსულფონილ)ბენზამიდი



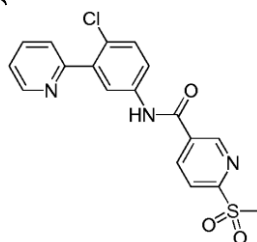
პროცედურაში Q აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 2 გ 4-ფთორბენზონიტრილის ურთიერთქმედებას 2-პროპანთიოლთან და იღებენ 4-(იზოპროპილთიო)ბენზონიტრილს. 900 მგ 4-(იზოპროპილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(იზოპროპილთიო)ბენზომჟავას. 730 მგ 4-(იზოპროპილთიო)ბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 4-(იზოპროპილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 75 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(იზოპროპილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იზოპროპილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 415.0 (M)⁺.

მაგალითი 246

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდი

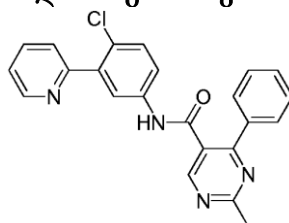
500 მგ 4-ბრომ-2-მეთილბენზონიტრილის და 268 მგ ნატრიუმის თიომეთოქსიდის ხსნარს 3 მლ DMF-ში ურევენ 1 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევის აზავებენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ H_2O -ით, აშრობენ ($MgSO_4$), აორთქლებენ და იღებენ 2-მეთილ-4-(მეთილთიო)ბენზონიტრილს. 400 მგ 2-მეთილ-4-(მეთილთიო)ბენზონიტრილს ამუშავებენ პროცედურაში T აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-მეთილ-4-(მეთილთიო)ბენზომჟავას. 430 მგ 2-მეთილ-4-(მეთილთიო)ბენზომჟავას ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით და იღებენ 2-მეთილ-4-(მეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-მეთილ-4-(მეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 401.0 (M)⁺.

მაგალითი 247

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(მეთილსულფონილ)ნიკოტინამიდი

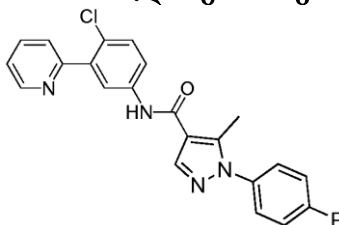
1 გ მეთილ 6-ქლორნიკოტინატს ამუშავებენ პროცედურაში O აღწერილის მიხედვით და იღებენ მეთილ 6-(მეთილსულფონილ)ნიკოტინატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 1 გ მეთილ 6-(მეთილსულფონილ)ნიკოტინატის ჰიდროლიზს და იღებენ 6-(მეთილსულფონილ)ნიკოტინმჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 6-(მეთილსულფონილ)ნიკოტინმჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(მეთილსულფონილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 388.1 (M)⁺.

მაგალითი 248

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-4-ფენილპირიმიდინ-5-კარბოქსამიდი

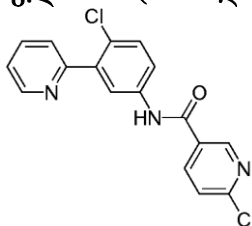
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-მეთილ-2-ფენილ-5-პირიმიდინ კარბონ-მუავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-4-ფენილპირიმიდინ-5-კარბოქსამიდს. MS (Q1) 401.1 (M)⁺.

მაგალითი 249 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-1-(4-ფთორფენილ)-5-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-კარბოქსამიდი



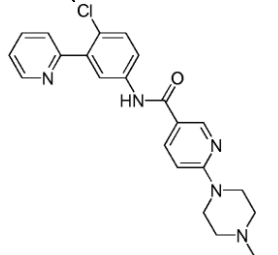
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 50 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 1-(4-ფთორფენილ)-5-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-კარბონმუავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-1-(4-ფთორფენილ)-5-მეთილ-1H-პირაზოლ-4-კარბოქსამიდს. MS (Q1) 407.0 (M)⁺.

მაგალითი 250 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდი



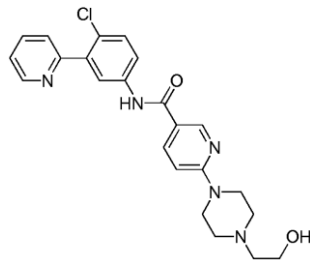
450 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის, 427 მგ 6-ქლორნიკოტინილ ქლორიდის და 1.9 გ PS-DIEA-ს ნარევს 10 მლ დიქლორმეთანში ანჯღრევენ 3 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს ფილტრავენ და რეცხავენ დიქლორმეთანით. ფილტრატს აკონცენტრირებენ და იღებენ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 344.2 (M)⁺.

მაგალითი 251 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-ეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



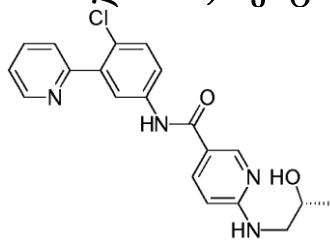
პროცედურას F ახორციელებენ 50 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდის და 93 მკლ 1-ეთილპიპერაზინის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-ეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 422.0 (M)⁺.

მაგალითი 252 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-(2-ჰიდროქსიეთილ)პიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



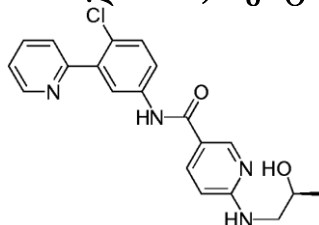
პროცედურას F ახორციელებენ 50 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდის და 90 მგ 1-(2-ჰიდროქსიეთილ)პიპერაზინის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-(2-ჰიდროქსიეთილ)პიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 438.0 (M)⁺.

მაგალითი 253 (R)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2-ჰიდროქსიპროპილამინო)ნიკოტინამიდი



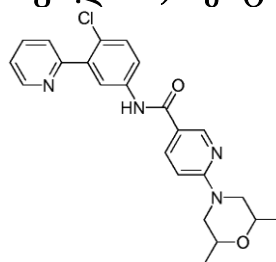
პროცედურას F ახორციელებენ 50 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდის და 57 მგ R-1-ამინო-2-პროპანოლის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (R)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2-ჰიდროქსიპროპილამინო)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 383.4 (M)⁺.

მაგალითი 254 (S)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2-ჰიდროქსიპროპილამინო)ნიკოტინამიდი



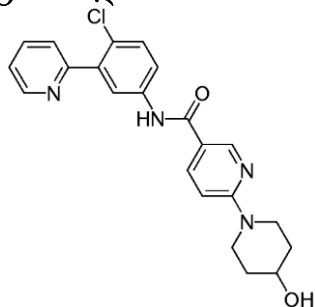
პროცედურას F ახორციელებენ 50 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდის და 57 მგ S-1-ამინო-2-პროპანოლის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2-ჰიდროქსიპროპილამინო)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 383.4 (M)⁺.

მაგალითი 255 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2,6-დიმეთილმორფოლინო)ნიკოტინამიდი



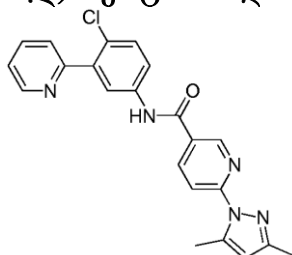
პროცედურას F ახორციელებენ 50 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდის და 90 მკლ 2,6-დიმეთილმორფოლინის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2,6-დიმეთილმორფოლინო)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 423.4 (M)⁺.

მაგალითი 256 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-ჰიდროქსიპიპერიდინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



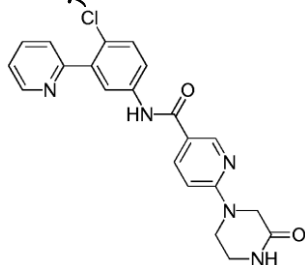
პროცედურას F ახორციელებენ 50 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდის და 74 მგ 4-ჰიდროქსიპიპერიდინის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-ჰიდროქსიპიპერიდინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 409.3 (M)⁺.

მაგალითი 257 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



84 მგ 3,5-დიმეთილპირაზოლის ხსნარს 2 მლ DMF-ში ამატებენ 21 მგ ნატრიუმის ჰიდრიდს. სარეაქციო ნარევეს ურევვენ 10 წუთის განმავლობაში და შემდეგ ამატებენ 100 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდს. სარეაქციო ნარევეს აცხელებენ 140°C-მდე 16 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ MeOH-ით და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3,5-დიმეთილ-1H-პირაზოლ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 404.3 (M)⁺.

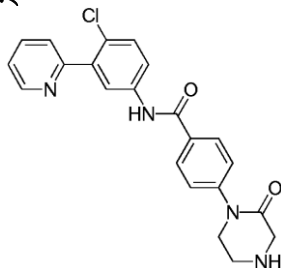
მაგალითი 258 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3-ოქსოპიპერიდინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



პროცედურას F ახორციელებენ 50 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ნიკოტინამიდის და 29 მგ პიპერაზინ-2-ონის ხსნარის გამოყენებით

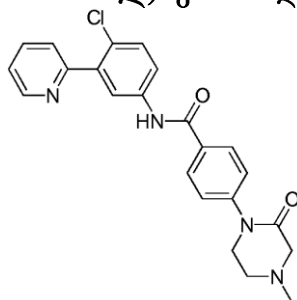
0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(3-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტი-ნამიდს. MS (Q1) 408.3 (M)⁺.

მაგალითი 259 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ბენზამიდი



1 გ მეთილ 4-იოდბენზოატის, 920 მგ 4-Boc-პიპერაზინონის, 1.1 გ კალიუმის კარბონატის, 32 მგ N,N'-დიმეთილეთილენდიამინის და 70 მგ სპილენძის იოდიდის ნარევეს 10 მლ ტოლუოლში აცხელებენ დახურულ, მიკროტალღებით დასხივებისთვის განკუთვნილ რეაქტორში 150°C-ზე 3 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აზავენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ H₂O-ით, აშრობენ (MgSO₄) და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (20-80% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ t-ბუტილ 4-(4-(მეთოქსიკარბონილ)ფენილ)-3-ოქსოპიპერაზინ-1-კარბოქსილატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 500 მგ t-ბუტილ 4-(4-(მეთოქსიკარბონილ)ფენილ)-3-ოქსოპიპერაზინ-1-კარბოქსილატის ჰიდროლიზს და იღებენ 4-(4-(t-ბუტოქსიკარბონილ)-2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 4-(4-(t-ბუტოქსიკარბონილ)-2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ბენზომჟავასთან. სარეაქციო ნარევეს აზავენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0.1N ხსნარით და მარილწყლით, აშრობენ (MgSO₄), აორთქლებენ და იღებენ t-ბუტილ 4-(4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ფენილ)-3-ოქსოპიპერაზინ-1-კარბოქსილატს. 300 მგ ნედლ t-ბუტილ 4-(4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ფენილ)-3-ოქსოპიპერაზინ-1-კარბოქსილატს 1 საათის განმავლობაში ამუშავენ TFA-ით (2 მლ), რომელიც შეიცავს H₂O-ის კვალს. სარეაქციო ნარევეს აორთქლებენ, ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 407.3 (M)⁺.

