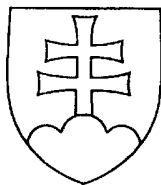


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **3. 4. 2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **2001-107615**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **5. 4. 2001**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **JP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 9. 2004**
Vestník ÚPV SR č.: **9/2004**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky
v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **PCT/JP02/03355**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: **WO02/081448**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1208-2003

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :

**C07D211/46,
C07D211/72,
C07D401/04,
C07D401/06,
C07D413/04,
C07D417/04,
C07D451/06,
C07D471/04,
A61K 31/435,
A61K 31/445,
A61K 31/454,
A61K 31/4545,
A61K 31/46,
A61P 7/02,
A61P 9/00,
A61P 43/00,
A61P 9/10**

(71) Prihlasovateľ: **SANKYO COMPANY LIMITED, Chuo-ku, Tokyo, JP;**

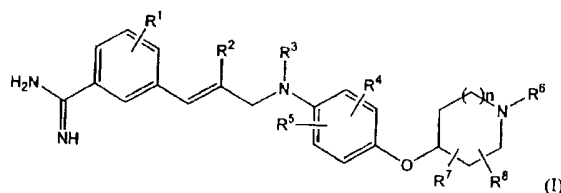
(72) Pôvodca: **Fujimoto Koichi, Shinagawa-ku, Tokyo, JP;
Tanaka Naoki, Shinagawa-ku, Tokyo, JP;
Shimada Ikuko, Shinagawa-ku, Tokyo, JP;
Asai Fumitoshi, Shinagawa-ku, Tokyo, JP;**

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Benzamidínové deriváty**

(57) Anotácia:

Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde R¹ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu alebo hydroxylovú skupinu; R² znamená atóm vodíka alebo halogénu; R³ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná, aralkylovú skupinu, alkylkarbonylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná, alkylsulfonylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná, alebo podobne; každé R⁴ a R⁵ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, alkylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná, karbamoylovú skupinu alebo podobne; R⁶ znamená heterocyklus alebo podobne; každé R⁷ a R⁸ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo podobne; n znamená 0, 1 alebo 2; a ich farmaceuticky prijateľné soli, ktoré vykazujú vynikajúcu inhibičnú aktivitu proti aktivovanému X faktoru zrážania krvi, a ich použitie na prevenciu alebo liečbu chorôb súvisiacich so zrážaním krvi.



Benzamidínové deriváty

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka benzamidínových derivátov, ich farmakologicky prijateľných solí a proliečiv, s vynikajúcou inhibičnou aktivitou proti aktivovanému X faktoru zrážania krvi; vynález sa týka farmaceutického prípravku na prevenciu alebo liečbu chorôb súvisiacich so zrážaním krvi, ktorý obsahuje benzamidínový derivát alebo jeho farmakologicky prijateľnú soľ alebo proliečivo; vynález sa týka použitia benzamidínového derivátu alebo jeho farmakologicky prijateľnej soli alebo proliečiva na prípravu liečiva na prevenciu alebo liečbu chorôb súvisiacich so zrážaním krvi; vynález sa týka spôsobu prevencie alebo liečby chorôb súvisiacich so zrážaním krvi, kedy sa teplokrvnému živočíchovi, ktorý potrebuje takú prevenciu alebo liečbu, podáva farmakologicky účinné množstvo benzamidínového derivátu alebo jeho farmakologicky prijateľnej soli alebo proliečiva; a vynález sa týka postupov na prípravu benzamidínových derivátov a ich farmakologicky prijateľných solí a proliečiv.

Doterajší stav techniky

V poslednej dobe narastá podiel populácie v pokročilom veku a je poznateľný nárast pacientov s obehovými chorobami sprevádzajúcimi starnutie. Ochorenia, ako sú cerebrálny embolus, infarkt myokardu a periférne obehové choroby, a tak podobne, nie sú iba priamou príčinou úmrtí človeka, ale stávajú sa tiež osobným aj sociálnym bremenom, ktoré predstavuje neuspokojivé zotavenie pacienta a obmedzenie jeho osobného života. Predpokladá sa, že porastie význam antikoagulačnej liečby na liečenie trombotických ochorení. Zrážanie krvi je spôsobené vytvorením fibrínu, ktorý vzniká selektívnym rozložením fibrinogénu, čo je rozpustný sérový proteín, aktivovaným trombínom, ktorý je produkovaný na konci zosilnenej multi-krokovej enzýmovej reakcie aktivovanej nejakým stimulom. Fibrín je nerozpustný proteín a spôsobuje zrážanie. Tento proces je známy ako kaskádové zrážanie krvi a zahŕňa vnútorné a vonkajšie cesty. Obe cesty zrážania sa stýkajú na aktivácii X faktora zrážania krvi. Takto vzniknutý aktivovaný X faktor zrážania krvi je významný enzým v kaskáde zrážania krvi. Aktivovaný X faktor zrážania krvi vytvára komplex s dvojväznými vápenatými iónmi, fosfatidom, aktivovaným

V faktorom zrážania krvi, a tak podobne, účinne premieňa protrombín na trombín a urýchľuje reakciu zrážania krvi (vid' napr., E.L. Smith, A. White et al., „Principles of Biochemistry“: Mammalian Biochemistry, 7. vydání, McGraw-Hill, Inc. (1983)).

V súčasnosti sa ako antikoagulanty používajú warfarín a antitrombínové činidlá. Warfarín sa široko používa ako orálne antitrombotické činidlo. Je však známe, že je ťažké kontrolovať antikoagulačnú aktivitu warfarínu, pretože je antagonisticky ovplyvnená vitamínom K a často je ovplyvnená interakciami s jedlom a s činidlami kombinovanými s warfarínom (vid' napr. Clin. Pharmacokinet., 30, 416 (1996), a tak podobne). Nedávno bolo ako vedľajší účinok antitrombínových činidiel pozorované krvácanie. Je teda potrebné zlepšené činidlo proti zrážaniu krvi. Je známe, že aktivovaný X faktor zrážania krvi je priamo zapojený do tvorby trombínu a že inhibítory aktivovaného X faktoru zrážania krvi vykazujú antikoagulačnú aktivitu. Má sa za to, že takýto inhibítor by sa mohol stať novým antikoagulačným činidlom (vid' napr., Drugs, 49, 856 (1995), a tak podobne).

Ako kompetitívne antagonistické inhibítory aktivovaného X faktora zrážania krvi sú zverejnené aromatické amidínové deriváty a amidínonaftylové deriváty, vid' japonská patentová prihláška, číslo publikácie Hei 5-208946 (EP 540051), WO 96/16940 (EP 798295) alebo WO 00/47553. Niektoré benzamidínové deriváty, napríklad ditrifluóracetát N -{ 4-[1-acetimidoyl-4-piperidyloxy] fenyl]-N -{2-(3-amidinofenoxy)etyl}sulfamoyloctovej kyseliny, sa popisujú v WO 98/31661 (EP 976722).

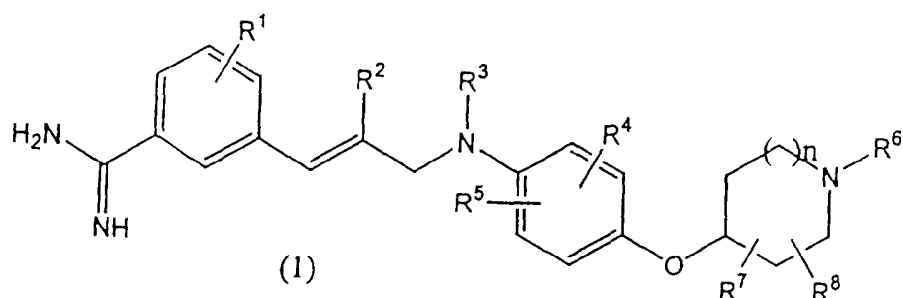
Podstata vynálezu

Mnohoročné štúdium farmakologického pôsobenia najrôznejších benzamidínových derivátov s cieľom vyvinutia zlúčeniny s vynikajúcou inhibičnou aktivitou proti aktivovanému X faktoru zrážania krvi viedlo k objavu, že špecifické benzamidínové deriváty s novou chemickou štruktúrou majú vynikajúcu inhibičnú aktivitu proti aktivovanému X faktoru zrážania krvi a nemajú trypsínovú inhibičnú aktivitu, a že tieto deriváty sú užitočné na prevenciu alebo liečbu (obzvlášť liečbu) chorôb súvisiacich so zrážaním krvi. Tieto výsledky viedli k predkladanému vynálezu.

Predkladaný vynález poskytuje benzamidínové deriváty a ich farmakologicky prijateľné soli alebo proliečiva s vynikajúcou inhibičnou aktivitou proti aktivovanému X faktoru zrážania krvi; postupy na ich prípravu; užitočné intermediáty na ich prípravu; farmaceutické prípravky na

prevenciu alebo liečbu chorôb súvisiacich so zrážaním krvi, ktoré ich obsahujú; použitie benzamidínového derivátu alebo jeho farmakologicky prijateľnej soli alebo proliečiva na prípravu liečiva na prevenciu alebo liečbu chorôb súvisiacich so zrážaním krvi; a spôsobu prevencie alebo liečby chorôb súvisiacich so zrážaním krvi, kedy sa teplokrvnému živočíchovi dodáva farmakologicky účinné množstvo benzamidínového derivátu alebo jeho farmakologicky prijateľnej soli alebo proliečiva.

Predkladaný vynález poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca I



kde:

R^1 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, C_1 - C_6 alkylovú skupinu alebo hydroxylovú skupinu;

R^2 znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu;

R^3 znamená atóm vodíka; C_1 - C_6 alkylovú skupinu; C_1 - C_6 alkylovú skupinu substituovanú hydroxylovou skupinou, C_2 - C_7 karboxyalkylovú skupinu, C_3 - C_{13} alkoxykarbonylalkylovú skupinu, C_1 - C_6 alkylsulfonylovú skupinu, C_3 - C_{13} alkoxykarbonylalkylsulfonylovú skupinu, C_2 - C_7 karboxyalkylsulfonylovú skupinu alebo C_3 - C_8 karboxyalkyl-karbonylovú skupinu;

R^4 a R^5 sú zhodné alebo rozdielne a každé znamená atóm vodíka, atóm halogénu, C_1 - C_6 alkylovú skupinu, C_1 - C_6 alkylovú skupinu substituovanú atómom halogénu, C_1 - C_6 alkoxy skupinu, karboxylovú skupinu, C_2 - C_7 alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, C_2 - C_7 monoalkylkarbamoylovú skupinu alebo C_3 - C_{13} dialkylkarbamoylovú skupinu;

R^6 znamená atóm vodíka, C_1 - C_6 alkylovú skupinu, C_3 - C_8 cykloalkylovú skupinu, C_7 - C_{16} aralkylovú skupinu, C_1 - C_6 alkylovú skupinu substituovanú heterocyklom, C_2 - C_7 karboxyalkylovú skupinu, C_3 - C_{13} alkoxykarbonylalkylovú skupinu, C_2 - C_7 alifatickú acylovú skupinu, C_7 - C_{11} aromatickú acylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, C_1 - C_6 alkylsulfonylovú skupinu, C_6 - C_{10}

arylovú skupinu, heterocyklus, formimidoylovú skupinu, C₃-C₇ 1-iminoalkylovú skupinu, C₂-C₇ N-alkylformimidoylovú skupinu alebo C₇-C₁₁ iminoarylmetylovú skupinu;

Každé z R⁷ a R⁸ znamená atóm vodíka alebo C₁-C₆ alkylovú skupinu; alebo

R⁶ spoločne s R⁷ alebo R⁷ spoločne s R⁸ tvoria C₂-C₅ alkylénovú skupinu; a

n znamená 0, 1 alebo 2.

"Atóm halogénu" v definícii R¹, R², R⁴ a R⁵ zahŕňa napríklad atóm jódu, atóm brómu, atóm chlóru a atóm fluóru; výhodný atóm halogénu pre R¹ je atóm brómu, atóm chlóru, atóm fluóru alebo podobne, a obzvlášť výhodný atóm halogénu pre R¹ je atóm fluóru; výhodný atóm halogénu pre R² je atóm brómu, atóm chlóru alebo atóm fluóru a obzvlášť výhodný atóm halogénu pre R² je atóm fluóru; výhodný atóm halogénu pre každé z R⁴ a R⁵ je atóm brómu, atóm chlóru alebo atóm fluóru, výhodnejší atóm halogénu pre každé z R⁴ a R⁵ je atóm fluóru alebo atóm chlóru, a najvýhodnejší je atóm chlóru.

"C₁-C₆ alkylová skupina" v definícii R¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ zahŕňa napríklad metylovú, etylovú, propylovú, izopropylovú, butylovú, izobutylovú, *sak*-butylovú, *terc*-butylovú, pentylovú, izopentylovú, 2-metylbutylovú, neopentylovú, 1-etylprepylovú, hexylovú, 4-metylpentylovú, 3-metylpentylovú, 2-metylpentylovú, 1-metylpentylovú, 3,3-dimetylbutylovú, 2,2-dimetylbutylovú, 1,1-dimetylbutylovú, 1,2-dimetylbutylovú, 1,3-dimetylbutylovú, 2,3-dimetylbutylovú a 2-etylbutylovú skupinu a podobne; výhodná alkylová skupina pre R¹ je metylová skupina; výhodná alkylová skupina pre R³ je metylová, etylová alebo izopropylová skupina a obzvlášť výhodná alkylová skupina pre R³ je izopropylová skupina; výhodná alkylová skupina pre každé z R⁴ a R⁵ je metylová skupina; výhodná alkylová skupina pre R⁶ je metylová, etylová, izopropylová alebo butylová skupina a obzvlášť výhodná alkylová skupina pre R⁶ je metylová, etylová alebo izopropylová skupina; výhodná alkylová skupina pre R⁷ je metylová skupina; a výhodná alkylová skupina pre R⁸ je metylová skupina.

Alkylová časť "C₁-C₆ alkylovej skupiny substituovanej hydroxylovú skupinou" v definícii R³ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁-C₃ alkylová skupina; výhodnejšia alkylová časť je etylová skupina a výhodná "C₁-C₆ alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou" je 2-hydroxyetylová skupina.

Alkylová časť "C₂-C₇ karboxyalkylovej skupiny" v definícii R³ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁-C₃

alkylová skupina; výhodnejší alkylová časť je metylová skupina, a výhodná "C₂-C₇ karboxyalkylová skupina" je karboxymetylová skupina.

Alkylová časť a alkylová časť alkoxy-časti "C₃-C₁₃ alkoxykarbonylalkylovej skupiny" v definícii R³ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁-C₄ alkylová skupina; výhodná "C₃-C₁₃ alkoxykarbonylalkylová skupina" je metoxykarbonylmetylová skupina, etoxykarbonylmetylová skupina, propoxykarbonylmetylová skupina alebo butoxykarbonylmetylová skupina; výhodnejšia je metoxykarbonylmetylová skupina alebo etoxykarbonylmetylová skupina, a obzvlášť výhodná je etoxy-karbonylmetylová skupina.

Alkylová časť "C₂-C₇ karboxyalkylsulfonylovej skupiny" v definícii R³ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁-C₄ alkylová skupina; výhodnejšia je metylová skupina, a výhodná "C₂-C₇ karboxyalkylsulfonylová skupina" je karboxymetánsulfonylová skupina.

Alkylová časť "C₁-C₆ alkylsulfonylovej skupiny" v definícii R³ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁-C₄ alkylová skupina; výhodnejšia alkylová časť je etylová skupina, a výhodná "C₁-C₆ alkylsulfonylová skupina" je etánsulfonylová skupina.

Alkylová časť a alkylová časť alkoxy-časti "C₃-C₁₃ alkoxykarbonylalkylsulfonylovej skupiny" v definícii R³ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁-C₄ alkylová skupina; výhodnejší je C₁ alebo C₂ alkylová skupina, a výhodná "C₃-C₁₃ alkoxykarbonylalkylsulfonylová skupina" je etoxykarbonylmetánsulfonylová skupina.

Alkylová časť "C₃-C₈ karboxyalkylkarbonylovej skupiny" v definícii R³ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁-C₄ alkylová skupina; výhodnejšia je C₁ alkylová skupina, a výhodná "C₃-C₈ karboxyalkylkarbonylová skupina" je karboxyacetylová skupina.

Alkylová časť "C₁-C₆ alkylovej skupiny substituovanej atómom halogénu" v definícii R⁴ a R⁵ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁ alebo C₂ alkylová skupina, a výhodná "C₁-C₆ alkylová skupina substituovaná atómom halogénu" je trifluórmetylová skupina.

Alkylová časť "C₁-C₆ alkoxy skupiny" v definícii R⁴ a R⁵ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁-C₄ alkylová skupina; výhodnejšia alkylová časť je C₁ alkylová skupina, a výhodná "C₁-C₆ alkoxy skupiny" je a metoxy skupina.

Alkylová časť "C₂-C₇ alkoxykarbonylovej skupiny" v definícii R⁴ a R⁵ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁ alebo C₂ alkylová skupina a výhodná "C₂-C₇ alkoxykarbonylová skupina" je etoxykarbonylová skupina.

Alkylová časť "C₂-C₇ monoalkylkarbamoylovej skupiny" v definícii R⁴ a R⁵ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁ alebo C₂ alkylová skupina a výhodná "C₂-C₇ monoalkylkarbamoylová skupina" je N-metylkarbamoylová skupina.

Alkylové časti "C₃-C₁₃ dialkylkarbamoylovej skupiny" v definícii R⁴ a R⁵ majú každá rovnaký význam, ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁ alebo C₂ alkylová skupina a výhodná "C₃-C₁₃ dialkylkarbamoylová skupina" je N,N-dimetyl-karbamoylová skupina.

"C₃-C₈ cykloalkylová skupina" v definícii R⁶ zahŕňa napríklad cyklopropylovú, cyklobutylovú, cyklopentylovú, cyklohexylovú, cykloheptylovú a cyklooktylovú skupinu a podobne, a výhodná je cyklopentylová skupina.

"C₇-C₁₆ aralkylová skupina" v definícii R⁶ zahŕňa napríklad benzylovú, l-naftylmetylovú, 2-naftylmetylovú a fenetylovú skupinu a podobne, a výhodne to je benzylová alebo fenetylová skupina.

Alkylová časť "C₁-C₆ alkylovej skupiny substituovanej heterocyklom" v definícii R⁶ má rovnaký význam, ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁ alebo C₂ alkylová skupina, a heterocyklická časť je 5- až 7- členná heterocyklická skupina obsahujúca 1 až 3 atómy síry, atómy kyslíka a /alebo atómy dusíka, a zahŕňa napríklad aromatické heterocyklické skupiny ako je furylová, tienylová, pyrrolylová, azepinylová, pyrazolylová, imidazolylová, oxazolylová, izoxazolylová, tiazolylová, izotiazolylová, 1,2,3-oxadiazolylová, triazolylová, tetrazolylová, tiadiazolylová, pyranolylová, pyridylová, pyridazinylová, pyrimidinylová a pyrazinylová skupina; a heterocyklické skupiny, ktorými sú čiastočne alebo celkom hydrogenované aromatické heterocyklické skupiny

odpovedajúce vyššie uvedeným aromatickým heterocyklickým skupinám, ako je morfolinylová, thiomorfolinylová, pyrrolidinylová, pyrrolinylová, imidazolidinylová, imidazolylová, pyrazolidinylová, pyrazolylová, piperidylová a piperazinylová skupina; výhodne to je 5- až 7 členný heterocyklus, ktorý obsahuje aspoň jeden atóm dusíka a výhodne obsahuje atóm kyslíka alebo atóm síry, napríklad aromatická heterocyklická skupina ako je pyrolylová, azepinylová, pyrazolylová, imidazolylová, oxazolylová, izoxazolylová, tiazolylová, izotiazolylová, 1,2,3-oxadiazolylová, triazolylová, tetrazolylová, tiadiazolylová, pyridylová, pyridazinylová, pyrimidinylová alebo pyrazinylová skupina; alebo heterocyklická skupina, ktorá je čiastočne alebo celkom hydrogenovaná aromatická heterocyklická skupina odpovedajúca vyššie uvedenej aromatickej heterocyklickej skupine, ako je morfolinylová, tiomorfolinylová, pyrrolidinylová, pyrrolinylová, imidazolidinylová, imidazolylová, pyrazolidinylová, pyrazolylová, piperidylová alebo piperazinylová (napríklad 4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yllová, 2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yllová, 4,5-dihydrooxazol-2-yllová, alebo 5,6-di-hydro-2*H*-[1,4]tiazín-3-yllová); a tato "5- až 7-členná heterocyklická skupina" je výhodne fúzovaná s inou cyklickou skupinou, izobenzofuranylovou, a tieto fúzané cyklické skupiny zahŕňajú napríklad chromenylovú, xantenylovú, fenoxatiinylovú, indolizinylovú, izoindolylovú, indolylovú, indazolylovú, purinylovú, chinolidinylovú, izochinolylovú, chinolylovú, ftalazinylovú, naftyridinylovú, chinoxalinylovú, chinazolylovú, karbazolylovú, karbolinylovú, akridinylovú, izoindolinylovú skupinu a podobne, a výhodná heterocyklická skupina je pyridylová skupina. Výhodná "C₁-C₆ alkylová skupina substituovaná heterocyklom" je 2-pyridylmetylová, 3-pyridylmetylová, 4-pyridyl-metylová, 2-(2-pyridyl)etylová, 2-(3-pyridyl)etylová alebo 2-(4-pyridyl)etylová skupina.

Alkylová časť "C₂-C₇ karboxyalkylovej skupiny" v definícii R⁶ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁ alebo C₂ alkylová skupina. Výhodná "C₂-C₇ karboxyalkylová skupina" je karboxymetylová skupina.

Alkylová časť "C₃-C₁₃ alkoxykarbonylalkylovej skupiny" v definícii R⁶ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁ alebo C₂ alkylová skupina. Výhodná "C₃-C₁₃ alkoxykarbonylalkylová skupina" je metoxykarbonylmetylová skupina.

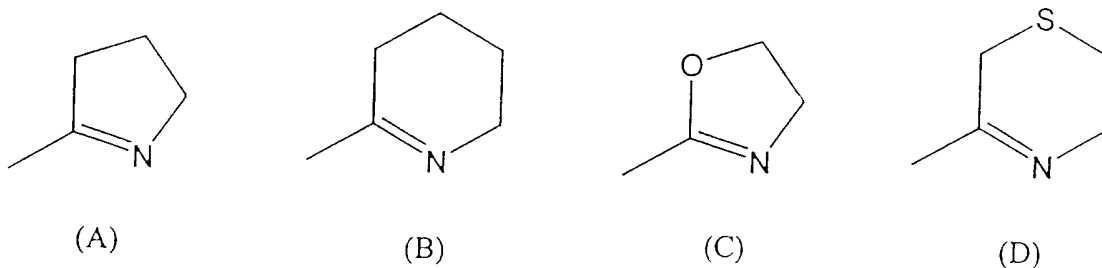
"C₂-C₇ alifatická acylová skupina" v definícii R⁶ zahŕňa napríklad acetylovú, propionylovú, butyrylovú, izobutyrylovú, pivaloylovú, valerylovú, izovalerylovú, hexanoylovú, heptanoylovú a oktanoylovú skupinu a podobne, a je to výhodne acetylová skupina.

"C₇- C₁₁" aromatická acylová skupina" v definícii R⁶ zahŕňa napríklad benzoylovú, 1-naftylkarbonylovú a 2-naftylkarbonylovú skupinu a podobne, a je to výhodne benzoylová skupina.

Alkylová časť "C₁-C₆ alkylsulfonylovej skupiny" v definícii R⁶ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁ alebo C₂ alkylová skupina. Výhodná "C₁-C₆ alkylsulfonylová skupina" je metánsulfonylová skupina.

"C₆-C₁₀ arylová skupina" v definícii R⁶ zahŕňa napríklad fenylovú, 1-naftyllovú, 2-naftyllovú a fenantrylovú skupinu a podobne, a je to výhodne fenylová skupina.

"Heterocyklus" v definícii R⁶ má rovnaký význam, ako je uvedený vyššie pre "C₁- C₆ alkylovú skupinu substituovanú heterocyklom", výhodný heterocyklus sú nasledujúce skupiny: 4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-ylová (A), 2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-ylová (B), 4,5-dihydrooxazol-2-ylová (C), 5,6-dihydro-2*H*-[1,4]-thiazin-3-ylová (D) alebo 4-pyridylová skupina.



Alkylová časť "C₃-C₇ 1-iminoalkylovej skupiny" v definícii R⁶ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₃ alkylová skupina. Výhodná "C₃-C₇ 1-iminoalkylová skupina" je 1-iminopropylová skupina.

Alkylová časť "C₂-C₇ *N*-alkylformimidoylovej skupiny" v definícii R⁶ má rovnaký význam ako je uvedený vyššie pre definíciu "C₁-C₆ alkylovej skupiny"; výhodná alkylová časť je C₁ alebo C₂ alkylová skupina. Výhodná "C₂-C₇ *N*-alkylformimidoylová skupina" je *N*-etylformimidoylová skupina.

"C₇-C₁₁ iminoarylmetylová skupina" v definícii R⁶ zahŕňa napríklad iminofenylmetylovú, iminonaftylmetylovú skupinu a podobne, a je to výhodne iminofenylmetylová skupina.

"C₂-C₅ alkylénová skupina", ktorú tvorí R⁶ spoločne s R⁷ alebo R⁷ spoločne s R⁸, zahŕňa napríklad etylénovú, trimetylénovú, tetrametylénovú a pentametylénovú skupinu a podobne, a je to výhodne etylénová alebo trimetylénová skupina.

n je výhodne 1.

Výhodné zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú:

- 1) zlúčeninu, kde R¹ je atóm vodíka alebo hydroxylová skupina,
- 2) zlúčeninu, kde R² je atóm vodíka,
- 3) zlúčeninu, kde R³ je C₃-C₁₃ alkoxykarbonylalkylsulfonylová skupina alebo C₂-C₇ karboxyalkylsulfonylová skupina,
- 4) zlúčeninu, kde R³ je etoxykarbonylmetánsulfonylová skupina alebo karboxymetánsulfonylová skupina,
- 5) zlúčeninu, kde R⁴ a R⁵ sú zhodné alebo rozdielne a každé znamená atóm vodíka, atóm halogénu, C₁-C₆ alkylovú skupinu, C₁-C₆ alkylovú skupinu substituovanú atómom halogénu alebo karbamoylovú skupinu,
- 6) zlúčeninu, kde R⁴ a R⁵ sú zhodné alebo rozdielne a každé znamená atóm vodíka, atóm chlóru, metylovú skupinu, trifluórmetylovú skupinu alebo karbamoylovú skupinu,
- 7) zlúčeninu, kde R⁶ je C₁-C₆ alkylová skupina, C₃-C₈ cykloalkylová skupina, aralkylová skupina, C₇-C₆ alkylová skupina substituovaná heterocyklom, C₆-C₁₀ arylová skupina, heterocyklus, formimidoylová skupina, C₃-C₇ l-iminoalkylová skupina, C₇-C₁₁ iminoarylmetylová skupina alebo C₂-C₇ N-alkylformimidoylová skupina,
- 8) zlúčeninu, kde R⁶ je metylová, etylová alebo izopropylová skupina, cyklopentylová skupina, benzylová alebo fenetylová skupina, a 2-pyridylmetylová, 3-pyridylmetylová, 4-pyridylmetylová, 2-(2-pyridyl)etylová, 2-(3-pyridyl)etylová alebo 2-(4-pyridyl)etylová skupina, fenylová skupina, 4,5-dihydro-3H-pyrrol-2-ylová, 2,3,4,5-tetrahydro-pyridin-6-ylová, 4,5-dihydrooxazol-2-ylová, 5,6-dihydro-2H-[1,4]-tiazín-3-ylová alebo 4-pyridylová skupina, formimidoylová skupina, l-iminopropylová skupina, iminofenylmetylová skupina alebo N-etylformimidoylová skupina,
- 9) zlúčeninu, kde každé z R⁷ a R⁸ je atóm vodíka alebo C₁-C₆ alkylová skupina,

10) zlúčeninu, kde R^6 spoločne s R^7 alebo R^7 spoločne s R^8 tvorí C_2-C_5 alkylénovú skupinu,

11) zlúčeninu, kde R^6 spoločne s R^7 alebo R^7 spoločne s R^8 tvorí etylénovú alebo trimetylénovú skupinu,

12) zlúčeninu, kde n je 1,

a zlúčeninu obsahujúcu kombináciu týchto zlúčenín, napríklad zlúčeninu obsahujúcu kombináciu zlúčenín (1), (2), (3), (5), (7), (9) a (12), alebo zlúčeninu obsahujúcu kombináciu zlúčenín (1), (2), (4), (6), (8), (9) a (12), a podobne.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu možno previesť na ich soli a výhodné soli zahŕňajú soľ alkalického kovu ako je sodná soľ, draselná soľ alebo lítiová soľ; soľ kovu alkalickéj zeminy ako je vápenatá soľ alebo horečnatá soľ; soľ kovu ako je soľ hliníka, soľ železa, soľ zinku, soľ medi, soľ niklu alebo soľ kobaltu; anorganickú soľ ako je soľ amónna alebo soľ organického amínu, ako je soľ *terc*-oktylamínu, soľ dibenzylamínu, soľ morfolínu, soľ glukozamínu, soľ alkyl-esteru fenylglycínu, soľ etyléndiamínu, soľ *N*-metylglukamínu, soľ guanidínu, soľ dietylamínu, soľ trietylamínu, soľ dicyklohexylamínu, soľ *N,N'*-dibenzyletyléndiamínu, soľ chlórprokaínu, soľ prokaínu, soľ dietanolamínu, soľ *N*-benzylfenetylamínu, soľ piperazínu, soľ tetrametylamónna alebo soľ tris(hydroxymetyl)aminometánu; soľ anorganickéj kyseliny, napríklad soľ kyseliny halogénovodíkovej ako je soľ kyseliny fluórovodíkovej, soľ kyseliny chlórrovodíkovej, soľ kyseliny brómovodíkovej alebo soľ kyseliny jódivodíkovej, soľ kyseliny dusičnej, soľ kyseliny jodistej, soľ kyseliny sírovej, alebo soľ kyseliny fosforečnej; soľ nižšej-alkánsulfónovej kyseliny ako je soľ kyseliny metánsulfónovej, soľ kyseliny trifluórmétánsulfónovej alebo soľ kyseliny etánsulfónovej; soľ kyseliny arylsulfónovej ako je soľ kyseliny benzénsulfónovej alebo soľ kyseliny p-toluénsulfónovej; soľ organickej kyseliny ako soľ kyseliny octovej, soľ kyseliny jablčnej, soľ kyseliny fumarovej, soľ kyseliny jantárovej, soľ kyseliny citrónovej, soľ kyseliny vínnej, soľ kyseliny šťaveľovej, soľ kyseliny maleínovej alebo soľ kyseliny trifluóroctovej; alebo soľ aminokyseliny ako je soľ glycínu, soľ lyzínu, soľ arginínu, soľ ornitínu, soľ glutámovej kyseliny alebo soľ kyseliny aspartátovej.

Pokiaľ sa zlúčenina podľa predkladaného vynálezu nechá stáť v kontakte s atmosférou, môže absorbovať vodu alebo na seba vodu naviazať za vzniku hydrátu. Predkladaný vynález zahŕňa tieto hydráty.

Zlúčenina podľa predkladaného vynálezu môže absorbovať rozpúšťadlo za vzniku solvátu. Predkladaný vynález tieto solváty zahŕňa.

Pokiaľ má zlúčenina podľa predkladaného vynálezu hydroxylovú skupinu, aminoskupinu, amidinoskupinu alebo karboxylovú skupinu, "jej proliečivo" je zlúčenina obsahujúca chrániacu skupinu pre tieto skupiny, pričom chrániacu skupinu možno odštiepiť chemickou reakciou *in vivo* alebo ju možno odštiepiť biochemicky. Pokiaľ má materská zlúčenina hydroxylovú skupinu, aminoskupinu alebo amidinoskupinu, je skupina tvoriaca proliečivo odvodená od tejto zlúčeniny "chrániaca skupina, ktorú možno odštiepiť chemickou cestou" alebo "chrániaca skupina, ktorú možno odštiepiť biologickým procesom ako je hydrolýza *in vivo*".