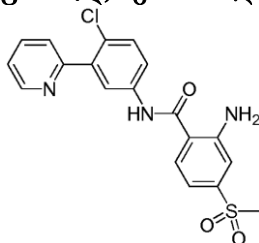
მაგალითი 260 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-მეთილ-2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ბენზამიდი



120 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ბენზამიდს ხსნიან 2 მლ DMF-ში და შემდეგ ამუშავენ 53 მგ პარაფორმალდეჰიდით, 187 მგ ნატრიუმის ტრიაცეტოქსიბოროჰიდრით და 0.2 მლ AcOH-ით. 16 საათის

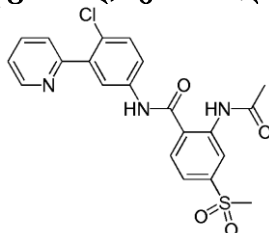
განმავლობაში მორევის შემდეგ, სარეაქციო ნარეკს აორთქლებენ და ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმთ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(4-მეთილ-2-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 421.3 (M)⁺.

მაგალითი 261 2-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდი



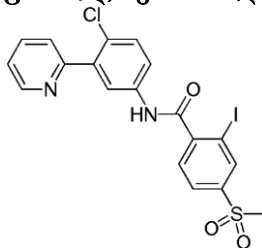
2.2 გ მეთილ 4-(მეთილსულფონილ)-2-ნიტრობენზოატს ამუშავებენ პროცედურაში C აღწერილის მიხედვით და იღებენ მეთილ 2-ამინო-4-(მეთილსულფონილ)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 500 მგ მეთილ 2-ამინო-4-(მეთილსულფონილ)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 2-ამინო-4-(მეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ამინო-4-(მეთილსულფონილ) ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმთ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ) ბენზამიდს. MS (Q1) 402.0 (M)⁺.

მაგალითი 262 2-აცეტამიდო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდი



90 მგ 2-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდის ხსნარს 2 მლ პირიდინში 0°C-ზე ამატებენ 20 მკლ აცეტილ ქლორიდს. სარეაქციო ნარეკს აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად და ურევენ 2 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ MeOH-ით და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ მბმთ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-აცეტამიდო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 444.0 (M)⁺.

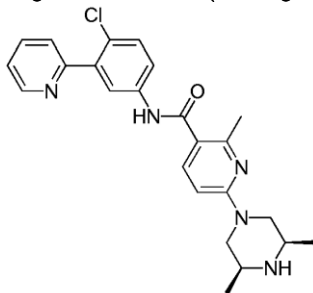
მაგალითი 263 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-იოდ-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდი



4 მლ H_2O -ის და 1 მლ კონცენტრირებული გოგირდმჟავას ხსნარს ამატებენ 600 მგ მეთილ 2-ამინო-4-(მეთილსულფონილ)ბენზოატს. ხსნარს აცივებენ $0^{\circ}C$ -მდე და ნელა ამატებენ 206 მგ ნატრიუმის ნიტრიტის ხსნარს 1 მლ H_2O -ში. სარეაქციო ნარევეს ურევვენ 2 საათის განმავლობაში და შემდეგ $0^{\circ}C$ -ზე წვეთობით ამატებენ 782 მგ კალიუმის იოდიდის ხსნარს 2 მლ H_2O -ში. სარეაქციო ნარევეს აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად და ურევვენ 5 საათის განმავლობაში. ნარევეს აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. გაერთიანებულ ორგანულ ექსტრაქტებს რეცხავენ $Na_2S_2O_3$ -ის ნაჯერი ხსნარით, აშრობენ ($MgSO_4$) და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (5-50% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ მეთილ 2-იოდ-4-(მეთილსულფონილ)ბენზოატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 160 მგ მეთილ 2-იოდ-4-(მეთილსულფონილ)ბენზოატის ჰიდროლიზს და იღებენ 2-იოდ-4-(მეთილსულფონილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 60 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-იოდ-4-(მეთილსულფონილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-იოდ-4-(მეთილსულფონილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 513.0 (M)⁺.

მაგალითი 264

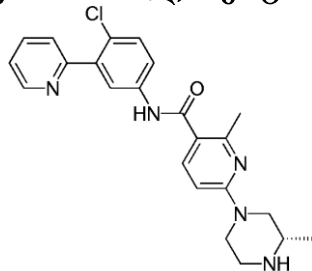
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-((3S,5R)-3,5-დიმეთილპიპერაზინ-1-ილ)-2-მეთილნიკოტინამიდი



(0.04 მოლი) მეთილ პროპილლატის და ეთილ 3-ამინოკროტონატის სტექიომეტრულ რაოდენობებს აცხელებენ $140^{\circ}C$ -ზე 1 საათის განმავლობაში. 1 გ ნედლი (2E,4Z)-მეთილ-4-(1-ამინოეთილიდენ)-5-ოქსოქეტ-2-ენოატის ხსნარს 4 მლ DMF-ში აცხელებენ დახურულ, მიკროტალღებით დასხივებისთვის განკუთვნილ რეაქტორში $230^{\circ}C$ -მდე 40 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აზავებენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ H_2O -ით, აშრობენ ($MgSO_4$), აორთქლებენ და იღებენ ნედლ ეთილ 6-ჰიდროქსი-2-მეთილნიკოტინატს. 800 მგ ნედლი ეთილ 6-ჰიდროქსი-2-მეთილნიკოტინატის ნარევეს 4 მლ ფოსფორის ოქსიქლორიდში აცხელებენ დახურულ, მიკროტალღებით დასხივებისთვის განკუთვნილ რეაქტორში $150^{\circ}C$ -მდე 15 წუთის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს ასხავენ ყინულიან წყალში და აექსტრაჰირებენ დიეთილ ეთერით. გაერთიანებულ ორგანულ ფენებს აშრობენ ($MgSO_4$) და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (0-20% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ ეთილ 6-ქლორ-2-მეთილნიკოტინატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 400 მგ ეთილ 6-ქლორ-2-მეთილნიკოტინატის ჰიდროლიზს და იღებენ 6-ქლორ-2-მეთილნიკოტინამჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 300 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 6-ქლორ-2-მეთილნიკოტინამჟავასთან. სარეაქციო ნარევეს აზავებენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0.1N

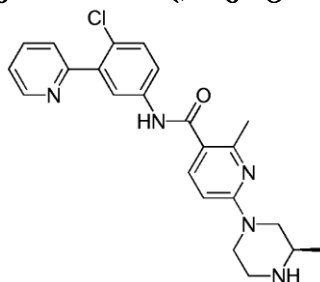
ხსნარით და მარილწყლით, აშრობენ (MgSO_4), აორთქლებენ და იღებენ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდს. პროცედურას F ახორციელებენ 100 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 128 მგ 2,6-დიმეთილპიპერაზინის ხსნარის გამოყენებით 1 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-((3S,5R)-3,5-დიმეთილპიპერაზინ-1-ილ)-2-მეთილნიკოტინამიდს. MS (Q1) 436.3 (M)⁺.

მაგალითი 265 (S)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(3-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



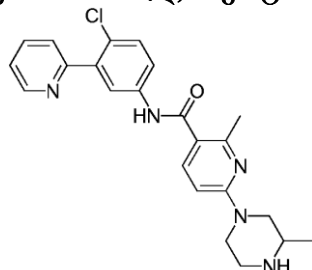
პროცედურას F ახორციელებენ 100 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 112 მგ S-(-)-2-მეთილპიპერაზინის ხსნარის გამოყენებით 1 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(3-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

მაგალითი 266 (R)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(3-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



პროცედურას F ახორციელებენ 100 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 112 მგ R-(+)-2-მეთილპიპერაზინის ხსნარის გამოყენებით 1 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (R)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(3-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

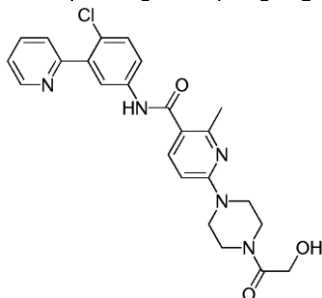
მაგალითი 267 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(3-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



პროცედურას F ახორციელებენ 100 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 112 მგ 2-მეთილპიპერაზინის ხსნარის

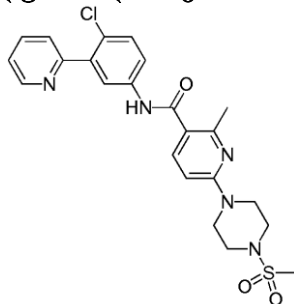
გამოყენებით 1 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(3-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

მაგალითი 268 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-(2-ჰიდროქსიაცეტილ)პიპერაზინ-1-ილ)-2-მეთილნიკოტინამიდი



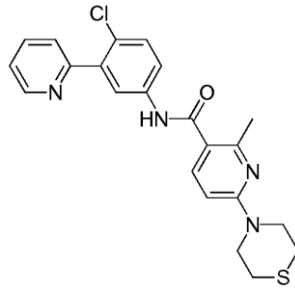
პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ასორციელებენ 100 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(პიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდის შეუღლებას გლიკოლმეცასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-(2-ჰიდროქსიაცეტილ)პიპერაზინ-1-ილ)-2-მეთილნიკოტინამიდს. MS (Q1) 466.3 (M)⁺.

მაგალითი 269 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(4-(მეთილსულფონილ)პიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



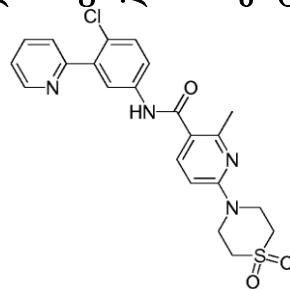
2 გ 1-Boc-პიპერაზინის და 1.3 მლ პირიდინის ხსნარს 6 მლ დიქლორმეტანში 0°C-ზე ნელა ამატებენ 1.3 მლ მეთანსულფონილ ქლორიდს. სარეაქციო ნარევის აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად და ურევვენ 2 საათის განმავლობაში, 0°C ანალიზით მონიტორინგის პირობებში. რეაქციის დასრულების შემდეგ, ნარევის აზავებენ დიქლორმეტანით, რეცხავენ H₂O-ით, აშრობენ (MgSO₄) და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით სილიკაგელზე (20-100% ეთილ აცეტატი/ჰექსანი) და იღებენ t-ბუტილ-4-(მეთილსულფონილ)პიპერაზინ-1-კარბოქსილატს. 930 მგ t-ბუტილ-4-(მეთილსულფონილ)პიპერაზინ-1-კარბოქსილატს ამუშავებენ HCl-ის 4N დიოქსანხსნარით 2 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევის აორთქლებენ და იღებენ 1-(მეთილსულფონილ)პიპერაზინის HCl-ის მარილს. პროცედურას F ასორციელებენ 50 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის, 69 მგ 1-(მეთილსულფონილ)პიპერაზინის და DIEPA-ს (1 ეკვ.) ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(4-(მეთილსულფონილ)პიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 486.3 (M)⁺.