"Chrániaca skupina, ktorú možno odštiepiť chemickou cestou", zahŕňa "alifatickú acylovú skupinu", napríklad alkylkarbonylovú skupinu ako je formylová, acetylová, prôpionylová, butyrylová, izobutyrylová, pentanoylová, pivaloylová, valerylová, izovalerylová, oktanoylová, nonanoylová, dekanoylová, 3-metylnonanoylová, 8-metylnonanoylová, 3-etyl-oktanoylová, 3,7-dimetyloktanoylová, undekanoylová, dodekanoylová, tridekanoylová, tetradekanoylová, pentadekanoylová, hexadekanoylová, 1-metyl-pentadekanoylová, 14-metylpentadekanoylová, 13,13-dimetyltetradekanoylová, heptadekanoylová, 15-metylhexadekanoylová, oktadekanoylová, 1-metylheptadekanoylová, nonadekanoylová, eikosanoylová alebo henikosanoylová skupina, karboxylovanú alkylkarbonylovú skupinu ako je sukcinoylová, glutaroylová alebo adipoylová skupina, halogénovanú nižšiu alkylkarbonylovú skupinu ako je chlóracetylová, dichlóracetylová, trichlóracetylová alebo trifluóracetylová skupina, nižšiu-alkoxy-nižšiu-alkylkarbonylovú skupinu ako je metoxyacetylová skupina, nenasýtenú alkylkarbonylovú skupinu ako je (*E*)-2 -metyl-2-butenoylová skupina, alebo podobne; "aromatickú acylovú skupinu", napríklad arylkarbonylovú skupinu ako je benzoylová, α -naftoylová alebo β -naftoylová skupina, halogénovanú arylkarbonylovú skupinu ako je 2-brombenzoylová alebo 4-chlórbenzoylová skupina, nižšiu-alkyl-arylkarbonylovú skupinu ako je 2,4,6-trimetylbenzoylová alebo 4-toluoylová skupina, nižšiu-alkoxyl-arylkarbonylovú skupinu ako je 4-anisoylová skupina, karboxylovanú arylkarbonylovú skupinu ako je 2-karboxybenzoylová, 3-karboxybenzoylová alebo 4-karboxybenzoylová skupina, nitrovanú arylkarbonylovú skupinu ako je 4-nitrobenzoylová alebo 2-nitrobenzoylová skupina, nižšiu-alkoxykarbonylarylkarbonylovú skupinu ako je 2-(metoxykarbonyl)benzoylová skupina, arylarylkarbonylovú skupinu ako je 4-fenylbenzoylová skupina, alebo podobne; "tetrahydropyránylovú alebo tetrahydrotiopyránylovanú skupinu" ako je

tetrahydropyrán-2-ylová, 3-bromtetrahydropyrán-2-ylová, 4-metoxy-tetra-hydropyrán- 4-ylová, tetrahydrotiopyrán-2-ylová, alebo 4-metoxytetrahydro-tiopyrán-4-ylová skupina; "tetrahydrofuranylovú alebo tetrahydro-tiofuranylovú skupinu" ako je tetrahydrofurán-2-ylová alebo tetra-hydrotiofuran-2-ylová skupina; "silylovú skupinu", napríklad nižšiu-trialkylsilylovú skupinu ako je trimetylsilylová, trietylsilylová, izopropyldimetylsilylová, *terc*-butyldimetylsilylová, metyldiizopropyl-silylová, metyl-di-*terc*-butylsilylová, alebo triizopropylsilylová skupina alebo tri-nižšiu-alkylsilylovú skupinu substituovanú 1 alebo 2 arylovými skupinami ako je difenylmetylsilylová, difenylbutylsilylová, difenyl-izopropylsilylová alebo fenyldiizopropylsilylová skupina, alebo podobne; "alkoxymetylovú skupinu", napríklad nižšiu alkoxymetylovú skupinu ako je metoxymetylová, 1,1-dimetyl-1-metoxymetylová, etoxymetylová, propoxymetylová, izopropoxymetylová, butoxymetylová alebo *terc*-butoxymetylová skupina, nižšia-alkoxy-nižšiaalkoxymetylová skupina ako je 2-metoxyetoxymetylová skupina, alebo halogénovanú nižšiu alkoxymetylovú skupinu ako je 2,2,2-trichlóretoxymetylová alebo bis(2-chlóretoxy)metylová skupina; "substituovanú etylovú skupinu", napríklad nižšiu-alkoxyetylovú skupinu ako je 1-etoxyetylová alebo 1-(isopropoxy)etylová skupina, halogénovanú etylovú skupinu ako je 2,2,2-trichlóretylová skupina, alebo podobne; "aralkylová skupina", napríklad nižšiu-alkylovú skupinu substituovanú 1 až 3 arylovými skupinami ako je benzylová, α -naftylmetylová, β -naftylmetylová, difenylmetylová, trifenylmetylová, α -naftyldifenylmetylová alebo 9-antrylmetylová skupina, alebo nižšia-alkylová skupina substituovaná 1 až 3 arylovými skupinami, pričom aryllová skupina je substituovaná nižšou-alkylovou, nižšou-alkoxy-, halogenovou alebo kyano-skupinou, ako je 4-metylbenzylová, 2,4,6-trimetylbenzylová, 3,4,5-trimetylbenzylová, 4-metoxybenzylová, 4-metoxyfenyldifenylmetylová, 2-nitrobenzylová, 4-nitrobenzylová, 4-chlórbenzylová, 4-brómbenzylová alebo 4-kyanbenzylová, skupina; "alkoxykarbonylovú skupinu", napríklad nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu ako je metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, *terc*-butoxykarbonylová alebo izobutoxykarbonylová skupina alebo nižšia alkoxy-karbonylová skupina substituovaná atómom halogénu alebo tri-nižšia-alkylsilylová skupina ako je 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová alebo 2-trimetylsilyletoxykarbonylová skupina, alebo podobne; "alkenyl-oxykarbonylovú skupinu" ako je vinyloxykarbonylová alebo allyloxy-karbonylová skupina; "aryloxykarbonylovú skupinu", pričom aryllová skupina je výhodne substituovaná 1 alebo 2 nižšou-alkoxyskupinami, nitroskupinami alebo atómami halogénu, ako je

fenoxykarbonylová, 4-metoxyfenoxykarbonylová, 3,4-dimetroxyfenoxykarbonylová, 2-nitro-fenoxycarbonylová, 4-nitrofenoxycarbonylová alebo 4-fluórfenoxycarbonylová skupina; alebo "aralkyloxykarbonylovú skupinu", pričom arylová skupina je výhodne substituovaná 1 alebo 2 nižšou-alkoxy alebo nitro-skupinou, ako je benzyloxykarbonylová, 4-metoxybenzyloxykarbonylová, 3,4-dimetroxybenzyloxykarbonylová, 2-nitrobenzyloxykarbonylová alebo 4-nitro-benzyloxykarbonylová skupina .

"Chrániaca skupina, ktorú možno odštiepiť biologickým procesom ako je hydrolýza *in vivo*" zahŕňa "karbonyloxyalkylovú skupinu", napríklad acyloxyalkylovú skupinu ako je etylkarbonyl-oxymetylová, pivaloyloxymetylová, dimetylaminoacetoxymetylová alebo 1-acetoxymetylová skupina; 1-(alkoxykarbonyloxy)alkylovú skupinu ako je 1-(metoxykarbonyloxy)etylová, 1-(etoxycarbonyloxy)etylová, etoxycarbonyloxymetylová, 1-(izopropoxykarbonyloxy)etylová, 1-(*terc*-butoxykarbonyloxy) etylová, 1-(etoxycarbonyloxy)propylová alebo 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy) etylová; ftalidylovú skupinu; oxodioxolenyl-metylovú skupinu ako je 4-metyl-oxodioxolenylmetylová alebo 4-fenyl-oxodioxolenylmetylová, 2-oxo-1,3-dioxolenylmetylová skupina alebo podobne; "alifatickú acylovú skupinu" popísanú vyššie; "aromatickou acylovú skupinu" popísanú vyššie; skupinu tvorenú zvyškom poloesteru jantárovej kyseliny; skupinu tvorenú zvyškom esteru fosforečnej kyseliny; skupinu tvorenú zvyškom esteru aminokyseliny alebo podobne; karbamoylovú skupinu; karbamoylovú skupinu substituovanú jednou alebo dvomi nižšími alkylovými skupinami; alebo "karbonyloxyalkyloxykarbonylovú skupinu" ako je pivaloyloxyetyloxykarbonylová skupina.

Sledovaný derivát sa intravenózne podáva pokusnému zvieraťu, kryse alebo myši, a potom sa študujú telesné tekutiny pokusného zvieraťa. Pokiaľ je v telesných tekutinách pokusného zvieraťa detekovaná materská zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, sledovaný derivát je posúdený ako derivát nesúci chrániacu skupinu, ktorú možno odštiepiť biologickým procesom ako je hydrolýza *in vivo*; výhodná chrániaca skupina je acetylová skupina.

Chrániaca skupina pre amino- alebo amidinoskupinu nie je nijako zvlášť obmedzená a výhodne zahŕňa "alifatickú acylovú skupinu", napríklad alkylkarbonylovú skupinu ako je formylová, acetylová, proionylová, butyrylová, izobutyrylová, pentanoylová, pivaloylová, valerylová, izovalerylová, oktanoylová, lauroylová, palmitoylová alebo stearoylová skupina, halogenovanú nižšiu-alkylkarbonylovú skupinu ako je chlóracetylová, dichlóracetylová,

trichlóracetylová, alebo trifluóracetylová skupina, nižšiu-alkoxy-nižšiu-alkylkarbonylovú skupinu ako je metoxyacetylová skupina, nenasýtenú alkylkarbonylovú skupinu ako je (*E*)-2-metyl-2-butenoylová skupina, alebo podobne; "aromatickú acylovú skupinu", napríklad arylkarbonylovú skupinu ako je benzoylová, α -naftoylová alebo β -naftoylová skupina, halogénovanú arylkarbonylovú skupinu ako je 2-brombenzoylová alebo 4-chlórbenzoylová skupina, nižšiu-alkyl-arylkarbonylovú skupinu ako je 2,4,6-trimetylbenzoylová alebo 4-toluoylová skupina, nižšiu-alkoxylarylkarbonylovú skupinu ako je 4-anisoylová skupina, nitrovanú arylkarbonylovú skupinu ako je 4-nitrobenzoylová alebo 2-nitrobenzoylová skupina, nižšiu alkoxykarbonyl-arylkarbonylovú skupinu ako je 2-(metoxykarbonyl)benzoylová skupina, aryl-arylkarbonylovú skupinu ako je 4-fenylbenzoylová skupina, alebo podobne; "alkoxykarbonylovú skupinu", napríklad nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu ako je metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, *terc*-butoxykarbonylová alebo izobutoxykarbonylová skupina alebo nižšiu alkoxykarbonylovú skupinu substituovanú atómom halogénu alebo tri-nižšiu-alkylsilylovú skupinu ako je 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová alebo 2-trimetylsilyletoxykarbonylová skupina; "alkenyloxykarbonylovú skupinu" ako je vinyloxykarbonylová alebo allyloxykarbonylová skupina; "aryloxykarbonylovú skupinu", pričom arylová skupina je výhodne substituovaná jednou alebo dvomi nižšími-alkoxy- alebo nitro-skupinami alebo atómami halogénu, ako je fenoxycarbonylová, 4-metoxy-fenoxycarbonylová, 3,4-dimetoxifenoxycarbonylová, 2-nitrofenoxycarbonylová, 4-nitrofenoxycarbonylová alebo 4-fluórfenoxycarbonylová skupina; výhodná chrániaca skupina je etoxykarbonylová skupina, 1-(propionyloxy)-etoxycarbonylová skupina alebo 4-metoxifenoxycarbonylová skupina alebo 4-fluórfenoxycarbonylová skupina.

Chrániaca skupina pre karboxyl znamená "chrániacu skupinu, ktorú možno odštiepiť biologickým procesom ako je hydrolýza *in vivo*" a "chrániacu skupinu, ktorú možno odštiepiť chemickým procesom ako je hydrogenolýza, hydrolýza, elektrolýza alebo fotolýza". "Chrániaca skupina, ktorú možno odštiepiť chemickým procesom" zahŕňa "nižšiu alkylovú skupinu" ako je metylová, etylová, n-propylová, izopropylová, n-butylová, izobutylová, *sak*-butylová, *terc*-butylová, n-pentylová, izopentylová, 2-metylbutylová, neopentylová, 1-etylpropylová, n-hexylová, izohexylová, 4-metyl-pentylová, 3-metyl-pentylová, 2-metyl-pentylová, 1-metyl-pentylová, 3,3-dimetylbutylová, 2,2-dimetylbutylová, 1,1-dimetylbutylová, 1,2-dimetylbutylová, 1,3-dimetylbutylová, 2,3-dimetylbutylová alebo 2-etylbutylová skupina; "alkenylovú skupinu" ako je etenylová, 1-propenylová, 2-propenylová, 1-metyl-2-propenylová, 1-

metyl-1-propenylová, 2-metyl-1-propenylová, 2-metyl-2-propenylová, 2-etyl-2-propenylová 1-butenylová, 2-butenylová, 2-metyl-2-propenylová, 1-metyl-2-butenylová, 1-metyl-1-butenylová, 3-metyl-2-butenylová, 1-etyl-2-butenylová, 3-butenylová, 1-metyl-3-butenylová, 2-metyl-3-butenylová, 1-metyl-2-pentenylová, 1-etyl-3-butenylová, 2-metyl-2-pentenylová, 1-pentenylová, 3-pentenylová, 2-pentenylová, 1-metyl-3-pentenylová, 2-metyl-3-pentenylová, 4-pentenylová, 1-metyl-4-pentenylová, 2-metyl-4-pentenylová, 1-hexenylová, 2-hexenylová, 3-hexenylová, 4-hexenylová nebo 5-hexenylová skupina; "alkynylovú skupinu" ako je etynylová, 2-propynylová, 1-metyl-2-propynylová, 2-butynylová, 1-metyl-2-butynylová, 1-etyl-2-butynylová, 3-butynylová, 1-metyl-3-butynylová, 2-metyl-3-butynylová, 1-etyl-3-butynylová, 2-pentynylová, 1-metyl-2-pentynylová, 3-pentynylová, 1-metyl-3-pentynylová, 2-metyl-3-pentynylová, 4-pentynylová, 1-metyl-4-pentynylová, 2-metyl-4-pentynylová, 2-hexynylová, 3-hexynylová, 4-hexynylová alebo 5-hexynylová skupina; "halogénovanú nižšiu-alkylovú skupinu" ako je trifluórmetylová, dibrómmetylová, trichlóretylová, difluórmetylová, dichlórmetylová, fluórmetylová, 2,2,2-trifluóretylová, 2,2,2-trichlór-etylová, 2-brórmetylová, 2-chlóretylová, 2-fluóretylová, 2-jódetylová, 3-chlórpropylová, 4-fluórbutylová, 6-jódhexylová alebo 2,2-dibrórmetylová skupina; "hydroxyl-nižšiu-alkylovou skupinu" ako je 2-hydroxyetylová, 2,3-dihydroxypropylová, 3-hydroxypropylová, 3,4-dihydroxybutylová alebo 4-hydroxybutylová skupina; "alifatickú-acyl-nižšiu-alkylovú skupinu" ako je acetylmetylová skupina; nižšiu alkylovú skupinu substituovanú 1 až 3 arylovými skupinami ako je benzylová, fenetylová, metylová, 3-fenylpropylová, trifenylmetylová, α -naftylmetylová, β -naftylmetylová, difenyl- 6-fenylhexylová, α -naftyldifenylmetylová alebo 9-antrylmetylová skupina; alebo "aralkylovú skupinu", čo je nižšia-alkylová skupina substituovaná 1 až 3 arylovými skupinami, pričom arylová skupina je substituovaná nižšou-alkylovou, nižšiu alkoxý-, nitro-, halogén-, kyan- alebo alkoxýkarbonylovou skupinou ako je 4-metylbenzylová, 2,4,6-trimetylbenzylová, 3,4,5-trimetylbenzylová, 4-metoxýbenzylová, 4-metoxý-fenyl-difenylmetylová, 2-nitrobenzylová, 4-nitrobenzylová, 4-chlórbenzylová, 4-brombenzylová, 4-kyanbenzylová, 4-kyanbenzyldifenylmetylová, 4-metoxýkarbonylbenzylová, bis(2-nitrofenyl)metylová, piperonylová alebo skupina; alebo "silylovú skupinu" ako je trimetylsilylová, trietylsilylová, isopropyldimetylsilylová, *terc*-butyldimetylsilylová, metyldiizopropyl-silylová, metyldi-*terc*-butylsilylová, triisopropylsilylová, metyldifenyl-silylová, izopropyldifenylsilylová, butyldifenylsilylová alebo fenyl-diizopropylsilylová skupina.

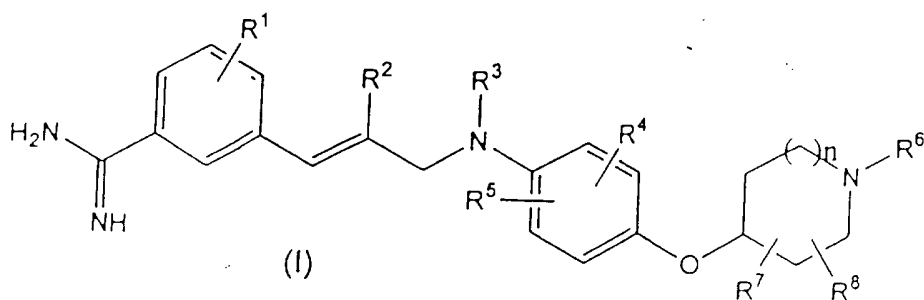
Zlúčenina obsahujúcu "chrániacu skupinu, ktorú možno odštiepiť biologickým procesom, ako je hydrolýza *in vivo*," je ester, ktorý po hydrolýze v ľudskom tele poskytuje voľnú kyselinu alebo jej soľ. Chrániaca skupina, "ktorú možno odštiepiť biologickým procesom, ako je hydrolýza *in vivo*," zahŕňa "alkoxy-nižšiu-alkylovú skupinu", napríklad nižšiu-alkoxy-nižšiu-alkylovú skupinu ako je metoxymetylová, 1-etoxymetylová, 1-metyl-1-metoxymetylová, 1-(isopropoxy)metylová, 2-metoxymetylová, 2-etoxymetylová, 1,1-dimetyl-1-metoxymetylová, etoxymetylová, *n*-propoxymetylová, izopropoxymetylová, *n*-butoxymetyl alebo *tert*-butoxymetylová skupina, nižšiu-alkoxyl-nižšiu-alkoxy-nižšiu-alkylovú skupinu ako je 2-metoxymetoxymetylová skupina, aryloxy-nižšiu-alkylovú skupinu ako je fenoxymetylová skupina, halogénovanú nižšiu-alkoxy-nižšiu-alkylovú skupinu ako je 2,2,2-trichlóretoxymetylová alebo bis(2-chlóretoxy)metylová skupina, alebo podobne; "nižšiu-alkoxykarbonyl-nižšiu-alkylovú skupinu" ako je metoxykarbonylmetylová skupina; "kyan-nižšiu-alkylovú skupinu" ako je kyanmetylová alebo 2-kyanetylová skupina; "nižšiu -alkyl-thiometylovú skupinu" ako je metyltiometylová alebo etyltiometylová skupina; "aryl-tiometylovú skupinu" ako je fenyltiometylová alebo naftyltiometylová skupina; "nižšiu-alkylsulfonyl-nižšiu-alkylovú skupinu, ktorá je výhodne substituovaná atómom halogénu" ako je 2-metánsulfonyl-etylová alebo 2-trifluonmetánsulfonyl-etylová skupina; "arylsulfonyl-nižšiu-alkylovú skupinu" ako je 2-benzénsulfonyl-etylová alebo 2-toluénsulfonyl-etylová skupina; "acyloxy-nižšiu-alkylovú skupinu", napríklad alifatickú acyloxy-nižšiu-alkylovú skupinu ako je formyloxymetylová, butyryl-oxymetylová, acetoxymetylová, pivaloyloxymetylová, propionyloxymetylová, valeryloxymetylová, izovaleryl-oxymetylová, hexanoyloxymetylová, 1-formyloxyetylová, 1-acetoxy-etylová, 1-propionyloxyetylová, 1-butyryloxyetylová, 1-pivaloyloxy-etylová, 1-valeryloxyetylová, 1-izovaleryloxyetylová, 1-hexanoyloxy-etylová, 2-formyloxyetylová, 2-acetoxyetylová, 2-propionyloxyetylová, 2-butyryloxyetylová, 2-pivaloyloxyetylová, 2-valeryloxyetylová, 2-izo-valeryloxyetylová, 2-hexanoyloxyetylová, 1-formyloxypropylová, 1-acetoxypropylová, 1-propionyloxypropylová, 1-butyryloxypropylová, 1-pivaloyloxypropylová, 1-hexanoyloxypropylová, 1-valeryloxypropylová, 1-izovaleryloxypropylová, 1-acetoxybutylová, 1-propionyloxybutylová, 1-butyryloxybutylová, 1-pivaloyloxybutylová, 1-acetoxypentylová, 1-propionyloxypentylová, 1-butyryloxypentylová, 1-pivaloyloxypentylová alebo 1-pivaloyloxyhexylová skupina, cykloalkylkarbonyloxy-nižšiu-alkylovú skupinu ako je cyklopentanoyloxymetylová, cyklohexanoyloxymetylová, 1-cyklopentanoyloxyetylová, 1-

cyklohexanoyloxyetylová, 1-cyklopentanoyloxypropylová, 1-cyklohexanoyloxypropylová, 1-cyklopentanoyloxybutylová, neho 1-cyklohexanoyloxybutylová skupina, aromatickú acyloxy-nižšiu-alkylovú skupinu ako je benzoyloxy-metylová skupina, alebo podobne; "karbonyloxyalkylovú skupinu", napríklad (alkoxykarbonyloxy)-alkylovú skupinu ako je metoxykarbonyloxy-metylová, etoxykarbonyl-oxy-metylová, propoxykarbonyloxy-metylová, izopropoxykarbonyl-oxy-metylová, butoxykarbonyloxy-metylová, izobutoxykarbonyloxy-metylová, pentyloxykarbonyloxy-metylová, hexyloxykarbonyloxy-metylová, cyklohexyloxykarbonyloxy-metylová, cyklohexyloxykarbonyloxy-(cyklo-hexyl)metylová, 1-(metoxykarbonyloxy)etylová, 1-(etoxykarbonyloxy)etylová, 1-(propoxykarbonyloxy)etylová, 1-(izopropoxykarbonyloxy)-etylová, 1-(izobutoxykarbonyloxy)-etylová, 1-(butoxykarbonyloxy)etylová, 1-(izobutoxykarbonyloxy)etylová, 1-(*terc*-butoxykarbonyloxy)etylová, 1-(pentyloxykarbonyloxy)etylová, 1-(hexyloxykarbonyloxy)etylová, 1-(cyklo-pentyloxykarbonyloxy)-etylová, 1-(cyklo-pentyloxykarbonyloxy)propylová, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)-propylová, 1-(cyklohexyloxykarbonyl-oxy)butylová, 1-(cyklo-pentyloxykarbonyloxy)butylová, 1-(cyklohexyloxykarbonyloxy)etylová, 1-(etoxykarbonyloxy)-propylová, 2-(metoxykarbonyloxy)etylová, 2-(etoxykarbonyloxy)etylová, 2-(propoxykarbonyloxy)etylová, 2-(isopropoxykarbonyloxy)etylová, 2-(butoxykarbonyloxy)etylová, 2-(izobutoxykarbonyloxy)etylová, 2-(pentyloxykarbonyloxy)etylová, 2-(hexyloxykarbonyloxy)etylová, 1-(metoxykarbonyloxy)propylová, 1-(etoxykarbonyloxy)propylová, 1-(propoxykarbonyloxy)propylová, 1-(izopropoxykarbonyloxy)propylová, 1-(butoxykarbonyloxy)propylová, 1-(izobutoxykarbonyloxy)propylová, 1-(pentyloxykarbonyloxy)propylová, 1-(hexyloxykarbonyloxy)propylová, 1-(metoxykarbonyloxy)butylová, 1-(etoxykarbonyloxy)butylová, 1-(propoxykarbonyloxy)butylová, 1-(izopropoxykarbonyloxy)butylová, 1-(butoxykarbonyloxy)butylová, 1-(izobutoxykarbonyloxy)butylová, 1-(metoxykarbonyloxy)pentylová, 1-(etoxykarbonyloxy)pentylová, 1-(metoxykarbonyloxy)hexylová alebo 1-(etoxykarbonyloxy)hexylová skupina; oxodioxolenylmetylovú skupinu ako je (5-fenyl-2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl)metylová, [5-(4-metylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl]-metylová, [5-(4-metoxymetylfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl]-metylová, [5-(4-fluórfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl]-metylová, [5-(4-chlórfenyl)-2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl]-metylová, (2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl)-metylová, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolén-4-

yl)-metylová, (5-etyl-2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl)metylová, (5-propyl-2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl)metylová, (5-izopropyl-2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl)metylová alebo (5-butyl-2-oxo-1,3-dioxolén-4-yl)metylová skupina, alebo podobne; "ftalidylovú" skupinu" ako je ftalidylová, dimetylftalidylová alebo dimetoxifytalidylová skupina; "arylovú skupinu" ako je fenylová alebo indanylová skupina; "alkylovú skupinu" popísanú vyššie; "karboxyalkylovú skupinu" ako je karboxymetylová skupina; alebo "skupinu tvorenú zvyškom amidu aminokyseliny" ako je fenylalanín. Sledovaný derivát sa intravenózne podáva pokusnému zvierat'u, kryse alebo myši, a potom sa študujú telesné tekutiny pokusného zvierat'a. Pokiaľ je v telesných tekutinách pokusného zvierat'a detekovaná materská zlúčenina alebo jej farmakologicky prijateľná soľ, sledovaný derivát je posúdený ako derivát nesúci chrániacu skupinu, ktorú možno odštiepiť biologickým procesom ako je hydrolýza *in vivo*; výhodná chrániaca skupina je etylová skupina.

Priklady zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sú uvedené v tabuľke 1. V tabuľke 1 sa používajú nasledujúce skratky: Et znamená etylovou skupinu; MS znamená $-\text{CH}_2\text{SO}_2$ skupinu; F znamená fenylovú skupinu; Pyr znamená pyridylovú skupinu; Pyrm znamená pyrimidinylovú skupinu; cPn znamená cyklopentylovú skupinu, $-(\text{CH}_2)_3-(5)$ znamená 5-člennú cyklickú skupinu, pričom R^6 spoločne s R^7 tvorí trimetylénovú skupinu; $\text{C}_3\text{H}_4\text{NO}$ znamená 4,5-dihydrooxazol-2-ylovú skupinu; $\text{C}_4\text{H}_6\text{N}$ znamená 4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-ylovou skupinu; $\text{C}_3\text{H}_4\text{NS}$ znamená 4,5-dihydrothiazol-2-ylovú skupinu; $\text{C}_5\text{H}_8\text{N}$ znamená 2,3,4,5-tetrahydro-pyridín-6-ylovú skupinu; $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{N}$ znamená 3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín-7-ylovú skupinu; $\text{C}_4\text{H}_6\text{NS}$ znamená 5,6-dihydro-2*H*-[1.4]tiazín-3-ylovú skupinu; $\text{C}_5\text{F}_4\text{N}$ znamená 2,3,5,6-tetrafluórpyridín-4-ylovú skupinu; $\text{H}(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{N})\text{C}$ znamená N-etylformimidoylovú skupinu; $-(\text{CH}_2)_2$ -znamená etylénovú skupinu, ktorú tvorí R^7 v polohe 2 spoločne s R^8 v polohe 6; a $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}$ znamená 3,4,5,6,7,8-hexahydro-2*H*-azonín-9-ylovú skupinu.

Tabuľka 1



číslo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	n
-									
1	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	1
2	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
3	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
4	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
5	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	1
6	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
7	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
8	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
9	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	1
10	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	1
II	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
12	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
13	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
14	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1
15	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
16	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
17	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
18	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
19	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1
20	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
21	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
22	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1

23	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
24	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
25	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
26	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
27	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
28	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
29	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	1
30	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
31	H	H	Et.9C-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
32	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
33	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	1
34	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
35	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	1
36	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
37	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1
38	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1
39	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
40	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	1
41	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	1
42	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	1
43	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	1
44	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
45	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1

46	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
47	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	1
48	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
52	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	1
53	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
54	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
55	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
56	H	H	EtOOCMS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
57	H	H	EtO,OC-MS	H	H	CH ₃	H	H	1
58	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
59	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
60	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
61	H	H	EtOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	1
62	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
63	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
64	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
65	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	1
66	H	H	EtOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	1
67	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
68	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
69	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
70	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
71	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	1
72	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1

73	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
74	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
75	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1
76	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
77	H	H	EtOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
78	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
79	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
80	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
81	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
82	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
83	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
84	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
85	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	1
86	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
87	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
88	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
89	H	H	Etp9C-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	1
90	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
91	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	1
92	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
93	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1
94	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1
95	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1

96	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	1
97	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	1
98	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	1
99	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pynn	H	H	1
100	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
101	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
102	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
103	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	1
104	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
105	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(S)	-	H	1
106	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	1
107	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
108	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	1
109	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
110	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
111	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
112	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
113	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	1
114	H	H	EtOOCMS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
115	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	1	
116	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
117	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	1
118	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
119	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	1

120	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂ H	H	1	
121	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	1
122	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	1
123	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
124	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	1
125	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	1
126	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	1
127	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	1
128	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
129	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
130	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
131	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	1
132	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃ H		1
133	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
134	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	1
135	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
136	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
137	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
138	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
139	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
140	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
141	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	1
142	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1

143	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
144	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
145	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	1
146	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
147	H	H	Et99C-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
148	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂ H	H	1	
149	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	1
150	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	1
151	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
152	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
153	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1
154	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
155	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1
156	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
157	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
159	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	1
160	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃ H		1
161	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
162	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1
163	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1
165	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
166	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1

167	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
168	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
169	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	0
170	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
171	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
172	H	H	EtOOCMS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
173	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	0
174	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
175	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
176	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
177	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	0
178	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	0
179	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
180	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
181	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
182	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0
183	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0
184	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
185	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
186	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
187	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
188	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CHJ	2-CH ₃	H	0
189	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0

190	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
191	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
192	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
193	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
194	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
195	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
196	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
197	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	0
198	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
199	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
200	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
201	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	0
202	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
203	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	0
204	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
205	H	H	EtPQC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0
206	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0
207	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
208	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	0
209	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	0
210	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	0
211	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	0
212	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
213	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0

214	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
215	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	0
216	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
217	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
218	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	0
219	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
220	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0
221	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	- H	0
222	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
223	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
224	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
225	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	0
226	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
227	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
228	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
229	H	H	EtOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	0
230	H	H	EtOOCMS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
231	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0
232	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
233	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	0
234	H	H	Et;OpC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	0
235	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
236	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0

237	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
238	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
239	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
240	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
241	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
242	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
243	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
244	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
245	H	H	EtOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
246	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
247	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
248	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
249	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
250	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
251	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
252	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
253	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	0
254	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
255	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
256	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
257	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	0
258	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
259	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	0
260	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0

261	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0
262	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0
263	H	H	EtOQC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
264	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	0
265	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	0
266	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	0
267	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	0
268	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
269	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
270	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
271	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	0
272	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
273	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
274	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	0
275	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
276	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0
277	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
278	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₈ N	H	H	0
279	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
280	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
281	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	0
282	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
283	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0

284	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
285	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	0
286	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
287	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	0
288	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
289	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	0
290	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	0
291	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
292	H	H	EtQ9C-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	0
293	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	0
294	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	0
295	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO"	H	2-Pyrm	H	H	0
296	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
297	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
298	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
299	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	0
300	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
301	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
302	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	0
303	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
304	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
305	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
306	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
307	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0

308	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
309	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	0
310	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
311	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
312	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
313	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	0
314	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
315	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0
316	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
317	H	H	EtOOCMS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	0
318	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	0
319	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
320	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0
321	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
322	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-pyrm	H	H	0
324	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
325	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
326	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
327	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0
328	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
329	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
330	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0

331	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
332	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
333	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
334	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
335	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
336	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
337	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	2
338	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
339	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
340	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
341	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	2
342	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
343	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2
344	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
345	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	2
346	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	2
347	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
348	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
349	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
350	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
351	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
352	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
353	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
354	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2

355	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
356	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
357	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
358	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
359	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
360	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH) ₃ C	H	H	2
361	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
362	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	- H	2
363	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
364	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
365	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	2
366	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
367	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
368	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
369	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	2
370	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
371	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	2
372	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
373	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2
374	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2
375	H	H	EtOOC-CMS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
376	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	2
377	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	2

378	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	2
379	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	2
380	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
381	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
382	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
383	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	2
384	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
385	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
386	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	2
387	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
388	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2
389	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
390	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
391	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
392	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
393	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	2
394	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
395	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
396	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
397	H	H	EtOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	2
398	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
399	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
400	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
401	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	2

402	H	H	EtOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	2
403	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
404	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
405	H	H	EtOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2
406	H	H	EtOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
407	H	H	EtOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
408	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
409	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
410	H	H	EtOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
411	H	H	EtOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
412	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
413	H	H	EtOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
414	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2
415	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
416	H	H	EtOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
417	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
418	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
419	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
420	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
421	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	2
422	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
423	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
424	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2

425	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	2
426	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
427	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	2
428	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
429	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2
430	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2
431	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
432	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	2
433	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	2
434	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	2
435	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	2
436	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
437	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
438	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
439	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	2
440	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
441	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
442	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	2
443	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ {NH)C	H	H	2
444	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2
445	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
446	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
447	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
448	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2

449	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	2
450	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
451	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
452	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
453	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	2
454	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
455	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	2
456	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
457	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	2
458	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	2
459	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
460	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	2
461	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	2
462	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	2
463	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	2
464	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
465	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
466	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
467	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	2
468	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
469	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
470	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	2
471	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2

472	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2
473	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
474	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
475	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
476	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
477	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	2
478	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
479	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
480	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
481	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	2
482	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
483	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2
484	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
485	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	2
486	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	2
487	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
488	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
489	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
490	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
491	H	H	EtOOCMS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	2
492	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
493	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
494	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
495	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2

496	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
497	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
498	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
499	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
500	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
501	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
502	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
503	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
504	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
505	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	1
506	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
507	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
508	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
509	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	1
510	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
511	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	1
512	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
513	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	1
514	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	1
515	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
516	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	1
517	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	1
518	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	1

519	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	1
520	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
521	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
522	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
523	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	1
524	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
525	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
526	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	1
527	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
528	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	1
529	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
530	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
531	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
532	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
533	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	1
534	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
535	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
536	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
537	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	1
538	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
539	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	1
540	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
541	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1
542	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1

543	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
544	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	1
545	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	1
546	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	1
547	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	1
548	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
549	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
550	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
551	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	1
552	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
553	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
554	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	1
555	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
556	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C .	H	H	1
557	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
558	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
559	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
560	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
561	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	1
562	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
563	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
564	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
565	H	H	HOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	1

566	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
567	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	1
568	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
569	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	1
570	H	H	HOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	1
571	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
572	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	1
573	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	1
574	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	1
575	H	H	HOOC-MS	H	H	2 -pyrm	H	H	1
576	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
577	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
578	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
579	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	1
580	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
581	H	H	HOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
582	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	1
583	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
584	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	1
585	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
586	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
587	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
588	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
589	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	1

590	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
591	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
592	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
593	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	1
594	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
595	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	1
596	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
597	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	1
598	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	1
599	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
600	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	1
601	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	1
602	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	1
603	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	1
604	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
605	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
606	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
607	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	1
608	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
609	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
610	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	1
611	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
612	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	1

613	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
614	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
615	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
616	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
617	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	1
618	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
619	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
620	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
621	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	1
622	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
623	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	1
624	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
625	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	1
626	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	1
627	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
628	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	1
629	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	1
630	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	1
631	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	1
632	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
633	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
634	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
635	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	1
636	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1

637	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
638	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	1
639	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
640	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	1
641	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
642	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
643	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
644	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
645	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	1
646	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	1
647	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	1
648	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	1
649	H	H	HOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	1
650	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	1
651	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	1
652	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	1
653	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	1
654	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	1
655	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	1
656	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	1
657	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	1
658	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	1
659	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	1

660	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	1
661	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	1
662	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	1
663	H	H	HOOC-MS	3-F	H	ePn	H	H	1
664	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	1
665	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	1
666	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	1
667	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	1
668	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	1
669	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
670	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	1
671	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	1
672	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	1
673	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	0
674	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
675	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
676	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
677	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	0
678	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
679	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	0
680	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
681	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	0
682	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	0
683	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0