მაგალითი 270 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-თიომორფოლინონიკოტინამიდი



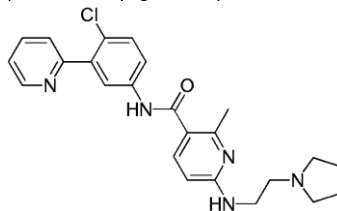
პროცედურას F ახორციელებენ 90 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 78 მკლ თიომორფოლინის ხსნარის გამოყენებით 1 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-თიომორფოლინონიკოტინამიდს. MS (Q1) 425.3 (M)⁺.

მაგალითი 271 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-სულფონილმორფოლინონიკოტინამიდი



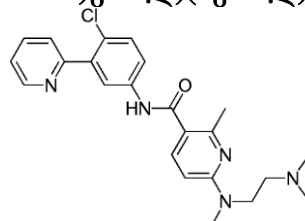
100 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-თიომორფოლინონიკოტინამიდს ამუშავებენ პროცედურაში R აღწერილის მიხედვით. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-სულფონილმორფოლინონიკოტინამიდს. MS (Q1) 457.3 (M)⁺.

მაგალითი 272 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(2-(პიროლიდინ-1-ილ)ეთილამინო)-ნიკოტინამიდი



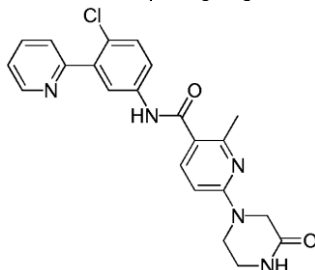
პროცედურას F ახორციელებენ 100 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 70 მკლ 1-(2-ამინოეთილ)პიროლიდინის ხსნარის გამოყენებით 1 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(2-(პიროლიდინ-1-ილ)ეთილამინო)-ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 436.0 (M)⁺.

მაგალითი 273 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-((2-(დიმეთილამინო)ეთილ)(მეთილ)ამინო)-2-მეთილნიკოტინამიდი



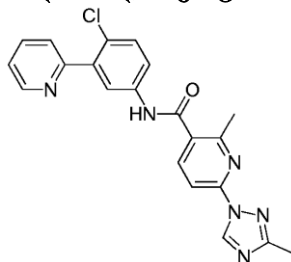
პროცედურას F ახორციელებენ 60 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 66 მგ N,N'-ტრიმეთილეთილენდიამინის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-((2-(დიმეთილამინო)ეთილ)(მეთილ)ამმო)-2-მეთილნიკოტინამიდს. MS (Q1) 424.0 (M)⁺.

მაგალითი 274 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(3-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



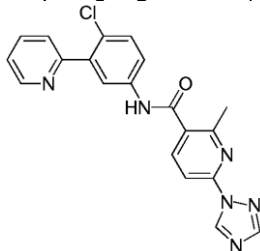
პროცედურას F ახორციელებენ 100 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 84 მგ პიპერაზინ-2-ონის ხსნარის გამოყენებით 1 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(3-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 422.3 (M)⁺.

მაგალითი 275 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(3-მეთილ-1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



57 მგ 3-მეთილ-1,2,4-ტრიაზოლის და 16 მგ ნატრიუმის ჰიდრიდის ნარევეს 2 მლ DMF-ში ურევენ 10 წუთის განმავლობაში და ამატებენ 80 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდს. სარეაქციო ნარევეს აცხელებენ 140°C-ზე 16 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ MeOH-ით და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(3-მეთილ-1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 405.3 (M)⁺.

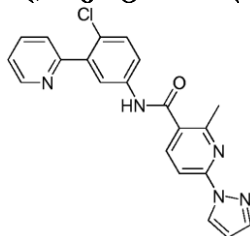
მაგალითი 276 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



41 მგ 1,2,4-ტრიაზოლის და 14 მგ ნატრიუმის ჰიდრიდის ნარევეს 2 მლ DMF-ში ურევენ 10 წუთის განმავლობაში და ამატებენ 70 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდს. სარეაქციო ნარევეს აცხელებენ

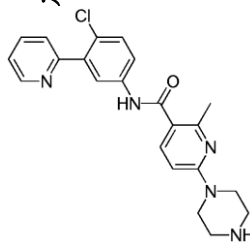
140°C-ზე 6 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ MeOH-ით და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ მბმთ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(1H-1,2,4-ტრიაზოლ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 391.4 (M)⁺.

მაგალითი 277 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(1H-პირაზოლ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



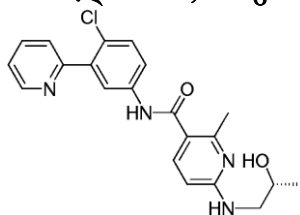
52 მგ პირაზოლის და 18 მგ ნატრიუმის ჰიდრიდის ნარეკს 2 მლ DMF-ში ურევენ 10 წუთის განმავლობაში და ამატებენ 90 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდს. სარეაქციო ნარეკს აცხელებენ 140°C-ზე 5 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ MeOH-ით და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ მბმთ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(1H-პირაზოლ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 390.0 (M)⁺.

მაგალითი 278 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(პიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდი



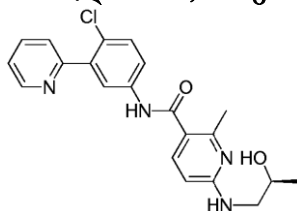
პროცედურას F ახორციელებენ 80 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 209 მგ 1-Boc-პიპერაზინის ხსნარის გამოყენებით 1 მლ BuOH-ში. სარეაქციო ნარეკს აორთქლებენ და იღებენ t-ბუტილ 4-(5-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)-6-მეთილპირიდინ-2-ილ)პიპერაზინ-1-კარბოქსილატს. 150 მგ t-ბუტილ 4-(5-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)-6-მეთილპირიდინ-2-ილ)პიპერაზინ-1-კარბოქსილატს 2 საათის განმავლობაში ამუშავებენ TFA-ით (1 მლ), რომელიც შეიცავს H₂O-ის კვალს. სარეაქციო ნარეკს აზავებენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ ნატრიუმის ჰიდროქსიდის 0.1N ხსნარით და მარილწყლით, აშრობენ (MgSO₄) და აორთქლებენ. ნაშთს ასუფთავებენ მბმთ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(პიპერაზინ-1-ილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 408.3 (M)⁺.

მაგალითი 279 (R)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2-ჰიდროქსიპროპილამინო)-2-მეთილნიკოტინამიდი



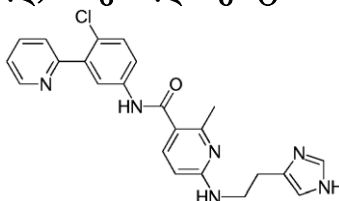
პროცედურას F ახორციელებენ 60 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 116 მკლ R-(-)-1-ამინო-2-პროპანოლის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (R)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2-ჰიდროქსიპროპილამინო)-2-მეთილნიკოტინამიდს. MS (Q1) 397.4 (M)⁺.

მაგალითი 280 (S)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2-ჰიდროქსიპროპილამინო)-2-მეთილნიკოტინამიდი



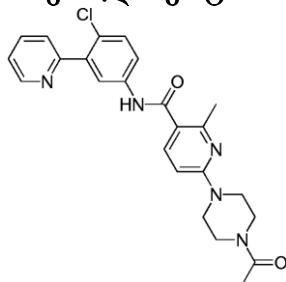
პროცედურას F ახორციელებენ 60 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 116 მკლ S-(+)-1-ამინო-2-პროპანოლის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ (S)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2-ჰიდროქსიპროპილამინო)-2-მეთილნიკოტინამიდს. MS (Q1) 397.4 (M)⁺.

მაგალითი 281 6-(2-(1H-იმიდაზოლ-4-ილ)ეთილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდი



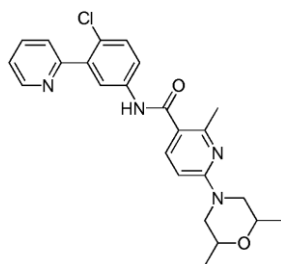
პროცედურას F ახორციელებენ 60 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 93 მგ ჰისტამინის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 6-(2-(1H-იმიდაზოლ-4-ილ)ეთილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდს. MS (Q1) 433.0 (M)⁺.

მაგალითი 282 6-(4-აცეტილპიპერაზინ-1-ილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდი



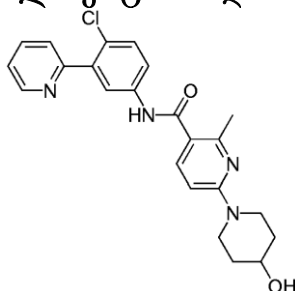
პროცედურას F ახორციელებენ 55 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 99 მგ 1-აცეტილპიპერაზინის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 6-(4-აცეტილპიპერაზინ-1-ილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდს. MS (Q1) 450.4 (M)⁺.

მაგალითი 283 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2,6-დიმეთილმორფოლინო)-2-მეთილნიკოტინამიდი



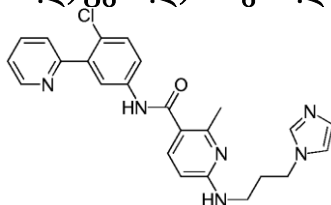
პროცედურას F ახორციელებენ 55 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 95 მგ 2,6-დიმეთილმორფოლინის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(2,6-დიმეთილმორფოლინო)-2-მეთილნიკოტინამიდს. MS (Q1) 436.2 (M)⁺.

მაგალითი 284 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-ჰიდროქსიპერიდინ-1-ილ)-2-მეთილნიკოტინამიდი



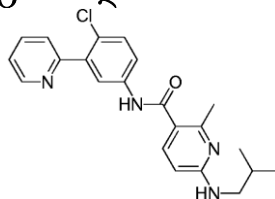
პროცედურას F ახორციელებენ 55 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 78 მგ 4-ჰიდროპერიდინის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(4-ჰიდროქსიპერიდინ-1-ილ)-2-მეთილნიკოტინამიდს. MS (Q1) 422.1 (M)⁺.

მაგალითი 285 6-(3-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)პროპილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდი



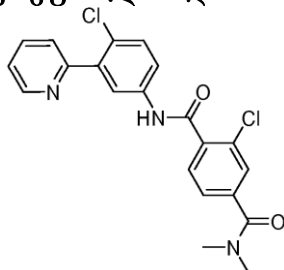
პროცედურას F ახორციელებენ 55 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 92 მგ 1-(3-ამინოპროპილ)-იმიდაზოლის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 6-(3-(1H-იმიდაზოლ-1-ილ)პროპილამინო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდს. MS (Q1) 446.1 (M)⁺.

მაგალითი 286 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(იზოპროტილამინო)-2-მეთილნიკოტინამიდი



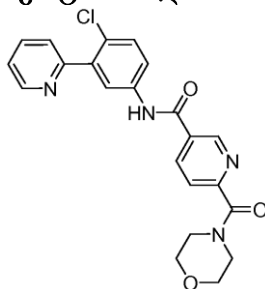
პროცედურას F ახორციელებენ 50 მგ 6-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-2-მეთილნიკოტინამიდის და 70 მკლ იზობუტილამინის ხსნარის გამოყენებით 0.5 მლ BuOH-ში. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(იზობუტილამინო)-2-მეთილნიკოტინამიდს. MS (Q1) 395.4 (M)⁺.

მაგალითი 287 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴,N⁴-დიმეთილტერეფთალამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 290 მგ დიმეთილამინის ჰიდროქლორიდის შეუღლებას 1 გ 4-(ტ-ბუტოქსიკარბონილ)-3-ქლორბენზო-მჟავასთან. სარეაქციო ნარევს აზავენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ 0.1N HCl-ით, NaOH-ის 0.1N ხსნარით და მარილწყლით, აშრობენ (MgSO₄), აორთქლებენ და იღებენ ტ-ბუტილ 2-ქლორ-4-(დიმეთილკარბამოილ)ბენზოატს. 1.1 გ ტ-ბუტილ 2-ქლორ-4-(დიმეთილკარბამოილ)ბენზოატს 2 საათის განმავლობაში ამუშავებენ TFA-ით (4 მლ), რომელიც შეიცავს H₂O-ის კვალს. სარეაქციო ნარევს აორთქლებენ, შემდეგ ნაშთს ამატებენ 0.1N HCl-ს. წარმოქმნილ ნალექს ფილტრავენ, რეცხავენ H₂O-ით და იღებენ 2-ქლორ-4-(დიმეთილკარბამოილ)ბენზომჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 2-ქლორ-4-(დიმეთილკარბამოილ)ბენზომჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N¹-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-N⁴,N⁴-დიმეთილტერეფთალამიდს. MS (Q1) 414.1 (M)⁺.

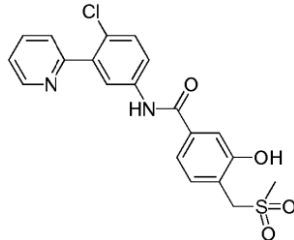
მაგალითი 288 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(მორფოლინ-4-კარბონილ)ნიკოტინამიდი



პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 63 მგ მორფოლინის შეუღლებას 120 მგ 5-(მეთოქსიკარბონილ)პირიდინ-2-კარბონმჟავასთან. სარეაქციო ნარევს აზავენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ ნატრიუმის ბიკარბონატის ნაჯერი ხსნარით და მარილწყლით, აშრობენ (MgSO₄), აორთქლებენ და იღებენ მეთილ 6-(მორფოლინ-4-კარბონილ)ნიკოტინატს. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 180 მგ მეთილ 6-(მორფოლინ-4-კარბონილ)ნიკოტინატის ჰიდროლიზს და იღებენ 6-(მორფოლინ-4-კარბონილ)ნიკოტინმჟავას. პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 100 მგ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის შეუღლებას 6-

(მორფოლინ-4-კარბონილ)ნიკოტინმჟავასთან. პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 2-ქლორ-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-6-(მორფოლინ-4-კარბონილ)ნიკოტინამიდს. MS (Q1) 423.4 (M)⁺.

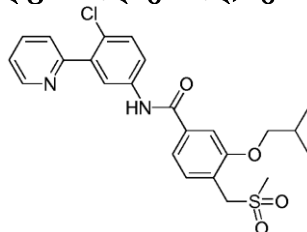
მაგალითი 289 **N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-ჰიდროქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი**



3-ჰიდროქსი-4-მეთილბენზომჟავას (6.86 გ, 45.1 მმოლი) ხსნიან მეთანოლში (200 მლ), ამატებენ HCl-ის 4N ხსნარს 1,4-დიოქსანში (34 მლ, 0.135 მმოლი HCl) და ხსნარს აცხელებენ 55°C-ზე 18 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევის აკონცენტრირებენ როტორულ ამპოროტლებელზე, შემდეგ ნაშთს ყოფენ წყალს და ეთილ აცეტატს შორის. წყლიან ნაწილს ერთხელ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით, გაერთიანებულ ეთილაცეტატთან ექსტრაქტებს ერთხელ რეცხავენ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ MgSO₄-ზე, აორთქლებენ და იღებენ მეთილ 3-ჰიდროქსი-4-მეთილბენზოატს ნედლი მოყავისფრო-ნარინჯისფერი ნალექის სახით (6.66 გ), რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ გაუსუფთავებლად. მეთილ 3-ჰიდროქსი-4-მეთილბენზოატს (6.66 გ, 40.1 მმოლი) ხსნიან დიქლორმეთანში (200 მლ), ამატებენ პირიდინს (4.3 მლ, 60.2 მმოლი) და აცივებენ ყინულიანი წყლის აბაზანაზე. სარეაქციო ნარევის წვეთობით ამატებენ აცეტილ ქლორიდს (3.6 მლ, 50.1 მმოლი). ხსნარს აყოვნებენ ოთახის ტემპერატურამდე გასათბობად და ამ ტემპერატურაზე ურევვენ 18 საათის განმავლობაში. ხსნარს ორჯერ რეცხავენ HCl-ის 1N წყალხსნარით, ერთხელ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ MgSO₄-ზე, აორთქლებენ და იღებენ მეთილ 3-აცეტოქსი-4-მეთილბენზოატს მოყავისფრო-ნარინჯისფერი ზეთის სახით (6.93 გ), რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ გაუსუფთავებლად. მეთილ 3-აცეტოქსი-4-მეთილბენზოატს (6.38 გ, 30.6 მმოლი) ხსნიან ნახშირბადის ტეტრაქლორიდში (130 მლ) და ამატებენ ბენზომჟავას პეროქსიანჰიდრიდს (200 მგ, 0.83 მმოლი) და NBS-ს (5.45 გ, 30.6 მმოლი), შემდეგ აცხელებენ 85°C-მდე 3 საათის განმავლობაში. ოთახის ტემპერატურამდე გაცივების შემდეგ, ხსნარს ფილტრავენ Celite 545-ზე, აორთქლებენ, წარმოქმნილ ყვითელი ფერის ნალექს ასუფთავებენ სილიკაგელზე ფლემ ქრომატოგრაფიით (5% დიქლორმეთანი/ჰექსანი - 35% დიქლორმეთანი/ჰექსანი) და იღებენ მეთილ 3-აცეტოქსი-4-(ბრომმეთილ)ბენზოატს მოთეთრო ფერის ნალექის სახით (4.18 გ). მეთილ 3-აცეტოქსი-4-(ბრომმეთილ)ბენზოატს (2.00 გ, 6.97 მმოლი) იყენებენ პროცედურაში O და იღებენ მეთილ 3-აცეტოქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზოატს თეთრი ფერის ნალექის სახით (1.67 გ), რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ გაუსუფთავებლად. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ მეთილ 3-აცეტოქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზოატის (1.67 გ, 5.83 მმოლი) შესაპნას და იღებენ 3-ჰიდროქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზომჟავას თეთრი ფერის ნალექის სახით (1.05 გ), რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ გაუსუფთავებლად. 3-ჰიდროქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზომჟავას (860 მგ, 3.74 მმოლი) ხსნიან 1,4-დიოქსანში (25 მლ), ამატებენ თიონილ ქლორიდს (8

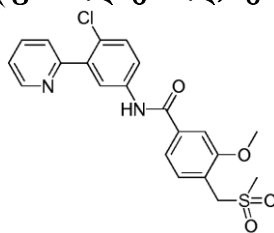
მლ) და DMF-ს (5 წვეთი), შემდეგ აცხელებენ 50°C-ზე 2 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აცივებენ და აორთქლებენ ზეთის მიღებით. ზეთოვან ნაშთს ხსნიან დიქლორმეთანში (40 მლ), აცივებენ ყინულიანი წყლის აბაზანაზე და წვეთობით ამატებენ 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (767 მგ, 3.74 მმოლი) ხსნარს დიქლორმეთანში (30 მლ). სარეაქციო ნარევეს ურევვენ 18 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურამდე შეთბობის პირობებში. სარეაქციო ნარევეს აზავენ დიქლორმეთანით (40 მლ) და ენერგიულად ურევვენ წყალში (50 მლ), ამ პერიოდში ამუავენ pH 6-მდე 1M ლიმონმჟავას დამატებით. დიქლორმეთანიან ულუფას გამოყოფენ და წარმოქმნილი ნალექის გახსნისთვის ამატებენ მეთანოლის საკმარის რაოდენობას. ხსნარს ერთხელ რეცხავენ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ $MgSO_4$ -ზე, აორთქლებენ, წარმოქმნილ ნალექს სრესენ დიქლორმეთანში, ფილტრავენ, აშრობენ ჰაერზე და იღებენ 909 მგ ნედლ პროდუქტს. პროდუქტის ულუფას (20 მგ) ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 16 მგ სუფთა N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-ჰიდროქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. MS (Q1) 417 (M)⁺.

მაგალითი 290 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-იზობუტოქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



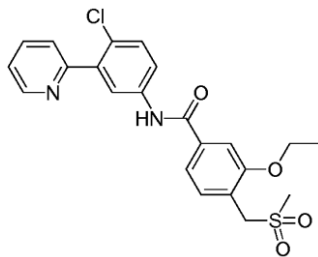
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-ჰიდროქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს (50 მგ, 0.12 მმოლი) ამუშავებენ 1-ბრომ-2-მეთილპროპანით (26 მკლ, 0.24 მმოლი), პროცედურაში U აღწერილის მიხედვით, და იღებენ 19 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-იზობუტოქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 473 (M)⁺.

მაგალითი 291 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-მეთოქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-ჰიდროქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს (50 მგ, 0.12 მმოლი) ამუშავებენ იოდმეთანით (7.5 მკლ, 0.12 მმოლი), პროცედურაში U აღწერილის მიხედვით, და იღებენ 12 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-მეთოქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 431 (M)⁺.