684	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	0
685	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	0
686	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	0
687	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	0
688	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
689	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
690	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
691	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	0
692	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
693	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
694	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	0
695	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
696	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	0
697	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
698	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
699	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
700	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
701	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	0
702	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
703	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
704	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
705	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	0
706	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0

707	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	0
708	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
709	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0
710	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0
711	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
712	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	0
713	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	0
714	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	0
715	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	0
716	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
717	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
718	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
719	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	0
720	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
721	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
722	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	0
723	H	H	HOOCMS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
724	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0
725	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
726	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
727	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
728	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
729	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	0
730	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0

731	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
732	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
733	H	H	HOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	0
734	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
735	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	0
736	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
737	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	0
738	H	H	HOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	- H	0
739	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
740	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	0
741	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	0
742	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	0
743	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	0
744	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
745	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
746	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
747	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	0
748	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
759	H	H	HOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
750	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	0
751	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
752	H	H	HOOCMS	H	H	Ph(NH)C	H	H	0
753	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0

754	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
755	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
756	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
757	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	0
758	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
759	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
760	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
761	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	0
762	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
763	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	0
764	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
765	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	0
766	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	0
767	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
768	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	0
769	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	0
770	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	0
771	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-pyrm	H	H	0
772	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
773	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
774	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
775	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	0
716	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
777	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0

778	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	0
779	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
780	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	0
781	H	H	HOOCMS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
782	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
783	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
784	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
785	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	0
786	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
787	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
788	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
789	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	0
790	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
791	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	0
792	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
793	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	0
794	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	0
795	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
796	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	0
797	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	0
798	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	0
799	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	0
800	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0

801	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
802	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
803	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	0
804	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
805	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
806	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	0
807	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
808	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	0
809	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
810	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
811	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
812	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
813	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	0
814	H	H	HQQC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	0
815	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	0
816	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	0
817	H	H	HOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	0
818	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	0
819	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	0
820	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	0
821	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	0
822	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	0
823	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	0
824	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	0

825	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	0
826	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	0
827	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyrm	H	H	0
828	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	0
829	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	0
830	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	0
831	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	0
832	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	0
833	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	0
834	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	0
835	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	0
836	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	0
837	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
838	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ H ₈ N	H	H	0
839	H	H	HOOCcMS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	0
840	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	0
841	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	H	H	2
842	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
843	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
844	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
845	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	PhCH ₂	H	H	2
846	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
847	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph	H	H	2

848	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
849	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CO	H	H	2
850	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H ₂ NCO	H	H	2
851	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
852	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyr	H	H	2
853	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	3-Pyr	H	H	2
854	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	4-Pyr	H	H	2
855	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	2-Pyrm	H	H	2
856	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
857	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
858	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
859	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	cPn	H	H	2
860	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
861	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
862	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(NH)C	H	H	2
863	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
864	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	Ph(NH)C	H	H	2
865	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
866	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
867	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
868	H	H	HOOCMS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
869	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	H	H	2
870	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
871	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2

872	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
873	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	PhCH ₂	H	H	2
874	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
875	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph	H	H	2
876	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
877	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2
878	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2
879	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	- H	2
880	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyr	H	H	2
881	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	3-Pyr	H	H	2
882	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	4-Pyr	H	H	2
883	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	2-Pyrm	H	H	2
884	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
885	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
886	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
887	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	cPn	H	H	2
888	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
889	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
890	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(NH)C	H	H	2
891	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
892	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2
893	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
894	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2

895	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
896	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
897	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	H	H	2
898	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
899	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
900	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
901	H	H	HOOC-MS	H	H	PhCH ₂	H	H	2
902	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
903	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph	H	H	2
904	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
905	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CO	H	H	2
906	H	H	HOOC-MS	H	H	H ₂ NCO	H	H	2
907	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
908	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyr	H	H	2
909	H	H	HOOC-MS	H	H	3-Pyr	H	H	2
910	H	H	HOOC-MS	H	H	4-Pyr	H	H	2
911	H	H	HOOC-MS	H	H	2-Pyrm	H	H	2
912	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
913	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
914	H	H	HOOC-MS	H	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
915	H	H	HOOC-MS	H	H	cPn	H	H	2
916	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
917	H	H	HOOC-MS	H	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
918	H	H	HOOC-MS	H	H	H(NH)C	H	H	2

919	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
920	H	H	HOOC-MS	H	H	Ph(NH)C	H	H	2
921	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
922	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
923	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
924	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
925	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	H	H	2
926	H	H	HOOCMS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
927	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
928	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
929	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	PhCH ₂	H	H	2
930	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
931	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph	H	H	2
932	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
933	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CO	H	H	2
934	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H ₂ NCO	H	H	2
935	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
936	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyr	H	H	2
937	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	3-Pyr	H	H	2
938	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	4-Pyr	H	H	2
939	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	2-Pyrm	H	H	2
940	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
941	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2

942	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
943	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	cPn	H	H	2
944	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
945	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
946	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(NH)C	H	H	2
947	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
948	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	Ph(NH)C	H	H	2
949	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
950	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
951	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
952	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
953	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	H	H	2
954	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
955	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
956	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
957	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	PhCH ₂	H	H	2
958	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
959	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph	H	H	2
960	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2
961	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CO	H	H	2
962	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H ₂ NCO	H	H	2
963	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
964	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyr	H	H	2
965	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	3-Pyr	H	H	2

966	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	4-Pyr	H	H	2
967	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	2-Pyrm	H	H	2
968	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
969	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
970	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
971	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	cPn	H	H	2
972	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
973	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	-	H 2
974	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(NH)C	H	H	2
975	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
976	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	Ph(NH)C	H	H	2
977	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
978	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ H ₈ N	H	H	2
979	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
980	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
981	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	H	H	2
982	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂	H	H	2
983	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₃)CH	H	H	2
984	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ (CH ₂) ₂ CH ₂	H	H	2
985	H	H	HOOC-MS	3-F	H	PhCH ₂	H	H	2
986	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(CH ₂) ₂	H	H	2
987	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph	H	H	2
988	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ OCOCH ₂	H	H	2

989	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CO	H	H	2
990	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H ₂ NCO	H	H	2
991	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ SO ₂	H	H	2
992	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-Pyr	H	H	2
993	H	H	HOOC-MS	3-F	H	3-Pyr	H	H	2
994	H	H	HOOC-MS	3-F	H	4-Pyr	H	H	2
995	H	H	HOOC-MS	3-F	H	2-pyrm	H	H	2
996	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-3-CH ₂	H	H	2
997	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-4-CH ₂	H	H	2
998	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Pyr-2-(CH ₂) ₂	H	H	2
999	H	H	HOOC-MS	3-F	H	cPn	H	H	2
1000	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	2-CH ₃	H	2
1001	H	H	HOOC-MS	3-F	H	-(CH ₂) ₃ -(5)	-	H	2
1002	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(NH)C	H	H	2
1003	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃ CH ₂ (NH)C	H	H	2
1004	H	H	HOOC-MS	3-F	H	Ph(NH)C	H	H	2
1005	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	2
1006	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₈ N	H	H	2
1007	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₆ H ₁₀ N	H	H	2
1008	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ NS	H	H	2
1009	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1010	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1011	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1012	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1

1013	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1014	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1015	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1016	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1017	H	H	EtO.9C-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1018	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1019	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1020	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1021	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1022	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1023	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1024	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1025	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1026	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1027	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1028	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1029	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1030	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1031	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1032	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1033	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1034	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1035	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0

1036	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1037	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1038	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1039	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1040	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1041	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1042	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1043	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1044	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	2
1045	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1046	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1047	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1048	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ FN	H	H	1
1049	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1050	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1051	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1052	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1053	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1054	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1055	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1056	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1057	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1058	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1059	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2

1060	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1061	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1062	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1063	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1064	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1065	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1066	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1067	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1068	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	1
1069	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1070	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1071	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1072	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1073	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1074	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	0
1075	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1076	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1077	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1078	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1079	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1080	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₅ F ₄ N	H	H	2
1081	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1082	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1

1083	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1084	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1085	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1086	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1087	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1088	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1089	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1090	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1091	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1092	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1093	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1094	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1095	H	H	EtOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1096	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1097	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1098	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1099	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1100	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1101	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1102	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1103	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1104	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	1
1105	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1106	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0

1107	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1108	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1109	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1110	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	0
1111	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1112	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1113	H	H	HOOC-MS	H	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1114	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1115	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1116	H	H	HOOC-MS	3-F	H	H(CH ₃ CH ₂ N)C	H	H	2
1117	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1118	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1119	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1120	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1121	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1122	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1123	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1124	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1125	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1126	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1127	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1128	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1129	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2

1130	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1131	H	H	EtOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1132	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1133	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1134	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1135	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1136	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1137	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1138	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1139	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1140	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	1
1141	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1142	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1143	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1144	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1145	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1146	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	0
1147	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1148	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1149	H	H	HOOC-MS	H	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1150	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1151	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1152	H	H	HOOC-MS	3-F	H	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-	2
1153	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1

1154	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1155	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1156	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1157	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1158	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1159	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1160	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1161	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1162	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1163	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1164	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1165	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1166	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1167	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1168	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1169	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1170	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1171	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1172	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1173	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1174	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1175	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1
1176	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	1

1177	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1178	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1179	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1180	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1181	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1182	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	0
1183	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1184	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1185	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1186	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1187	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1188	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₈ H ₁₄ N	H	H	2
1189	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1190	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1191	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1192	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1193	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1194	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1195	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1196	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1197	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1198	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1199	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1200	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0

1201	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1202	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1203	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1204	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1205	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1206	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1207	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1208	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1209	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1210	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1211	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1212	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1213	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1214	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1215	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1216	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1217	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1218	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1219	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1220	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1221	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1222	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1223	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0

1224	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1225	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1226	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1227	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1228	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1229	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1230	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	0
1231	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1232	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1233	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1234	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1235	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1236	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1237	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1238	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1239	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1240	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1241	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1242	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1243	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1244	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1245	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1246	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NO	H	H	1
1247	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0

1248	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1249	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1250	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1251	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1252	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1253	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1254	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1255	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1256	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1257	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1258	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1259	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1260	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1261	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1262	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1263	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1264	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1265	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1266	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1267	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1268	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1269	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1270	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1

1271	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1272	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1273	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1274	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1275	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1276	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1277	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1278	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1279	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1280	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1281	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1282	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1283	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1284	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1285	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1286	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1287	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1288	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1289	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1290	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1291	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1292	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1293	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1294	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1

1295	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1296	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1297	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1298	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1299	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1300	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1301	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1302	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1303	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1304	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1305	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1306	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1307	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1308	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1309	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1310	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1311	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1312	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1313	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1314	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1315	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1316	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1317	H	H	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1

1318	H	H	EtOOC-MS	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1319	H	H	EtOOC-MS	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1320	H	H	EtOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1321	H	H	EtOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1322	H	H	EtOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1323	H	H	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1324	H	H	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1325	H	H	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1326	H	H	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1327	H	H	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1328	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1329	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1330	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1331	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1332	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1333	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1334	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1335	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1336	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1337	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1338	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1339	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1340	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1341	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0

1342	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1343	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1344	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1345	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	0
1346	H	H	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1347	H	H	HOOC-MS	2-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1348	H	H	HOOC-MS	2-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1349	H	H	HOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1350	H	H	HOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1351	H	H	HOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1352	H	H	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1353	H	H	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1354	H	H	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1355	H	H	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1356	H	H	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1357	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1358	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1359	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1360	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1361	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1362	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₃ H ₄ NS	H	H	1
1363	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1364	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0

1365	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1366	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1367	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1368	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NC	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1369	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1370	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1371	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1372	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1373	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1374	H	H	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1375	H	H	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1376	H	H	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1377	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1378	H	H	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1379	H	H	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1380	H	H	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1381	H	H	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1382	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1383	H	H	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1384	H	H	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1385	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1386	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1387	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1388	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0

1389	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1390	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1391	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1392	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1393	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1394	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1395	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1396	H	H	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1397	H	H	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1398	H	H	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1399	H	H	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1400	H	H	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1401	H	H	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1402	H	H	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1403	H	H	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1404	H	H	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1405	H	H	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1406	H	H	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1407	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1408	H	F	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1409	H	F	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1410	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1411	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0

1412	H	F	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1413	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1414	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1415	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1416	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1417	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1418	H	F	H ₃ CSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1419	H	F	H ₃ CSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1420	H	F	H ₃ CSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1421	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1422	H	F	H ₃ CSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1423	H	F	H ₃ CSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1424	H	F	H ₃ CSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1425	H	F	H ₃ CSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1426	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1427	H	F	H ₃ CSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1428	H	F	H ₃ CSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1429	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1430	H	F	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1431	H	F	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1432	H	F	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1433	H	F	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1434	H	F	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1435	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0

1436	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1437	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1438	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1439	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1440	H	F	EtSO ₂	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1441	H	F	EtSO ₂	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1442	H	F	EtSO ₂	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1443	H	F	EtSO ₂	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1444	H	F	EtSO ₂	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1445	H	F	EtSO ₂	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1446	H	F	EtSO ₂	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1447	H	F	EtSO ₂	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1448	H	F	EtSO ₂	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1449	H	F	EtSO ₂	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1450	H	F	EtSO ₂	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1451	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1452	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1453	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1454	H	F	EtOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1455	H	F	EtOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1456	H	F	EtOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1457	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1458	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0

1459	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1460	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1461	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1462	H	F	EtOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1463	H	F	EtOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1464	H	F	EtOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1465	H	F	EtOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1466	H	F	EtOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1467	H	F	EtOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1468	H	F	EtOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1469	H	F	EtOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1470	H	F	EtOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1471	H	F	EtOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1472	H	F	EtOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1473	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1474	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1475	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1476	H	F	HOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1477	H	F	HOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1478	H	F	HOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1479	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1480	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1481	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1482	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0

1483	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	0
1484	H	F	HOOC-MS	H	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1485	H	F	HOOC-MS	2-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1486	H	F	HOOC-MS	2-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1487	H	F	HOOC-MS	2-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1488	H	F	HOOC-MS	2-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1489	H	F	HOOC-MS	2-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1490	H	F	HOOC-MS	3-F	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1491	H	F	HOOC-MS	3-Cl	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1492	H	F	HOOC-MS	3-CH ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1493	H	F	HOOC-MS	3-CF ₃	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1
1494	H	F	HOOC-MS	3-H ₂ NCO	H	C ₄ H ₆ N	H	H	1

Výhodné zlúčeniny z vyššie uvedených ilustratívnych zlúčenín sú zlúčeniny číslo 14 (príklad 27), 21 (príklad 41), 22 (príklad 47), 23 (príklad 49), 25 (príklad 53), 26 (príklad 55), 53 (príklad 65), 54 (príklad 67), 81 (príklad 59), 82 (príklad 61), 85 (príklad 45), 109 (príklad 77), 110 (príklad 79), 137 (príklad 71), 138 (príklad 73), 507 (príklad 6), 518 (príklad 28), 523 (príklad 38), 525 (príklad 42), 526 (príklad 48), 527 (príklad 50), 529 (príklad 54), 530 (príklad 56), 557 (príklad 66), 558 (príklad 68), 585 (príklad 60), 586 (príklad 62), 589 (príklad 46), 613 (príklad 78), 614 (príklad 80), 641 (príklad 72), 642 (príklad 74), 1027 (príklad 89), 1029 (príklad 94), 1081 (príklad 86) a 1099 (príklad 87),

a obzvlášť výhodné zlúčeniny zahŕňajú:

dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (ilustratívna zlúčenina číslo 14, príklad 27),

dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-formimidoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (ilustratívna zlúčenina číslo 22, príklad 47),

dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(1-iminopropyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (ilustratívna zlúčenina číslo 23, príklad 49),

dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-sulfamoyl-acetátu (ilustratívna zlúčenina číslo 25, príklad 53),

dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-metyl-fenyl]sulfamoyl-acetátu (ilustratívna zlúčenina číslo 53, príklad 65),

dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetyl-fenyl]-sulfamoylacetátu (ilustratívna zlúčenina číslo 109, príklad 77),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-izopropylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 507, príklad 6),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 518, príklad 28),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 523, príklad 38),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(indolizín-7-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 525, príklad 42),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-formimidoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 526, príklad 48),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(1-iminopropyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 527, príklad 50),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 529, príklad 54),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-metylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 557, príklad 66),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 585, príklad 60),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 589, príklad 46),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]-sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 613, príklad 78),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 641, príklad 72),