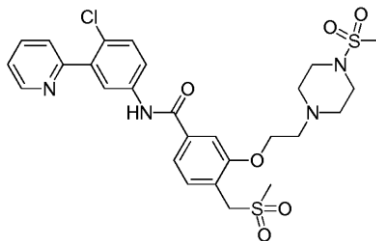
მაგალითი 292 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-ეთოქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-ჰიდროქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ) ბენზამიდს (50 მგ, 0.12 მმოლი) ამუშავებენ იოდეთანით (10 მკლ, 0.12 მმოლი), პროცედურაში G აღწერილის მიხედვით, და იღებენ 22 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-ეთოქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 445 (M)⁺.

მაგალითი 293

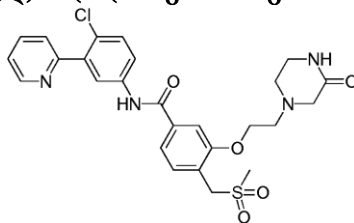
N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(2-(4-(მეთილსულფონილ)პიპერაზინ-1-ილ)ეთოქსი)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-ჰიდროქსი-4-(მეთილსულფონილმეთილ) ბენზამიდს (1.00 გ, 2.40 მმოლი) ხსნიან DMF-ში (20 მლ), ამატებენ ცეზიუმის კარბონატს (1.56 გ, 4.8 მმოლი) და 1,2-დიბრომეთანს (0.83 მლ, 9.6 მმოლი) და სარეაქციო ნარევს ურევვენ 50°C-ზე 18 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ წყლით, ატუტიანებენ NaOH-ის 10%-იანი წყალხსნარის დამატებით და ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ეთილაცეტატთან ექსტრაქტებს ერთხელ რეცხავენ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ MgSO₄-ზე, აორთქლებენ, მიღებულ ნედლ ზეთს ასუფთავებენ ქრომატოგრაფიით (25% ჰექსანი ეთილ აცეტატში) და იღებენ 490 მგ 3-(2-ბრომეთოქსი)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს ყვითელი ფერის ნალექის სახით. 3-(2-ბრომეთოქსი)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს (100 მგ, 0.19 მმოლი) ხსნიან DMF-ში (2.0 მლ) და ამატებენ კალიუმის კარბონატს (32 მგ, 0.23 მმოლი) და t-ბუტილ პიპერაზინ-1-კარბოქსილატს (38 მგ, 0.21 მმოლი). სარეაქციო ნარევს ურევვენ 18 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე, რეაქციას ახშობენ წყლით და ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ეთილაცეტატთან ექსტრაქტებს რეცხავენ ერთხელ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ MgSO₄-ზე, აორთქლებენ ნედლი ზეთის მიღებამდე. ზეთს ხსნიან დიქლორმეთანში (1 მლ) და 1 საათის განმავლობაში ამუშავებენ ტრიფთორმმარმეაჟით (3 მლ). სარეაქციო ნარევს აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე, ნედლ პროდუქტს ასუფთავებენ მბმმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 63 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-(პიპერაზინ-1-ილ)ეთოქსი)ბენზამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-(პიპერაზინ-1-ილ)ეთოქსი)ბენზამიდს (30 მგ, 0.047 მმოლი) ხსნიან დიქლორმეთანში (1.5 მლ) და THF-ში (1.0 მლ), ამატებენ N-ეთილ-N-იზოპროპილპროპან-2-ამინს (18 მკლ, 0.10 მმოლი) და

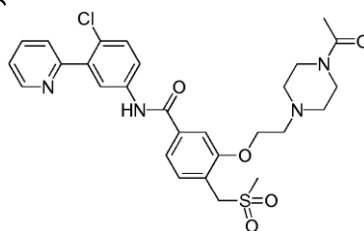
მეთანსულფონილს ქლორიდი (4 მკლ, 0.051 მმოლი) და სარეაქციო ნარევეს ურევვენ ოთახის ტემპერატურაზე 72 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს ამატებენ N-ეთილ-N-იზოპროპილპროპან-2-ამინს (9 მკლ, 0.051 მმოლი) და მეთანსულფონილ ქლორიდს (4 მკლ, 0.051 მმოლი) და ურევვენ 2 საათის განმავლობაში. შემდეგ, სარეაქციო ნარევეს კვლავ ამატებენ მეთანსულფონილ ქლორიდს (4 მკლ, 0.051 მმოლი), ურევვენ 2 საათის განმავლობაში, აორთქლებენ, წარმოქმნილ ნედლ ნალექს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 8 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(2-(4-(მეთილსულფონილ)პიპერაზინ-1-ილ)ეთოქსი)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 607 (M)⁺.

მაგალითი 294 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-(3-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ეთოქსი)ბენზამიდი



3-(2-ბრომეთოქსი)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს (50 მგ, 0.095 მმოლი) ხსნიან DMF-ში (1.0 მლ) და 18 საათის განმავლობაში ამუშავებენ კალიუმის კარბონატით (18 მგ, 0.13 მმოლი) და პიპერაზინ-2-ონით (11 მგ, 0.11 მმოლი). სარეაქციო ნარევეს აცხელებენ 2.0 საათის განმავლობაში 50°C-ზე, შემდეგ ამატებენ კალიუმის კარბონატს (18 მგ, 0.13 მმოლი) და პიპერაზინ-2-ონს (11 მგ, 0.11 მმოლი). 2 საათის შემდეგ, რეაქციას ახშობენ NaOH-ის 5%-იანი ხსნარის დამატებით და ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ეთილაცეტატთან ექსტრაქტებს რეცხავენ ერთხელ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ MgSO₄-ზე, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 16 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-(3-ოქსოპიპერაზინ-1-ილ)ეთოქსი)ბენზამიდს. MS (Q1) 558 (M)⁺.

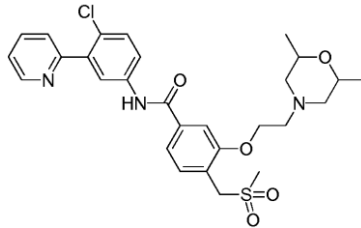
მაგალითი 295 3-(2-(4-აცეტილპიპერაზინ-1-ილ)ეთოქსი)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



3-(2-ბრომეთოქსი)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს (50 მგ, 0.095 მმოლი) ხსნიან DMF-ში (1.0 მლ), ამატებენ კალიუმის კარბონატს (18 მგ, 0.13 მმოლი) და 1-(პიპერაზინ-1-ილ)ეთანონს (15 მგ, 0.11 მმოლი) და ურევვენ 18 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აცხელებენ 2.0 საათის განმავლობაში 50°C-ზე, შემდეგ ამატებენ კალიუმის კარბონატს (18 მგ, 0.13 მმოლი) და 1-(პიპერაზინ-1-ილ)ეთანონს (15 მგ, 0.11 მმოლი). 2 საათის შემდეგ, რეაქციას ახშობენ NaOH-ის 5%-იანი ხსნარის დამატებით და ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ეთილაცეტატთან

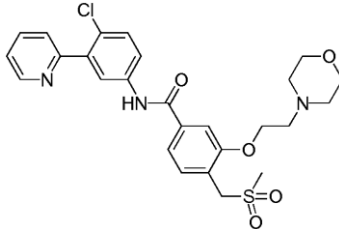
ექსტრაქტებს რეცხავენ ერთხელ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ MgSO_4 -ზე, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 18 მგ 3-(2-(4-აცეტილპიპერაზინ-1-ილ)ეთოქსი)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 543 (M)⁺.

მაგალითი 296 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(2-(2,6-დიმეთილმორფოლინო)ეთოქსი)-4-(მეთილსულფონილმეთილ) ბენზამიდი



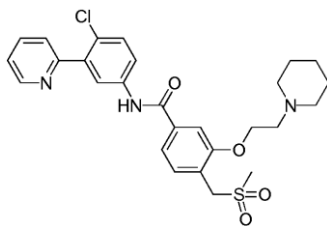
3-(2-ბრომეთოქსი)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს (50 მგ, 0.095 მმოლი) ხსნიან DMF-ში (1.0 მლ), ამატებენ კალიუმის კარბონატს (18 მგ, 0.13 მმოლი) და 2,6-დიმეთილმორფოლინს (14 მგ, 0.11 მმოლი) და ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 18 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ NaOH-ის 5%-იანი ხსნარით და ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ეთილაცეტატთან ექსტრაქტებს რეცხავენ ერთხელ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ MgSO_4 -ზე, პროდუქტს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 20 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-3-(2-(2,6-დიმეთილმორფოლინო)ეთოქსი)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 571 (M)⁺.

მაგალითი 297 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-მორფოლინოეთოქსი) ბენზამიდი



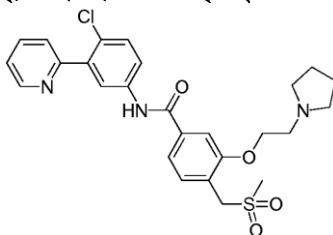
3-(2-ბრომეთოქსი)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს (50 მგ, 0.095 მმოლი) ხსნიან აცეტონიტრილის (1.0 მლ) და DMF-ს (1.0 მლ) ნარევეში, ამატებენ კალიუმის კარბონატს (16 მგ, 0.12 მმოლი) და მორფოლინს (10 მგ, 0.11 მმოლი) და ურევენ 18 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. სარეაქციო ნარევეს აცხელებენ 50°C-მდე 8 საათის განმავლობაში და შემდეგ ურევენ 18 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. რეაქციას ახშობენ წყლით და ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ეთილაცეტატთან ექსტრაქტებს რეცხავენ ერთხელ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ MgSO_4 -ზე, აორთქლებენ, მიღებულ ზეთს ასუფთავებენ მგთქით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 30 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-მორფოლინოეთოქსი) ბენზამიდს. MS (Q1) 530 (M)⁺.

მაგალითი 298 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-(პიპერიდინ-1-ილ)ეთოქსი)ბენზამიდი



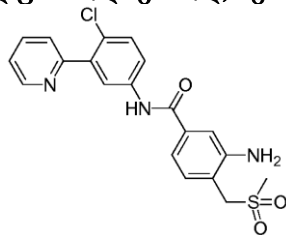
3-(2-ბრომფენოქსი)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს (50 მგ, 0.095 მმოლი) ხსნიან დიქლორმეთანში (1.0 მლ), ამატებენ ტრიეთილამინს (20 მკლ, 0.15 მმოლი) და პიპერიდინს (11 მკლ, 0.11 მმოლი) და ურევენ 2.0 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. სარეაქციო ნარევს ამატებენ აცეტონიტრილს (0.25 მლ) და N-ეთილ-N-იზოპროპილპროპან-2-ამინს (25 მკლ, 0.19 მმოლი) და ურევენ დამატებითი 45 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ წყლით და ორჯერ აექსტრაჰირებენ დიქლორმეთანით. დიქლორმეთანიან ექსტრაქტებს ერთხელ რეცხავენ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ $MgSO_4$ -ზე, აორთქლებენ, წარმოქმნილ ნალექს ასუფთავებენ მბმმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 17 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-(პიპერიდინ-1-ილ)ეთოქსი)ბენზამიდს. MS (Q1) 528 (M)⁺.

მაგალითი 299 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-(პიროლიდინ-1-ილ)ეთოქსი) ბენზამიდი



3-(2-ბრომფენოქსი)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს (40 მგ, 0.076 მმოლი) ხსნიან აცეტონიტრილის (1.0 მლ) და DMF-ის (1.0 მლ) ნარევიში, ამატებენ კალიუმის კარბონატს (16 მგ, 0.12 მმოლი) და პიროლიდინს (7 მკლ, 0.084 მმოლი) და ურევენ 18 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. რეაქციას ახშობენ წყლით და ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ეთილაცეტატთან ექსტრაქტებს რეცხავენ ერთხელ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ $MgSO_4$ -ზე, აორთქლებენ, მიღებულ ზეთს ასუფთავებენ მბმმ-ით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 30 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-(პიროლიდინ-1-ილ)ეთოქსი)ბენზამიდს. MS (Q1) 514 (M)⁺.

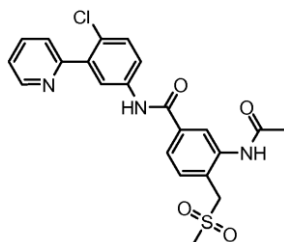
მაგალითი 300 3-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



4-(ბრომმეთილ)-3-ნიტრობენზომჟავას (2.00 გ, 7.69 მმოლი) ხსნიან მეთანოლში (20 მლ), ამატებენ კონცენტრირებული გოგირდმჟავას 1 წვეთს და შემდეგ ურევენ 72 საათის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე. სარეაქციო ნარევს

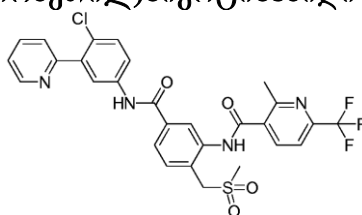
ამატებენ კონცენტრირებული გოგირდმჟავას 3 წვეთს და ურევან 50°C-ზე 24 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს გამსხნელს აცილებენ როტორულ ამოვრთქლებელზე, აზავენ ეთილ აცეტატით, რეცხავენ ორჯერ წყლით, ერთხელ NaHCO_3 -ის ნაჯერი ხსნარით, ერთხელ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ MgSO_4 -ზე, აორთქლებენ და იღებენ 1.82 გ მეთილ 4-(ბრომმეთილ)-3-ნიტრობენზოატს ყვითელი ფერის ზეთის სახით, რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ გაუსუფთავებლად. მეთილ 4-(ბრომმეთილ)-3-ნიტრობენზოატს (1.82 გ, 6.64 მმოლი) ამუშავებენ პროცედურაში O აღწერილის მიხედვით და იღებენ 1.66 გ მეთილ 4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-ნიტრობენზოატს ნალექის სახით, რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ გაუსუფთავებლად. პროცედურაში M აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ მეთილ 4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-ნიტრობენზოატის (1.66 გ, 6.07 მმოლი) შესაპნას და იღებენ 1.21 გ 4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-ნიტრობენზომჟავას ნარინჯისფერი ნალექის სახით, რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ გაუსუფთავებლად. 4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-ნიტრობენზომჟავას (639 მგ, 2.46 მმოლი) ხსნიან 1,4-დიოქსანში (15 მლ), ამატებენ თიონილ ქლორიდს (1.0 მლ) და DMF-ს (1 წვეთი), ურევან ოთახის ტემპერატურაზე 18 საათის განმავლობაში, შემდეგ 50°C-ზე 8 საათის განმავლობაში, შემდეგ ოთახის ტემპერატურაზე 18 საათის განმავლობაში. 50°C-ზე დამატებითი 4.0 საათის განმავლობაში მორევის შემდეგ, სარეაქციო ნარევს გამსხნელს და თიონილ ქლორიდის ჭარბ რაოდენობას აცილებენ როტორულ ამოვრთქლებელზე, ნაშთს ხსნიან დიქლორმეთანში (25.0 მლ), ამატებენ N-ეთილ-N-იზოპროპილკროპან-2-ამინს (1.7 მლ, 9.8 მმოლი) და 4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინს (503 მგ, 2.46 მმოლი) და ურევან 20 წუთის განმავლობაში ოთახის ტემპერატურაზე, რის დროსაც წარმოიქმნება ნალექი. სარეაქციო ნარევს ამატებენ წყალს, ფილტრავენ, აშრობენ ჰაერზე და იღებენ 797 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-ნიტრობენზამიდს მოყავისფრო-ყვითელი ფერის ნალექის სახით. N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-ნიტრობენზამიდს (786 მგ, 1.76 მმოლი) ხსნიან ეთანოლში (74 მლ) და კონცენტრირებულ HCl -ში (12 მლ), ამატებენ კალას(II) ქლორიდის დიჰიდრატს (1.31 გ, 5.82 მმოლი) და აცხელებენ 55°C-მდე 2.5 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევს აციებენ ყინულიან აბაზანაზე და ხსნარს ატუტიანებენ ტრიეთილამინის (10 მლ) დამატებით. სარეაქციო ნარევს აორთქლებენ, წარმოქმნილ ყვითელი ფერის ნალექს ასუსპენდირებენ ეთილ აცეტატში. სუსპენზიას ფილტრავენ Celite 545-ზე, დედა ხსნარს რეცხავენ ორჯერ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ MgSO_4 -ზე, აორთქლებენ და იღებენ 552 მგ ყვითელი ფერის ნალექს. 20 მგ ნალექს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 13 მგ სუფთა 3-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 416 (M)⁺.

მაგალითი 301 **3-აცეტამიდო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი**



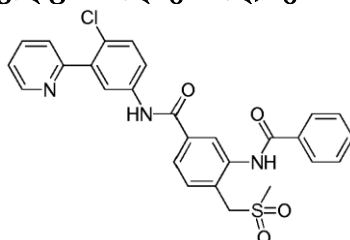
პროცედურაში V აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდის (30 მგ, 0.072 მმოლი) ურთიერთქმედებას აცეტილ ქლორიდთან (5.6 მკლ, 0.079 მოლი) და იღებენ 19 მგ 3-აცეტამიდო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. MS (Q1) 458 (M)⁺.

მაგალითი 302 N-(5-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოიდ)-2-(მეთილსულფონილმეთილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდი



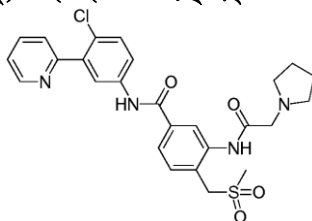
პროცედურაში V აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდის (30 მგ, 0.072 მმოლი) რეაქციას 2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინოიდ ქლორიდთან (19 მგ, 0.079 მმოლი) და იღებენ 16 მგ N-(5-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოიდ)-2-(მეთილსულფონილმეთილ)ფენილ)-2-მეთილ-6-(ტრიფთორმეთილ)ნიკოტინამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. MS (Q1) 603 (M)⁺.

მაგალითი 303 3-ბენზამიდო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდი



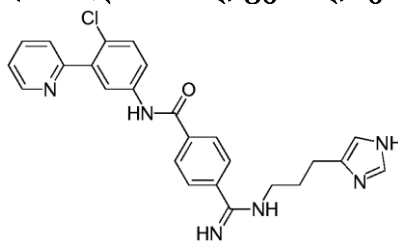
პროცედურაში V აღწერილის მიხედვით, ახორციელებენ 3-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდის (30 მგ, 0.072 მმოლი) ურთიერთქმედებას ბენზოიდ ქლორიდთან (9 მკლ, 0.079 მმოლი) და იღებენ 17 მგ 3-ბენზამიდო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს თეთრი ფერის ნალექის სახით. MS (Q1) 520 (M)⁺.

მაგალითი 304 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-(პიროლიდინ-1-ილ)აცეტამიდო)ბენზამიდი



3-ამინო-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს (100 მგ, 0.24 მმოლი) ხსნიან 1,4-დიოქსანში (5.0 მლ) და ამატებენ ტრიეთილამინს (274 მკლ, 1.97 მმოლი) და 2-ბრომაცეტილ ბრომიდს (121 მკლ, 1.39 მმოლი). სარეაქციო ნარევეს აღუდებენ უკუმაცივრით 10 წუთის განმავლობაში და ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 18 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ წყლით და ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ეთილაცეტატთან ექსტრაქტებს ფილტრავენ, რეცხავენ ერთხელ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ $MgSO_4$ -ზე, აორთქლებენ და იღებენ 158 მგ 3-(2-ბრომაცეტამიდო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს ყავისფერი ზეთის სახით, რომელსაც შემდეგ საფეხურზე იყენებენ გაუსუფთავებლად. ნედლ 3-(2-ბრომაცეტამიდო)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)ბენზამიდს (158 მგ) ხსნიან DMF-ში, ამატებენ N-ეთილ-N-იზოპროპილპროპან-2-ამინს (61 მკლ, 0.35 მმოლი) და პიროლიდინს (27 მკლ, 0.32 მმოლი) და ურევენ ოთახის ტემპერატურაზე 18 საათის განმავლობაში. რეაქციას ახშობენ წყლით და ორჯერ აექსტრაჰირებენ ეთილ აცეტატით. ეთილაცეტატთან ექსტრაქტებს რეცხავენ ერთხელ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ $MgSO_4$ -ზე, აორთქლებენ, მიღებულ მოყავისფრო-ნარინჯისფერ ნალექს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 27 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(მეთილსულფონილმეთილ)-3-(2-(პიროლიდინ-1-ილ)აცეტამიდო)ბენზამიდს თეთრი ფერის ფხვნილის სახით. MS (Q1) 527 (M)⁺.