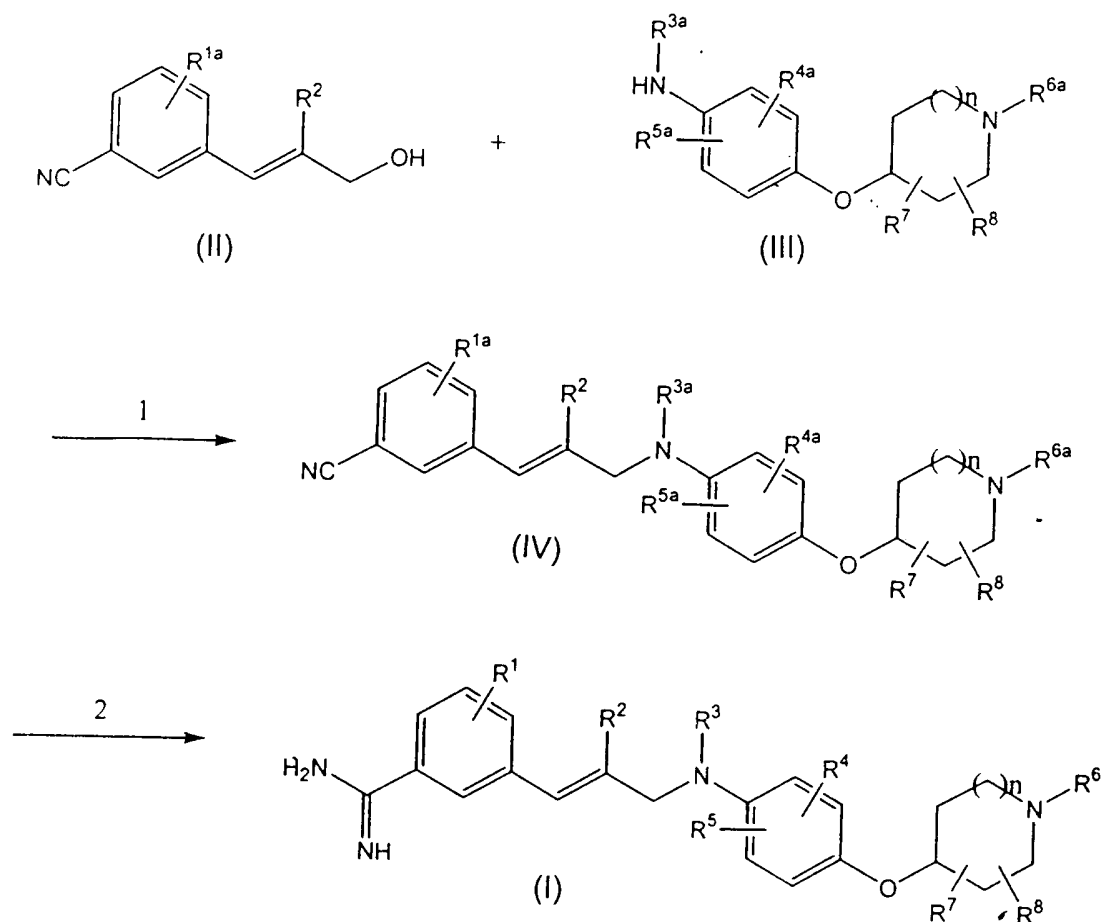
dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 1027, príklad 89),

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 1029, príklad 94) a

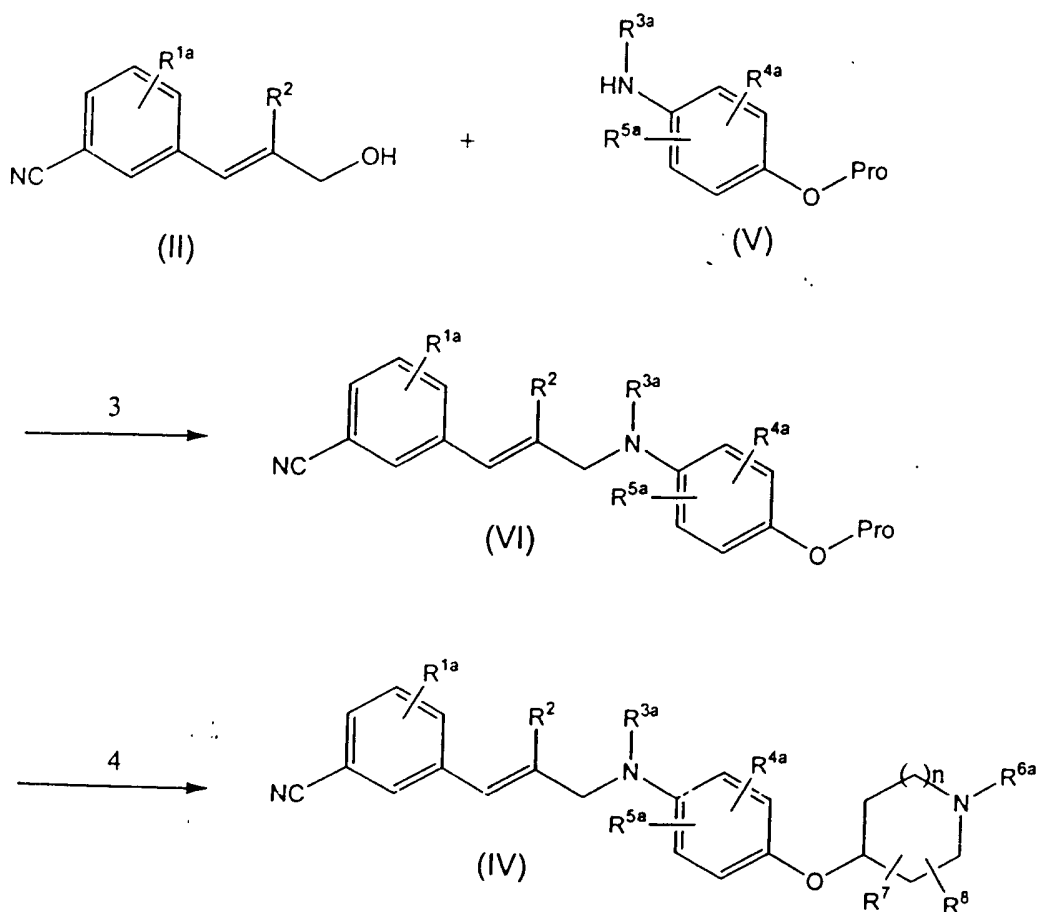
dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(*N*-etylformimidoyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny (ilustratívna zlúčenina číslo 1099, príklad 87).

Zlúčeninu všeobecného vzorca 1 podľa predkladaného vynálezu možno pripraviť nasledujúcimi spôsobmi.

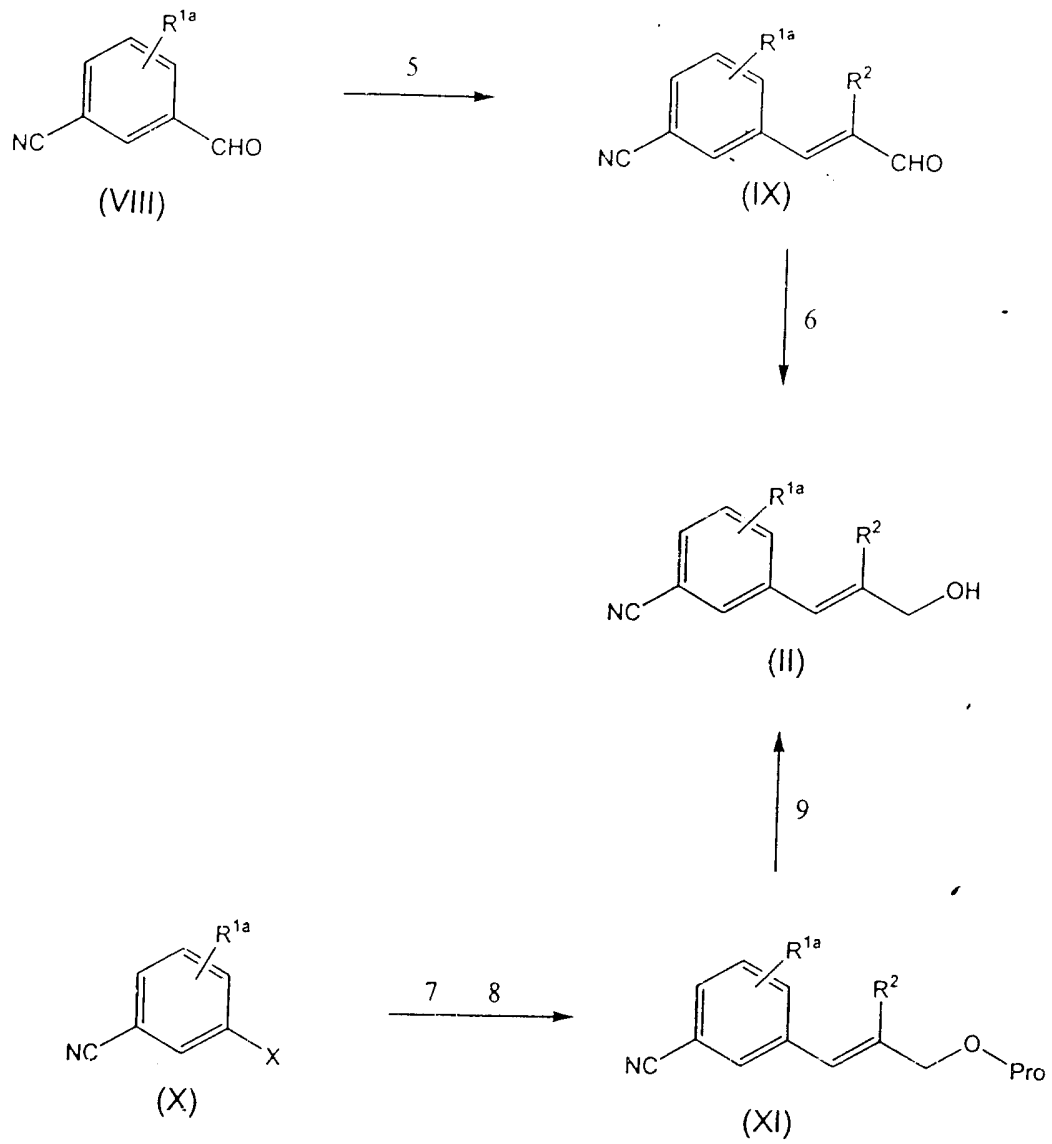
Spôsob A



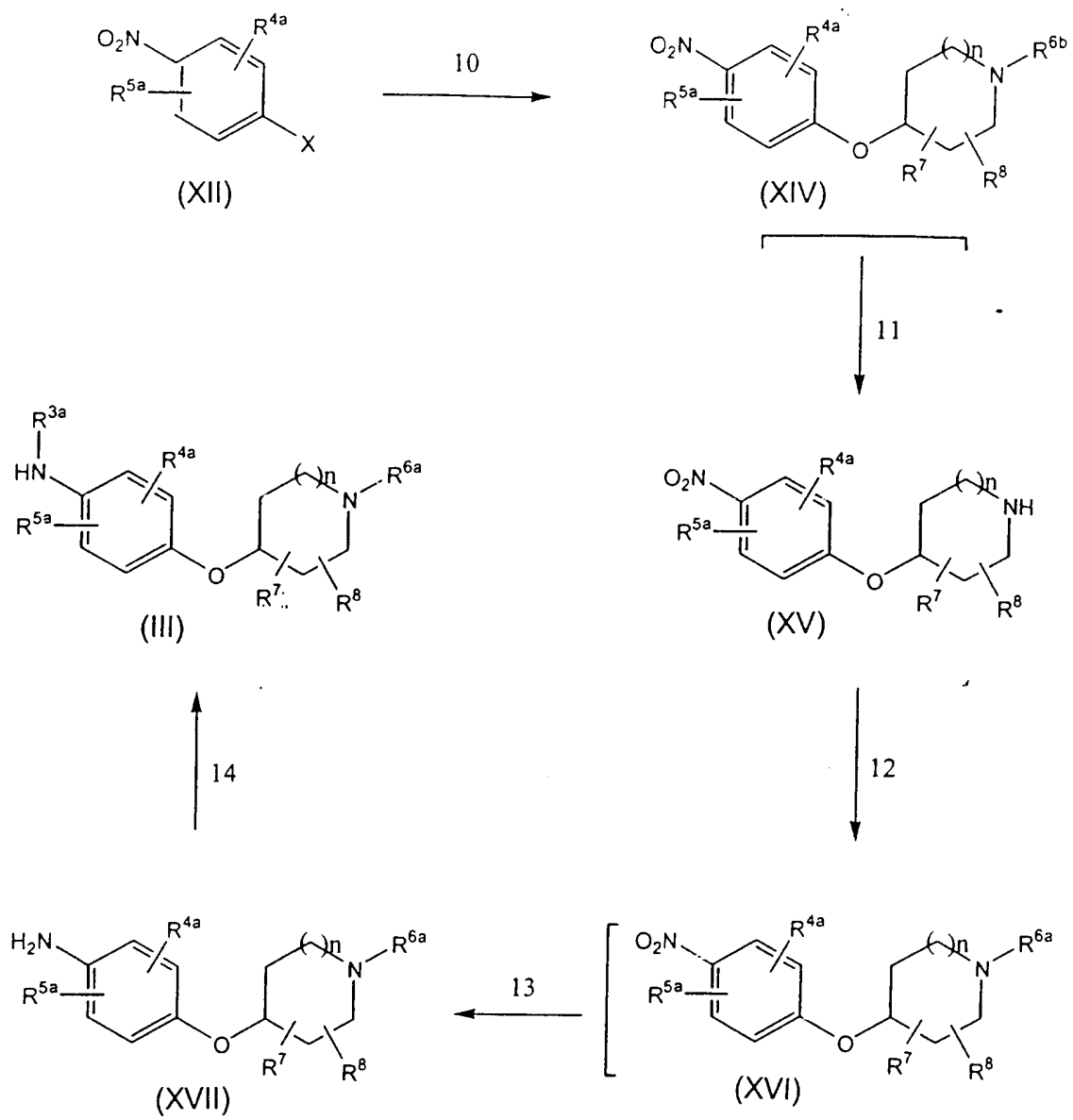
Spôsob B



Spôsob C



Spôsob D



Vo vyššie uvedených reakčných schémach sú R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7, R8 a n rovnako definované ako vyššie. R^{1a} znamená chránenú R¹ skupinu alebo skupinu nesúcu chránený substituent na R¹; R^{3a} znamená chránenú R³ skupinu alebo skupinu nesúcu chránený substituent na R³; R^{4a} znamená chránenú R⁴ skupinu alebo skupinu nesúcu chránený substituent na R⁴; R^{5a} znamená chránenú R⁵ skupinu alebo skupinu nesúcu chránený substituent na R⁵; a R^{6a} znamená chránenú R⁶ skupinu alebo skupinu nesúcu chránený substituent na R⁶. R^{6b} znamená R^{6a} alebo chránenú skupinu pre aminoskupinu. Pro znamená chrániacu skupinu pre hydroxylovú skupinu. X znamená atóm halogénu alebo hydroxylovú skupinu.

Spôsob A je postup na prípravu zlúčeniny obecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu.

Krok I

Tento krok je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca IV, ktorá sa uskutočňuje kondenzačnou reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II so zlúčeninou všeobecného vzorca III v prítomnosti fosfinovej zlúčeniny a azozlúčeniny v inertnom rozpúšťadle.

Pre rozpúšťadlo použité v kroku I neplatí žiadne zvláštne obmedzenie s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa alifatický uhl'ovodík ako je hexán, heptán, ligroin alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; alebo éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxyetán alebo di(etylénglykol)dimetyléter; výhodne halogenovaný uhl'ovodík (dichlórmetán) alebo éter (obzvlášť dietyléter alebo tetrahydrofurán).

Fosfinová zlúčenina použitá v kroku I zahŕňa napríklad tri-C₁-C₆ alkylfosfin ako je trimetylfosfin, trietylfosfin, tripropylfosfin, tributylfosfin, tripentylfosfin, trihexylfosfin alebo podobne; tri-C₆-C₁₀ arylfosfin ako je trifenyľfosfin, triindenylfosfin, trinaftylfosfin alebo podobne; alebo tri-C₆-C₁₀ arylfosfin, kde arylová skupina je výhodne substituovaná C₁-C₄ alkylovou skupinou ako je tolyldifenylfosfin, tritolylfosfin, trimesitylfosfin, tributylfenylfosfin, tri-6-etyl-2-naftylfosfin alebo podobne; výhodne tri-C₁-C₆ alkylfosfin (obzvlášť trimetylfosfin, trietylfosfin, tripropylfosfin alebo tributylfosfin) alebo tri-C₆-C₁₀ arylfosfin (obzvlášť trifenyľfosfin, triindenylfosfin alebo trinaftylfosfin) a výhodnejšie tributylfosfin alebo trifenyľfosfin.

Azozlúčenina použitá v kroku 1 zahŕňa napríklad azodikarbonyldipiperidín alebo di- C_1 - C_4 alkyl-azodikarboxylát ako je alebo dimetyl-azodikarboxylát, dibutyl-azodikarboxylát; diety-azodikarboxylát, dipropyl-azodikarboxylát výhodne azodikarbonyldipiperidín, dimetyl-azodikarboxylát alebo dietylazodikarboxylát.

Reakčná teplota v kroku 1 sa líši v závislosti na východných látkach a činidlách. Zvyčajne je v rozpätí -50°C až 100°C a výhodne 0°C až 60°C .

Reakčná doba v kroku 1 sa líši v závislosti na východných látkach, činidlách a na reakčnej teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 5 minút až 24 hodín a výhodne 10 minút až 6 hodín.

Po ukončení reakcie sa požadovaná zlúčenina z kroku 1 izoluje z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom. Pokiaľ sa napríklad v reakčnej zmesi vyskytuje nerozpustná látka, reakčná zmes sa sfiltruje a filtrát sa zahustí za vzniku zvyšku. Alebo sa po reakcii reakčná zmes zahustí, zvyšok sa potom rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo s vodou nemiešateľné ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne. Organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Produkt sa, pokiaľ je potrebné, ďalej čistí obvyklým spôsobom, ako je prekryštal'ovanie, prezrážanie, chromatografia alebo podobne.

Krok 2

Tento krok je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktorá sa uskutočňuje základnou reakciou (a), konverziou kyanoskupiny na amidinoskupinu a pokiaľ je to potrebné, odpovedajúcou kombináciou nasledujúcich výhodných reakcií:

reakcia (b): odstránenie chrániacej skupiny z chránenej aminoskupiny,

reakcia (c): zavedenie požadovaného substituentu na aminoskupinu,

reakcia (d): hydrolýza esteru, a

reakcia (e): odstránenie chrániacej skupiny z chránenej hydroxylovej skupiny.

Základná reakcia (a), čo je konverzia kyanoskupiny na amidinoskupinu, sa uskutočňuje obvyklým postupom známym odborníkom v odbore, napríklad

(1) reakciou východnej látky s alkoholom v prítomnosti kyseliny v prítomnosti alebo neprítomnosti inertného rozpúšťadla (výhodne v prítomnosti inertného rozpúšťadla), nasledovanou amonolýzou produktu (iminoéterová zlúčenina), alebo

(2) reakciou východzej látky s hydroxylamínom v prítomnosti alebo v neprítomnosti bázy v inertnom rozpúšťadle, nasledovanou hydrolýzou produktu (amidoximová zlúčenina).

Reakcia (a)(1) je dvojkroková reakcia a prvý krok je reakcia nitrilovej skupiny s alkoholom v prítomnosti kyseliny za vzniku imino-éterovej zlúčeniny.

Rozpúšťadlo použité v prvom kroku reakcie (a)(1) nie je nijak zvlášť limitované, s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlórétán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo di(etylénglykol)dimetyléter; ketón ako je acetón alebo metyl(etyl)ketón; ester ako je metylacetát alebo etylacetát; nitrozlúčeninu ako je nitrometán; amid ako je formamid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid alebo *N*-metyl-2-pyrolidinón; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid alebo sulfolán; alebo ich zmes; výhodne aromatický uhl'ovodík (obzvlášť benzén) alebo halogenovaný uhl'ovodík (obzvlášť dichlórmetán) a výhodnejšie halogenovaný uhl'ovodík (obzvlášť dichlórmetán).

Reakciu možno ďalej uskutočňovať v nadbytku alkoholu ako rozpúšťadle a činidle (napríklad metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol alebo izobutanol; výhodne metanol alebo etanol) a reakcia sa zvyčajne uskutočňuje v alkohole s výhradou, že alkohol nie je na prekážku.

Kyselina použitá v prvom kroku reakcie (a)(1) zahŕňa napríklad minerálnu kyselinu, ako je chlorovodík, kyselina chlórrovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina dusičná, kyselina chloristá, kyselina sírová alebo kyselina fosforečná; sulfónovú kyselinu ako je metánsulfónová kyselina, trifluórmotánsulfónová kyselina, etánsulfónová kyselina, benzénsulfónová kyselina alebo *p*-toluénsulfónová kyselina; alebo Lewisovskú kyselinu ako je bór-trifluórid, chlorid hlinitý, chlorid železitý, chlorid zinočnatý alebo chlorid meďnatý; výhodná je minerálna kyselina alebo Lewisovská kyselina; a výhodnejší chlórrovodík.

Reakčná teplota v prvom kroku reakcie (a)(1) sa líši v závislosti na východzích látkach a činidlách. Zvyčajne je v rozpätí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a výhodne medzi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakčná doba v prvom kroku reakcie (a)(1) sa líši v závislosti na východných látkach, činidlách a na reakčnej teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 10 minút až 48 hodín a výhodne 1 hodina až 15 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina v prvom kroku reakcie (a)(1) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom (napríklad zahustením reakčnej zmesi). Produkt reakcie (a)(1) možno bez ďalšej izolácie a čistenia použiť v nasledujúcej reakcii.

Druhý krok reakcie (a)(1) je amonolytická reakcia iminoéterovej zlúčeniny získanej v prvom kroku, táto reakcia sa zvyčajne uskutočňuje v prítomnosti amónnych iónov v inertnom rozpúšťadle.

Rozpúšťadlo použité v druhom kroku reakcie (a)(1) nie je nijak zvlášť limitované, s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol alebo izobutanol; vodu; alebo zmes alkoholu a vody. Výhodné rozpúšťadlá sú metanol, etanol, voda, vodný metanol alebo vodný etanol, a obzvlášť výhodné rozpúšťadlo je vodný metanol alebo vodný etanol.

Zdroj amónnych iónov v druhom kroku reakcie (a)(1) zahŕňa napríklad vodný roztok amoniaku, chlorid amónny, uhličitan amónny alebo ich zmes, výhodne chlorid amónny.

pH v druhom kroku reakcie (a)(1) je v rozmedzí medzi neutrálnym a slabo bázičným. Ph je výhodne upravené na hodnotu 7 až 9 s použitím vodného roztoku amoniaku a chlór vodíkovej kyseliny.

Reakčná teplota v druhom kroku reakcie (a)(1) sa líši v závislosti na východných látkach a činidlách. Zvyčajne je v rozmedzí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a výhodne medzi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakčná doba druhého kroku reakcie (a)(1) sa líši v závislosti na východných látkach, činidlách a na reakčnej teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 10 minút až 48 hodín a výhodne 1 hodina až 15 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina v druhom kroku reakcie (a)(1) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes zahustí za vzniku požadovanej zlúčeniny alebo sa reakčná zmes rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne; organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to potrebné,

produkt sa ďalej čistí obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prezrážanie, chromatografia alebo podobne.

Reakcia (a)(2) je dvojkroková reakcia a prvý krok reakcie je reakcia nitrilovej skupiny s hydroxylamínom v inertnom rozpúšťadle, pokiaľ je to potrebné v prítomnosti bázy, za vzniku amidoxímovej zlúčeniny. Rozpúšťadlo použité v druhom kroku reakcie (a)(2) nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétan, chloroform, tetrachlórmétan, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxyetán alebo di(etylénglykol)dimetyléter; a ketón ako je acetón alebo metyl(etyl)ketón; nitrozlúčeninu ako je nitrométan; nitril ako je acetónitril alebo izobutyronitril; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol alebo izobutanol; amid ako je formamid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid alebo *N*-metyl-2-pyrrolidinón; sulfoxid ako je dimetyl-sulfoxid alebo sulfolán; alebo vodu; výhodne alkohol (obzvlášť metanol alebo etanol).

Zdroj hydroxylamínu použitý v prvom kroku reakcie (a)(2) zahŕňa vodný alebo organický roztok hydroxylamínu, alebo kyselú adičnú soľ hydroxylamínu. Báza použitá v prvom kroku reakcie (a)(2) nie je nijak zvlášť limitovaná s výhradou, že pokiaľ sa použije kyselá adičná soľ hydroxylamínu, báza ju môže neutralizovať (pokiaľ sa použije roztok hydroxylamínu, báza sa nie vždy používa), a zahŕňa napríklad uhličitan alkalického kovu ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo uhličitan lítny; hydrogénuhličitan alkalického kovu ako je hydrogénuhličitan sodný, hydrogénuhličitan draselný alebo hydrogénuhličitan lítny; octan alkalického kovu ako je octan sodný; hydroxid alkalického kovu ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid lítny; alkoxid alkalického kovu ako je metoxid sodný, etoxid sodný, *terc*-butoxid draselný alebo metoxid lítny; alebo organické bázy ako je trietylamin, tributylamin, diizopropyletylamin, *N*-metylmorfolín, pyridín, 4-(*N,N*-dimetylamín)pyridín, *N,N*-dimetylanilín, *N,N*-dietylanilín, 1,5-diazabicyklo-[4.3.0]non-5-en, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO) alebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec- 7-en (DBU); výhodne uhličitan alkalického kovu (obzvlášť uhličitan sodný) alebo alkoxid alkalického kovu (obzvlášť *terc*-butoxid draselný).

Reakčná teplota v prvom kroku reakcie (a)(2) sa líši v závislosti na povahe východziech látok a činidiel. Zvyčajne sa pohybuje v rozmedzí 0 °C a 150 °C, a výhodne je medzi 50 °C a 100 °C.

Reakčná doba v prvom kroku reakcia (a)(2) sa líši v závislosti na povahe východziech látok, činidiel a na reakčnej teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 1 hodiny až 24 hodín, a výhodne 5 až 12 hodín.

Po ukončení reakcie sa požadovaná zlúčenina z prvého kroku reakcie (a)(2) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom (napríklad zahustením reakčnej zmesi). Produkt možno použiť v ďalšej reakcii bez izolácie a čistenia.

Druhý krok reakcie (a)(2) je hydrogénolýza amidoximové zlúčeniny získanej v prvom kroku reakcie (a)(2).

Pred hydrogénolýzou sa hydroxylová skupina modifikuje prídavkom odstrániteľnej skupiny, čo je zvyčajne acetylová skupina, a acetylácia sa uskutočňuje s použitím acetanhydridu v kyseline octovej, pokiaľ je to nutné, v rozpúšťadle.

Rozpúšťadlo používané pri acetylácii nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a rozpúšťa určitou mierou východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroin alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chlórform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxyetán alebo di(etylénglykol)dimetyléter; ketón ako je acetón alebo metyl(etyl)ketón; nitrozlúčeninu ako je nitrometán; alebo nitril ako je acetónitril alebo izobutyronitril; výhodne halogénovaný uhl'ovodík (obzvlášť dichlórmétán) alebo éter (obzvlášť tetrahydrofurán).

Reakčná teplota acetylácie sa líši v závislosti na povahe východziech látok a činidiel, zvyčajne sa pohybuje medzi 0 °C a 150 °C, a výhodne je medzi 10 °C a 50 °C.

Reakčná doba acetylácie sa líši v závislosti na povahe východziech látok, činidiel a na reakčnej teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 1 až 24 hodín a výhodne 5 až 12 hodín.

Po ukončení reakcie sa požadovaná acetylovaná zlúčenina izoluje z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom (napríklad zahustením reakčnej zmesi). Produkt možno použiť v ďalšej reakcii bez ďalšej izolácie a čistenia.

Hydrogénolýza amidoximové zlúčeniny (deacetoxylácia acetylovanej hydroxylovej skupiny) sa zvyčajne uskutočňuje v rovnakom rozpúšťadle ako prvý krok reakcie (a)(2)(acetylácie). Pokiaľ je to však nutné, rozpúšťadlo z prvého kroku reakcie (a)(2)(acetylácie) sa odparí, zvyšok sa rozpustí v inom rozpúšťadle a potom sa uskutočňuje hydrogénolýza (deacetoxylácia).

Rozpúšťadlo pre hydrogénolýzu nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a rozpúšťa určitou mierou východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhlíkovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhlíkovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhlíkovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo di(etylénglykol)-dimetyléter; ketón ako je acetón alebo metyl(etyl)ketón; nitrozlučeninu ako je nitrométán; nitril ako je acetónitril alebo izobutyronitril; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol alebo izobutanol; amid ako je formamid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid alebo *N*-metyl-2-pyrrolidinón; sulfoxid ako je dimetyl-sulfoxid; alebo sulfolán; karboxylovú kyselinu ako je kyselina mravčia alebo kyselina octová; vodu; alebo ich zmes; výhodne alkohol (obzvlášť metanol alebo etanol), kyselinu octovú alebo ich zmes.

Katalyzátor používaný pri katalytickej redukcii nie je nijak zvlášť limitovaný s výhradou, že sa zvyčajne používa pri katalytických redukciiach. Takýto katalyzátor zahŕňa napríklad paládiovú čerň, paládium na uhlie, hydroxid paladnatý, hydroxid paladnatý na uhlie, Raneyov nikel, ródium-alumínium-oxid, paládium-bárium-sulfát, oxid platiny alebo platinovú čerň; výhodne paládium na uhlie.

Reakčná teplota v druhom kroku reakcie (a)(2) sa líši v závislosti na povahe východziech látok a činidiel. Zvyčajne sa pohybuje medzi -10 °C a 100 °C a výhodne je medzi 0 °C a 80 °C.

Reakčná doba v druhom kroku reakcie (a)(2) sa líši v závislosti na povahe východziech látok, činidiel, a na reakčnej teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 1 až 24 hodín, a výhodne 5 až 12 hodín.

Po ukončení reakcie sa požadovaná zlúčenina z druhého kroku reakcie (a)(2) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom. Napríklad sa reakčná zmes na odstránenie katalyzátora sfiltruje, filtrát sa zahustí za vzniku požadovanej zlúčeniny, alebo sa filtrát rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo s vodou nemiešateľné ako je benzén, éter, etylacetát alebo podobne, organická vrstva

sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Takto získaný produkt, pokiaľ je to nutné, sa ďalej čistí obvyklým spôsobom ako je prekryštal'ovanie, prezrážanie, chromatografia alebo podobne.

"Odstránenie chrániacej skupiny z chránenej aminoskupiny" sa ako výhodná reakcia (b) kroku 2 uskutočňuje nasledujúcim postupom odborníkom v odbore známym.

Pokiaľ je amíno-chrániaca skupina formylová, acetylová, benzoylová, metaoxykarbonylová, etaoxykarbonylová, *terc*-butoxykarbonylová, 2-trimetylsilyletoxykarbonylová, 2-bróm-*terc*-butoxykarbonylová, 2,2-dibrom-*terc*butoxykarbonylová, vinyloxykarbonylová, benzyloxykarbonylová, (1-fenyl)benzyloxykarbonylová, 9-antrylmetyloxykarbonylová, *p*metoxybenzyloxykarbonylová alebo *p*-nitrobenzyloxykarbonylová skupina, odstránenie chrániacej skupiny sa uskutočňuje reakciou takto chránenej zlúčeniny s kyselinou v inertnom rozpúšťadle alebo vo vodnom rozpúšťadle. Pri tejto reakcii sa požadovaný produkt získa ako kyselá adičná soľ.

Kyselina použitá v tomto postupe zahŕňa napríklad kyselinu chlór vodíkovú, kyselinu sírovú, kyselinu fosforečnú, kyselinu bróm vodíkovú alebo trifluóroctovú kyselinu; výhodne kyselinu chlór vodíkovú, kyselinu sírovú, kyselinu bróm vodíkovú alebo trifluóroctovú kyselinu.

Rozpúšťadlo použité pri tomto odstránení chrániacej skupiny nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a rozpúšťa určitou mierou východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmetán, chloroform, tetrachlórmetán, dichlórétán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxyetán alebo di(etylénglykol)dimetyléter; ester ako je metyl-acetát alebo etyl-acetát; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol alebo butanol; amid ako je fonnamid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid alebo hexametylfosfortriamid; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid; alebo sulfolán; alifatickú kyselinu ako je kyselina mravčia alebo kyselina octová; vodu; alebo ich zmes; výhodne halogénovaný uhl'ovodík, éter, alkohol, alifatickú kyselinu alebo ich zmes; a výhodnejšie halogenovaný uhl'ovodík (obzvlášť dichlórmetán), éter (obzvlášť tetrahydrofurán alebo dioxán), alifatickú kyselinu (obzvlášť kyselinu octovú), alkohol (obzvlášť metanol alebo etanol), vodu alebo ich zmes.

Reakčná teplota pri odstránení chrániacej skupiny sa líši v závislosti na povahe východziech látok, rozpúšťadla a kyseliny. Zvyčajne sa pohybuje v rozmedzí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, a výhodne je medzi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakčná doba odstránenia chrániacej skupiny sa líši v závislosti na povahe východziech látok, rozpúšťadla a kyseliny. Zvyčajne je v rozmedzí 5 minút až 48 hodín, a výhodne 10 minút až 15 hodín.

Po ukončení reakcie sa požadovaná zlúčenina z kroku (b)(2) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom. Napríklad sa reakčná zmes sfiltruje za vzniku požadovanej zlúčeniny vo forme zrazeniny, pokiaľ je to nutné, reakčná zmes sa neutralizuje a neutralizovaná zmes sa zahustí dosucha za vzniku požadovanej zlúčeniny; alebo sa do reakčnej zmesi pridá voda, pokiaľ je to nutné, vodná zmes sa neutralizuje, vodná alebo neutralizovaná zmes sa extrahuje do rozpúšťadla nemiešateľného s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne, a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Takto získaný produkt, pokiaľ je to nutné, sa ďalej čistí obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prezrážanie, chromatografia alebo podobne.

Pokiaľ je amino-chrániaca skupina alkanoylová, arylkarbonylová, aralkylová alebo alkoxykarbonylová, alkenyloxykarbonylová, aryldikarbonylová, aralkyloxykarbonylová skupina, odstránenie chrániacej skupiny sa uskutočňuje reakciou takto chránenej zlúčeniny s bázou v inertnom rozpúšťadle alebo vo vodnom rozpúšťadle.