მაგალითი 305 4-(N-(3-(1H-იმიდაზოლ-4-ილ)პროპილ)კარბამიდილი)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი

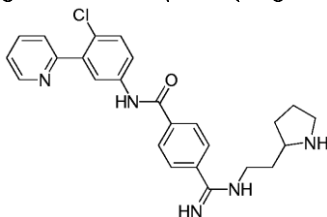


4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ანილინის (687 მგ, 3.36 მმოლი) ხსნიან დიქლორმეთანის (8.0 მლ) და THF-ის (8.0 მლ) ნარევეში, ამატებენ პირიდინს (0.33 მლ, 4.0 მმოლი) და აცივებენ 0°C-მდე. სარეაქციო ნარევეს ამატებენ 4-ციანობენზოილ ქლორიდს (612 მგ, 3.7 მმოლი) და ურევენ 1.0 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აზავებენ დიქლორმეთანით და ამატებენ მეთანოლს ნალექის სრულად გახსნამდე. ხსნარს რეცხავენ ერთხელ წყლით, ერთხელ მარილწყლით, აშრობენ $MgSO_4$ -ზე, აორთქლებენ, წარმოქმნილ ნარინჯისფერ ნალექს ასუფთავებენ ფლეშ-ქრომატოგრაფიით სილიკაგელის სვეტზე (50% ეთილ აცეტატი/50% ჰექსანი) და იღებენ 908 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-ციანობენზამიდს ყვითელი ფერის ნალექის სახით. N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-ციანობენზამიდს (500 მგ, 1.5 მმოლი) ასუსპენდირებენ ეთანოლში (75 მლ) და აცხელებენ სრულ გახსნამდე. ხსნარს აცივებენ ყინულიან აბაზანაზე და აჯერებენ აირადი HCl-ით. ხსნარს სწრაფად აცხელებენ 70°C-მდე წარმოქმნილი ნალექის გახსნისთვის, აცივებენ ყინულიან აბაზანაზე და ხელახლა აჯერებენ აირადი HCl-ით. შემდეგ ხსნარს აყოვნებენ 0°C-ზე 18 საათის განმავლობაში. ხსნარს კვლავ აჯერებენ აირადი HCl-ით, აცხელებენ 70°C-მდე ნალექის სრულ გახსნამდე, აცივებენ 0°C-მდე, ხელახლა

აჯერებენ აირადი HCl-ით და აყოვნებენ 0°C-ზე 18 საათის განმავლობაში. საბოლოოდ, ხსნარში ატარებენ აირად აზოტს 1.0 საათის განმავლობაში და ხსნარს აორთქლებენ მშრალ ნაშთამდე. ნაშთს ხსნიან მეთანოლში, ამატებენ MP-კარბონატს (2.57 გ) და ურევვენ 30 წუთის განმავლობაში. ხსნარს ფილტრავენ და იღებენ ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზიმიდატის ნეიტრალურ მეთანოლხსნარს, რომელსაც აზავენ მეთანოლით 0.075 M ხსნარის მისაღებად საკმარისი რაოდენობით.

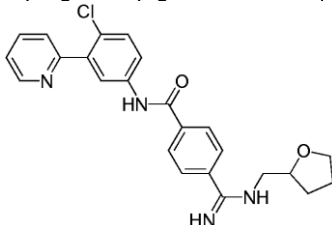
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ 3-(1H-იმიდაზოლ-4-ილ)პროპან-1-ამინით (27 მკლ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 83 მგ 4-(N-(3-(1H-იმიდაზოლ-4-ილ)პროპილ)კარბამიდილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 459 (M)⁺.

მაგალითი 306 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2-(პიროლიდინ-2-ილ)ეთილ)კარბამიდილ)ბენზამიდი



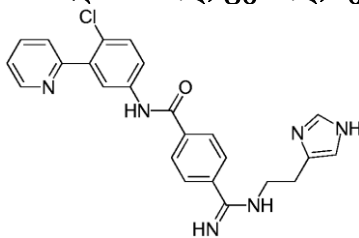
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075 M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ 2-(პიროლიდინ-2-ილ)ეთანამინით (28 მკლ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 90 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2-(პიროლიდინ-2-ილ)ეთილ)კარბამიდილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 448 (M)⁺.

მაგალითი 307 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-((ტეტრაჰიდროფურან-2-ილ)მეთილ)კარბამიდილ)ბენზამიდი



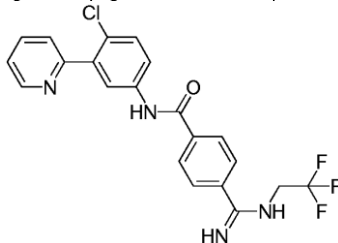
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოიდ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075 M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ (ტეტრაჰიდროფურან-2-ილ)მეთანამინით (23 მკლ, 0.23 მმოლი) პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 76 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-((ტეტრაჰიდროფურან-2-ილ)მეთილ)კარბამიდილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 435 (M)⁺.

მაგალითი 308 4-(N-(2-(1H-იმიდაზოლ-4-ილ)ეთილ)კარბამიდილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდი



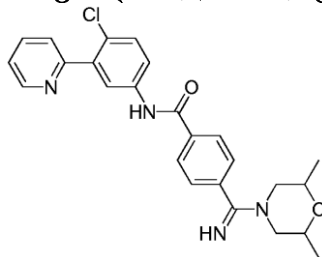
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075 M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ 2-(1H-იმიდაზოლ-4-ილ)ეთანამინით (25 მგ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 90 მგ 4-(N-(2-(1H-იმიდაზოლ-4-ილ)ეთილ)კარბამიმიდოილ)-N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 445 (M)⁺.

მაგალითი 309 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2,2,2-ტრიფთორეთილ)კარბამიმიდოილ)ბენზამიდი



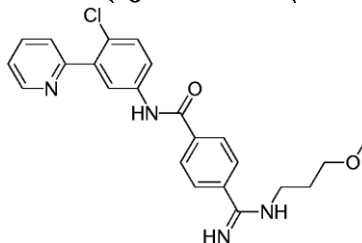
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075 M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ 2,2,2-ტრიფთორეთანამინით (18 მგ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 56 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2,2,2-ტრიფთორეთილ)კარბამიმიდოილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 433 (M)⁺.

მაგალითი 310 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2,6-დიმეთილმორფოლინო)(იმინო)მეთილ)-ბენზამიდი



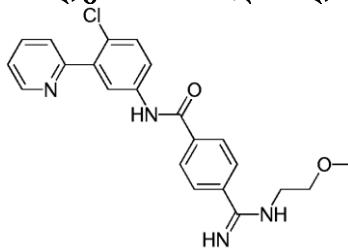
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075 M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ 2,6-დიმეთილმორფოლინით (28 მგ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 74 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-((2,6-დიმეთილმორფოლინო)(იმინო)მეთილ)-ბენზამიდს. MS (Q1) 449 (M)⁺.

მაგალითი 311 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(3-მეთოქსიპროპილ)კარბამიმიდოილ)-ბენზამიდი



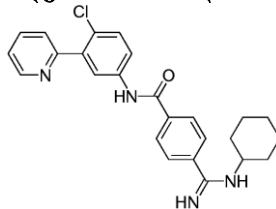
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075 M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ 3-მეთოქსიპროპან-1-ამინით (23 მგ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 68 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(3-მეთოქსიპროპილ)კარბამიმიდოილ)-ბენზამიდს. MS (Q1) 423 (M)⁺.

მაგალითი 312

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2-მეთოქსიეთილ)კარბამიდილილ)ბენზამიდი

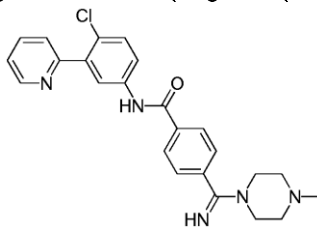
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075 M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ 2-მეთოქსიეთანამინით (19 მკლ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 50 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-(2-მეთოქსიეთილ)კარბამიდილილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 409 (M)⁺.

მაგალითი 313

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-ციკლოჰექსილკარბამიდილილ)ბენზამიდი

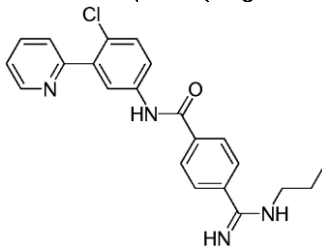
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075 M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ ციკლოჰექსანამინით (26 მკლ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 30 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-ციკლოჰექსილკარბამიდილილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 433 (M)⁺.

მაგალითი 314

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იმიზო(4-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდი

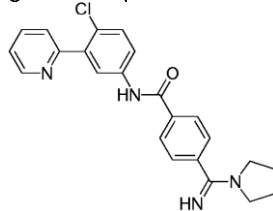
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075 M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ 1-მეთილპიპერაზინით (23 მგ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 35 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იმიზო(4-მეთილპიპერაზინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 434 (M)⁺.

მაგალითი 315

N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-პროპილკარბამიდილილ)ბენზამიდი

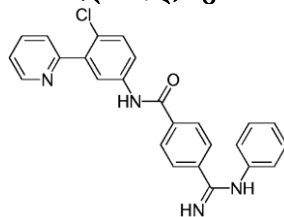
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075 M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ პროპან-1-ამინით (18 მკლ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 39 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-პროპილკარბამიდილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 393 (M)⁺.

მაგალითი 316 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იმიно(პიროლიდინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდი



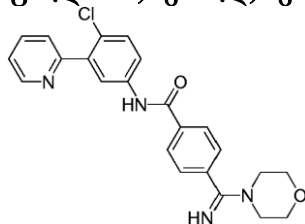
ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ პიროლიდინით (19 მკლ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 25 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იმიно(პიროლიდინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 405 (M)⁺.

მაგალითი 317 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-ფენილკარბამიდილ)ბენზამიდი



ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზიმიდატს (2.0 მლ 0.075M მეთანოლხსნარი, 0.15 მმოლი) ამუშავებენ ანილინით (21 მკლ, 0.23 მმოლი), პროცედურაში W აღწერილის მიხედვით და იღებენ 7 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(N-ფენილკარბამიდილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 427 (M)⁺.

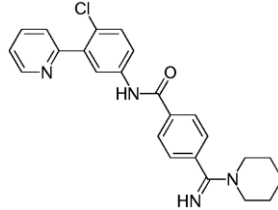
მაგალითი 318 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იმიно(მორფოლინ)მეთილ)ბენზამიდი



N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-ციანობენზამიდს (300 მგ, 0.899 მმოლი) ასუსპენდირებენ 45 მლ ეთანოლში და ამუშავებენ HCl-ით გაჯერებული 10 მლ ეთანოლით. სარეაქციო ნარევეს აყოვნებენ 0°C-ზე 3 დღის განმავლობაში, შემდეგ აცხელებენ 75°C-ზე 3.0 საათის განმავლობაში და აცივებენ ოთახის ტემპერატურამდე და აყოვნებენ 18 საათის განმავლობაში. სარეაქციო ნარევეს აცივებენ ყინულიან აბაზანაზე და აჯერებენ აირადი HCl-ით. 0°C-ზე დამატებით 3 დღის განმავლობაში დაყოვნების შემდეგ, ხსნარში ატარებენ აირად N₂-ს 1.0 საათის განმავლობაში, ხსნარს აზავებენ ეთანოლის საკმარისი რაოდენობით და იღებენ ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)ბენზიმიდატის 0.0155M ხსნარს. ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)კარბამოილ)

ბენზიმიდატს (17.5 მლ 0.0155M ეთანოლხსნარი, 0.27 მმოლი) 3 დღის განმავლობაში ამუშავებენ მორფოლინით (1.0 მლ, 11.4 მმოლი). სარეაქციო ნარევეს ეთანოლს აცილებენ აორთქლებით, ნაშთს ასუფთავებენ მეთქით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 30 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იმინო(მორფოლინო)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 421 (M)+.

მაგალითი 319 N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იმინო(პიპერიდინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდი



ეთილ 4-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილკარბამოილ)ბენზიმიდატს (17.5 მლ 0.0155 M ხსნარი, 0.27 მმოლი) 3 დღის განმავლობაში ამუშავებენ პიპერიდინით (1.0 მლ, 10.0 მმოლი). სარეაქციო ნარევეს ეთანოლს აცილებენ აორთქლებით, ნაშთს ასუფთავებენ მბმით შებრუნებულ ფაზაზე და იღებენ 26 მგ N-(4-ქლორ-3-(პირიდინ-2-ილ)ფენილ)-4-(იმინო(პიპერიდინ-1-ილ)მეთილ)ბენზამიდს. MS (Q1) 419 (M)+.

მაგალითი 320 ჰეჯ-ჰოგ სიგნალის გადაცემის ინჰიბიტორების ანალიზი

თაგვის რეცეპტორის უჯრედული ხაზები - 10T1/2-GliLuc [S12] უჯრედები (წარმოებული C3H10T1/2 ATCC #CCL-226 უჯრედული ხაზიდან); თაგვის ემბრიონული ფიბრობლასტები; ზრდის არე: დულბეკოს მიერ მოდიფიცირებული იგლის არე (DMEM), რომელსაც დამატებული აქვს 10% ხბოს ფეტალური შრავი (FBS), 10 ერთეული/მლ პენიცილინი, 100 აგ/მლ სტრეპტომიცინი, 2 მმ გლუტამინი და 10 მმ HEPES.

ადამიანის რეცეპტორის უჯრედული ხაზები - HEPM-GliLuc [MZ24] - უჯრედები (წარმოებული HEPM-დან, ადამიანის ემბრიონული სასის მეზენქიმი ATCC #CRL-1486); ზრდის არე: მინიმალური ესენციური არე (MEM; იგლის მარილის თანდასწრებით), რომელსაც დამატებული აქვს 10-20% ხბოს ფეტალური შრავი (FBS), 10 ერთეული/მლ პენიცილინი, 100 აგ/მლ სტრეპტომიცინი, 2 მმ გლუტამინი და 10 მმ HEPES pH 7.2.

სონიკური ჰეჯ-ჰოგი-ადამიანის რეკომბინანტული SHh N-ტერმინალ ოქტილირებული კონიუგატი.

პლანშეტები მიკროტიტრაციისთვის (MTPები) - ლუციფერაზას ანალიზისთვის უჯრედების ათავსებენ 96-ფოსოიან MTPებზე (თეთრი ფერის, ბრტყელ-ძირიანი, გამჭვირვალე).

არე ლუციფერაზას ანალიზისთვის - DMEM, რომელსაც დამატებული აქვს 0.5% FBS, 10 ერთეული/მლ პენიცილინი, 100 აგ/მლ სტრეპტომიცინი, 2 მმ გლუტამინი და 10 მმ HEPES pH 7.2.

PBS/Ca/Mg ნარევი - ფოსფატის ბუფერიზებული მარილხსნარი (PBS), რომელსაც დამატებული აქვს 0.5 მმ CaCl₂ და 1 მმ MgCl₂.

ანალიზის პროცედურა

S12 და MZ24 უჯრედებს, რომლებიც გენეტიკურად მოდიფიცირებულია იმგვარად, რომ ისინი შეიცავს ლუციფერაზას გადამტანგენს, წარმოებულს ჰეჯ-ჰოგ-პასუხისმგებელი Gli პრომოტორით, ინახავენ ქსოვილის კულტურალურ ფოსებში, ზრდის არეში, 37°C და 5% CO₂ პირობებში.

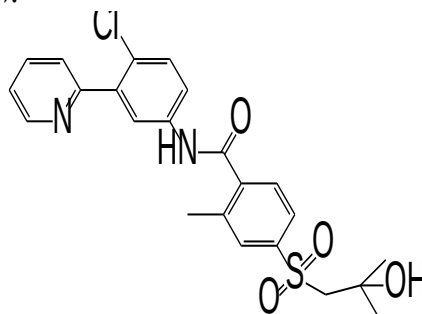
უჯრედულ კულტურებს უქვემდებარებენ შერწყმის პროცედურას ყოველ 3-4 დღეში. (1 : 20 – 1 : 40 s12-თვის; 1 : 3 - 1 : 10 MZ24-თვის). უჯრედებს აგროვებენ და აზავენ ზრდის არით იმეგარად, რომ შესაძლებელი იყოს მათი დატანა მიკროტიტრულ პლენშეტზე 10,000-20,000 უჯრედი (s12) ან 20,000-30,000 უჯრედი (MZ24), 100 ულ ფოსოზე სიმკვრივით. შემდეგ, უჯრედებს აინკუბირებენ ~24-48 საათის განმავლობაში 37°C და 5% CO₂ პირობებში

დაახლოებით 24 – 48 საათიანი ინკუბაციის შემდეგ, მიკროტიტრაციისთვის განკუთვნილ პლანშეტებზე ზრდის არეს ანაცვლებენ ლუციფერაზას საანალიზო არით (100 ულ ფოსოზე), აკუსტიკური ჰეჯ-ჰოგ-ოქტილ კონიუგატის თანაობისას ან მის გარეშე, 0.1-0.3 აგ/მლ (S12) ან 0.5-1.0 აგ/მლ (MZ24) და საკვლევი ნაერთების დამატების პირობებში. შემდეგ, უჯრედებს აინკუბირებენ დამატებით 24 საათის განმავლობაში.

მიკროტიტრულ პლანშეტებს აანალიზებენ ლუციფერაზას რეცეპტორის გენის საანალიზო ნაკრებით (LucLite™), მწარმოებლის მიერ აღწერილ პროცედურაში მოდიფიკაციების შეტანით, რაც ითვალისწინებს არის მოცილებას და სუბსტრატის გახსნას წრფივი სალიზისო ბუფერის ნაცვლად 1 : 1 PBS/Ca/Mg : სალიზისო ბუფერში. PBS/Ca/Mg-ს ურევენ 1 : 1 სალიზისო ბუფერში და 10 მლ რაოდენობით ამატებენ თითოეულ სუბსტრატთან სინჯარას (1000 - საანალიზო ნაკრები). შემდეგ, თითოეული პლანშეტიდან იღებენ და ღვრიან საანალიზო არეს და ამ სუბსტრატული ნარევის 100 ულ-ს ამატებენ თითოეულ ფოსოში. პლანშეტებს აინკუბირებენ ოთახის ტემპერატურაზე 20-30 წთ და შემდეგ ფარდობითი ნათების ერთეულებს (RLUS), რაც ასახავს ლუციფერაზას რეცეპტორის გენის ფარდობითი ექსპრესიის დონეს, საზღვრავენ Topcount რიდერის (Packard) ან Analyst რიდერის (Molecular Devices) გამოყენებით. გამოგონებაში აღწერილი ნაერთები ამ ანალიზში ამჟღავნებს Gli ექსპრესიის შემცირების უბანს რეცეპტორის უჯრედულ ხაზებში, რაც ჰეჯ-ჰოგ სიგნალის გადაცემის მექანიზმის ინჰიბირების მაჩვენებელია.

გამოგონების ფორმულა

1. ნაერთი ფორმულით:



2. კომპოზიცია, რომელიც შეიცავს ნაერთს, მ. 1 მიხედვით, და ფარმაცევტულად მისაღებ მატარებელს.
3. ნაერთის, მ. 1 მიხედვით, გამოყენება მედიკამენტის დასამზადებლად, რომელიც განკუთვნილია ძუძუმწოვარში კიბოს სამკურნალოდ.

4. გამოყენება, მ. 3 მიხედვით, სადაც აღნიშნული კიბო დაკავშირებულია ჰეჯჰოგ სიგნალის აბერანტულ გადაცემასთან.
5. გამოყენება, მ. 3 მიხედვით, სადაც აღნიშნული კიბო არის ბაზალურ უჯრედული კარცინომა, მედულაბლასტომა, პანკრეასის ადენოკარცინომა, ფილტვის წვრილ-უჯრედოვანი კარცინომა, მკერდის კარცინომა, რაბდომიოსარკომა, საყლაპავის კიბო, კუჭის კიბო ან სანადვლე გზების კიბო.
6. გამოყენება, მ. 3 მიხედვით, სადაც აღნიშნული კიბო არის ნეიროექტოდერმალური კიბო, მენინგიომა, ჰემანგიომა, გლიობლასტომა, ფილტვის სკვამოზურ უჯრედოვანი კარცინომა, ფილტვის არა-წვრილუჯრედოვანი კარცინომა, ქონდროსარკომა, თირკმლის კარცინომა, ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომა ან მსხვილი ნაწლავის, ფილტვის, პანკრეასის, საკერძო მყარი სიმსივნე ან გლიომა.
7. ნაერთის, მ. 1 მიხედვით, გამოყენება მედიკამენტის დასამზადებლად, რომელიც განკუთვნილია ძუძუმწოვარში ანგიოგენეზის ინჰიბირებისთვის.
8. ნაერთის, მ. 1 მიხედვით, გამოყენება მედიკამენტის დასამზადებლად, რომელიც განკუთვნილია უჯრედში ჰეჯჰოგ სიგნალის გადაცემის მექანიზმის ინჰიბირებისთვის.
9. ნაერთის, მ. 1 მიხედვით, გამოყენება მედიკამენტის დასამზადებლად, რომელიც განკუთვნილია მაკულის დეგენერაციის, ასაკით განპირობებული სველი მაკულოდისტროფიის, ანთებითი/იმუნური დაავადებების, კრონის დაავადების, ნაწლავის ანთებითი დაავადების, შერევის სინდრომის, ასთმის, ორგანოს ტრანსპლანტატის უკუგდების, სისტემური წითელი მგლურას, რევმატოიდული ართრიტის, ფსორიაზული ართრიტის, ფსორიაზის ან გაფანტული სკლეროზის სამკურნალოდ ან დეპილატორული ეფექტის მისაღწევად.