Báza použitá v tomto kroku zahŕňa napríklad uhličitan alkalického kovu ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo uhličitan lítny; hydrogénuhličitan alkalického kovu ako je hydrogénuhličitan sodný, hydrogénuhličitan draselný alebo hydrogénuhličitan lítny; hydrid alkalického kovu ako hydrid lítny, hydrid sodný alebo hydrid draselný; hydroxid alkalického kovu ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid lítny; alkoxid alkalického kovu ako je metoxid sodný, etoxid sodný, *tert*-butoxid draselný alebo metoxid lítny; merkaptan alkalického kovu ako je metylmerkaptan sodný alebo etylmerkaptan sodný; alebo organickú bázu ako je hydrazín, metylamín, dimetylamín, etylamín, trietylamín, tributylamín, diizopropyletylamín, *N,N*-dimetylanilín, *N*-metylmorfolín, pyridín, 4-(*N,N*-dimetylamino)pyridín, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, *N,N*-dietylanilín, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO) alebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU); výhodne uhličitan alkalického kovu (obzvlášť uhličitan sodný alebo uhličitan draselný), hydroxid alkalického kovu (obzvlášť hydroxid sodný

alebo hydroxid draselný), alkoxid alkalického kovu (obzvlášť metoxid sodný, etoxid sodný alebo *tert*-butoxid draselný) alebo organickú bázu (obzvlášť hydrazín alebo metylamín).

Rozpúšťadlo použité na odstránenie chrániacej skupiny nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a rozpúšťa určitou mierou východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, heptán, ligroin alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chlórform, tetrachlórmétán, dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo di(etylénglykol)dimetyléter; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2- -propanol alebo butanol; amid ako je formamid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid alebo hexametylfosfortriamid; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid; alebo sulfolan; vodu; alebo zmes vody a vyššie uvedeného organického rozpúšťadla; výhodne halogénovaný uhl'ovodík, éter, alkohol, alebo zmes vody a vyššie uvedeného organického rozpúšťadla; a výhodnejšie éter (obzvlášť tetrahydrofurán alebo dioxán), alkohol (obzvlášť metanol alebo etanol) alebo zmes vody a vyššie uvedeného organického rozpúšťadla.

Reakčná teplota na odstránenie chrániacej skupiny sa líši v závislosti na povahe východziech látok, báze a rozpúšťadla. Zvyčajne sa pohybuje medzi $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$, a výhodne je $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $10\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakčná doba na odstránenie chrániacej skupiny sa líši v závislosti na povahe východziech látok, rozpúšťadla a bázy. Zvyčajne je v rozmedzí 5 minút až 20 hodín, a výhodne 10 minút až 3 hodiny.

Po ukončení reakcie sa požadovaná zlúčenina po odstránení chrániacej skupiny izoluje z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom. Napríklad sa z reakčnej zmesi sfiltruje zrazenina za vzniku požadovanej zlúčeniny, pokiaľ je to nutné, reakčná zmes sa neutralizuje kyselinou, neutralizovaná zmes sa zahustí za vzniku požadovanej zlúčeniny; do reakčnej zmesi sa pridá voda, pH zmesi sa upraví za vzniku požadovanej zlúčeniny ako zrazeniny; alebo sa vodná zmes s upraveným pH extrahuje do rozpúšťadla nemiešateľného s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne, a potom sa organická vrstva zahustí za vzniku požadovanej zlúčeniny. Takto získaný produkt, pokiaľ je to nutné, sa ďalej čistí obvyklým spôsobom ako je prekryštal'ovanie, prezrážanie, chromatografia alebo podobne.

Pokiaľ je amino-chrániaca skupina *tert*-butoxykarbonylová skupina, odstránenie chrániacej skupiny sa uskutočňuje reakciou chránenej zlúčeniny so silylovou zlúčeninou alebo Lewisovskou kyselinou v inertnom rozpúšťadle.

Silylová zlúčenina používaná v tejto reakcii zahŕňa napríklad trimetylsilylchlorid, trimetylsilyl-jodid alebo trimetylsilyl-trifluórmétánsulfonát. Lewisovská kyselina používaná v tejto reakcii zahŕňa napríklad chlorid hlinitý alebo podobne.

Rozpúšťadlo použité na odstránenie chrániacej skupiny nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a rozpúšťa určitou mierou východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chlórform alebo tetrachlórmétán; éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán; alebo nitril ako je acetónitril; výhodne halogénovaný uhl'ovodík (obzvlášť dichlórmétán alebo chlórform) alebo nitril (obzvlášť acetónitril).

Reakčná teplota na odstránenie chrániacej skupiny sa líši v závislosti na povahe východziech látok, činidiel a rozpúšťadla. Zvyčajne sa pohybuje v rozmedzí -20 °C a 100 °C, a výhodne je 0 °C až 50 °C.

Reakčná doba na odstránenie chrániacej skupiny sa líši v závislosti na povahe východziech látok, činidiel a rozpúšťadla. Zvyčajne je v rozmedzí 10 minút až 10 hodín, a výhodne 30 minút až 3 hodiny.

Po ukončení reakcie sa požadovaná odchránená zlúčenina izoluje z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom. Napríklad sa reakčná zmes zahusťuje, ku zvyšku sa pridá voda, vodná zmes sa alkalizuje a následne sfiltruje za vzniku požadovaného produktu; alebo sa vodná zmes extrahuje do rozpúšťadla nemiešateľného s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne, a zahusťuje za vzniku požadovaného produktu. Takto získaný produkt, pokiaľ je to nutné, možno ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštal'ovanie, prezrážanie, chromatografia alebo podobne.

Pokiaľ je amino-chrániaca skupina alyloxykarbonylová skupina, chrániacu skupinu možno odstrániť rovnakým spôsobom ako aralkylovú skupinu, napríklad katalytickou redukciou, to znamená, reakciou takto chránenej zlúčeniny s paládiom a trifénylfosfínom alebo tetrakarbonyl-niklom.

Pokiaľ je amino-chrániaca skupina aralkylová skupina alebo C₇-C₁₁ aralkyloxykarbonylová skupina, chrániacu skupinu možno zvyčajne odstrániť reakciou takto

chránenej zlúčeniny s redukčným činidlom (výhodne katalytickou redukciou v prítomnosti katalyzátora) alebo reakciou s oxidačným činidlom v inertnom rozpúšťadle.

Rozpúšťadlo používané pri katalytickej redukcii nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo priebeh reakcie. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán alebo cyklohexán; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán; ester ako je etyl-acetát alebo propyl-acetát; alkohol ako je metanol, etanol alebo 2-propanol; alifatickú kyselinu ako je kyselina mravčia alebo kyselina octová; alebo zmes vody a vyššie popísaného rozpúšťadla; výhodne alifatický uhl'ovodík, aromatický uhl'ovodík, éter, ester, alkohol, alifatickú kyselinu alebo zmes vody a vyššie popísaného rozpúšťadla; a výhodnejšie alkohol (obzvlášť metanol alebo etanol), alifatickú kyselinu (obzvlášť kyselina mravčia alebo kyselina octová) alebo zmes vody a vyššie popísaného rozpúšťadla.

Katalyzátor používaný pri katalytickej redukcii nie je nijak zvlášť limitovaný s výhradou, že sa zvyčajne používa pri katalytickej redukcii. Takýto katalyzátor zahŕňa napríklad paládium na uhlie, Raneyov nikel, ródium-alumínium-oxid alebo paládiumbárium-sulfát; výhodnejšie paládium na uhlie alebo Raneyov nikel.

Tlak používaný pri katalytickej redukcii nie je nijak zvlášť limitovaný. Tlak sa zvyčajne pohybuje v rozmedzí 101,325 až 1013,25 kPa (1 až 10 atmosfér); výhodne 101,325 kPa (1 atmosféra).

Reakčná teplota pri katalytickej redukcii sa líši v závislosti na povahe východziej látok, rozpúšťadla a redukčného činidla a podobne, a zvyčajne sa pohybuje v rozmedzí 0°C až 100 °C, a výhodne medzi 10 °C až 50 °C.

Reakčná doba na katalytickú redukciu sa líši v závislosti na povahe východziej látok, rozpúšťadla, redukčného činidla, na reakčnej teplote a podobne a zvyčajne sa pohybuje v rozmedzí 15 minút až 24 hodín a výhodne 30 minút až 12 hodín.

Po ukončení katalytickej redukcie sa požadovaná zlúčenina izoluje z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom. Reakčná zmes sa napríklad sfiltruje na odstránenie katalyzátora, filtrát sa zahustí za vzniku požadovanej zlúčeniny; do reakčnej zmesi sa pridá voda, vodná zmes sa alkalizuje a zalkalizovaná zmes sa sfiltruje za vzniku požadovanej zlúčeniny ako zrazeniny; alebo sa výsledná zmes extrahuje do rozpúšťadla nemiešateľného s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom

horečnatým alebo podobne, a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Takto získaný produkt, pokiaľ je to nutné, možno ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prežrážanie, chromatografia alebo podobne.

Rozpúšťadlo použité pri oxidačnom odstránení chrániacej skupiny nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo priebeh reakcie. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad ketón ako je acetón; halogénovaný uhlíkovodík ako je dichlórmetán, chlórform alebo tetrachlórmetán; nitril ako je acetónitril; éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán; amid ako je *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, hexametylfosfortriamid; sulfoxid ako je dimetyl-sulfoxid; alebo zmes vody a vyššie popísaného organického rozpúšťadla; výhodne ketón, halogénovaný uhlíkovodík, nitril, éter, amid, sulfoxid alebo zmes vody a vyššie popísaného organického rozpúšťadla; a výhodnejšie ketón (obzvlášť acetón), halogénovaný uhlíkovodík (obzvlášť dichlórmetán), nitril (obzvlášť acetónitril), amid (obzvlášť hexametylfosfortriamid), sulfoxid (obzvlášť dimetyl-sulfoxid) alebo zmes vody a vyššie popísaného organického rozpúšťadla.

Oxidačné činidlo používané pri odstraňovaní chrániacej skupiny zahŕňa napríklad peroxosíran draselný, peroxosíran sodný, dusičnan ceričito-amónny (CAN) alebo 2,3-dichlór-5,6-dikyan-*p*-benzochinón (DDQ); výhodne CAN alebo DDQ.

Reakčná teplota pri oxidačnom odstránení chrániacej skupiny sa líši v závislosti na povahe výchozej látky, rozpúšťadla a oxidačného činidla. Zvyčajne sa pohybuje v rozmedzí 0 °C až 150 °C a výhodne je 10 °C až 50 °C.

Reakčná doba pri oxidačnom odstránení chrániacej skupiny sa líši v závislosti na povahe východzej látky, rozpúšťadla a oxidačného činidla. Zvyčajne je v rozmedzí 15 minút až 24 hodín, a výhodne 30 minút až 12 hodín.

Po ukončení reakcie sa požadovaná zlúčenina po oxidačnom odstránení chrániacej skupiny izoluje z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom. Napríklad sa reakčná zmes kvôli odstráneniu oxidačného činidla sfiltruje, filtrát sa zahustí za vzniku požadovaného produktu, do reakčnej zmesi sa pridá voda, vodná zmes sa alkalizuje a zalkalizovaná zmes sa sfiltruje za vzniku požadovanej zlúčeniny ako zrazeniny; alebo sa výsledná zmes extrahuje do rozpúšťadla nemiešateľného s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne, a zahustí za vzniku

požadovaného produktu. Takto získaný produkt, pokiaľ je to nevyhnutné, je možné ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prežrážanie, chromatografia alebo podobne.

Výhodná reakcia (c) je postup na "zavedenie požadovaného substituenta na aminoskupinu", ktorý spočíva v reakcii východzej látky s činidlom vzorca R^6-Xa (kde Xa je atóm halogénu (obzvlášť atóm fluóru alebo chlóru) alebo alkoxyskupina (obzvlášť metoxy alebo etoxy skupina) v inertnom rozpúšťadle v prítomnosti alebo v neprítomnosti bázy.

Rozpúšťadlo použité v reakcii (c) nie je nijako zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroin alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogenovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxyetán alebo di(etylenglykol)-dimetyléter a ketón ako je acetón alebo metyl(etyl)ketón; nitrozlúčeninu ako je nitrométán; nitril ako je acetónitril alebo izobutyronitril; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol alebo izobutanol; amid ako je formamid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid alebo *N*-metyl-2-pyrrolidinón; alebo sulfoxid ako je dimetyl-sulfoxid alebo sulfolán; výhodne alkohol (obzvlášť etanol).

Báza použitá pri reakcii (c) zahŕňa napríklad uhličitan alkalického kovu ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo uhličitan lítny; hydrogénuhličitan alkalického kovu ako je hydrogénuhličitan sodný, hydrogénuhličitan draselný alebo hydrogénuhličitan lítny; hydroxid alkalického kovu ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid lítny; alebo organickú bázu ako je trietylamín, tributylamín, diizopropyletylamín, *N*-metylmorfolín, pyridín, 4-(*N,N*-dimetyl-amino)pyridín, *N,N*-dimetylanilín, *N,N*-dietylanilín, 1,5-diazabicyklo-[4.3.0]non-5-én, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO) alebo 1,8-diaza-bicyklo[5.4.0]undec-7-én (DBU), výhodne uhličitan alkalického kovu (obzvlášť uhličitan sodný alebo uhličitan draselný) alebo organickú bázu (obzvlášť trietylamín).

Reakčná teplota reakcia (c) sa líši v závislosti na východzích látkach, činidlách a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$, a výhodne medzi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakčná doba reakcia (c) sa líši v závislosti na východzích látkach, činidlách a na reakčnej teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 1 hodina až 48 hodín a výhodne 5 hodín až 15 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina reakcie (c) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes zahustí za vzniku požadovanej zlúčeniny alebo sa reakčná zmes rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne, a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prezrážanie, chromatografia alebo podobne.

Výhodná reakcia (d) je postup na "hydrolýzu esteru", ktorý spočíva v hydrolýze východzej látky pôsobením kyseliny alebo báze v prítomnosti alebo v neprítomnosti rozpúšťadla obvyklým postupom odborníkom v odbore známym, výhodne hydrolýzou danej zlúčeniny pôsobením kyseliny.

Rozpúšťadlo použité v reakcii (d) nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol alebo izobutanol; alebo zmes vody a vyššie uvedeného alkoholu; výhodne vodný metanol alebo vodný etanol.

Kyselina použitá pri reakcii (d) zahŕňa napríklad minerálnu kyselinu ako je kyselina chlór vodíková, kyselina bróm vodíková, kyselina jódo vodíková, kyselina dusičná, kyselina chloristá, kyselina sírová alebo kyselina fosforečná; sulfónová kyselinu ako je metánsulfónová kyselina, trifluórmotánsulfónová kyselina, etánsulfónová kyselina, benzénsulfónová kyselina alebo p-toluénsulfónová kyselina; alebo karboxylová kyselinu ako je kyselina fumarová, kyselina jantárová, kyselina citrónová, kyselina vínna, kyselina šťaveľová, kyselina maleínová alebo podobne; výhodne minerálnu kyselinu (obzvlášť chlór vodíkovú kyselinu).

Báza použitá pri reakcii (d) zahŕňa napríklad uhličitan alkalického kovu ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo uhličitan lítny; hydrogénuhličitan alkalického kovu ako je hydrogénuhličitan sodný, hydrogénuhličitan draselný alebo hydrogénuhličitan lítny; hydroxid alkalického kovu ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid lítny; výhodne hydroxid sodný.

Reakčná teplota reakcie (d) sa líši v závislosti na východných látkach, činidlách a podobne. Pri použití kyseliny je zvyčajne v rozmedzí 0°C až 150 °C, a výhodne medzi 50 °C a 100 °C. Pri použití báze je zvyčajne v rozmedzí -10 °C až 50 °C a výhodne medzi - 5°C a 10°C.

Reakčná doba reakcie (d) sa líši v závislosti na východných látkach, činidlách a na teplote. Pri použití kyseliny je zvyčajne v rozmedzí 30 minút až 48 hodín a výhodne 3 hodiny až 10 hodín. Pri použití bázy je zvyčajne v rozmedzí 5 minút až 10 hodín a výhodne 10 minút až 3 hodiny.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina reakcie (d) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes zahustí za vzniku požadovanej zlúčeniny; alebo sa reakčná zmes okyslí použitím kyseliny (napríklad chlór vodíkovej kyseliny) a okyslená zmes sa sfiltruje za vzniku požadovaného produktu ako zrazeniny; alebo sa okyslená zmes rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Naviac môže byť vodnou reakčnou zmesou prebublávaný oxid uhličitý alebo sa do vodnej reakčnej zmesi pridáva uhličitan sodný alebo uhličitan draselný za vzniku požadovanej zlúčeniny ve forme uhličitanovej soli. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prežrážanie, chromatografia alebo podobne.

Výhodná reakcia (e) je "odstránenie chrániacej skupiny z chránenej hydroxylovej skupiny", ktoré sa uskutočňuje postupom, ktorý popisuje T.W. Greene & P.G.M. Wuts v "Protective Groups in Organic Synthesis" (Chrániace skupiny v organickej syntéze), 3. vydanie, John Wiley & Sons, Inc.

Pokiaľ skupina chrániaca hydroxylovú skupinu je formylová, acetylová, benzoylová, tetrahydropyrán-2-ylová, 3-brómtetrahydropyrán-2-ylová, 4-metoxytetrahydropyrán-4-ylová, tetrahydrotiopyrán-2-ylová, 4-metoxy-tetrahydrotiopyrán-4-ylová, tetrahydrofurán-2-ylová, tetrahydrotiofurán-2-ylová, metoxymetylová, 1, 1-dimetyl-1-metoxymetylová, etoxy-metylová, propoxymetylová, isopropoxymetylová, butoxymetylová, *terc*-butoxymetylová, 2-metoxyetoxymetylová, 2,2,2-trichlór-etoxymetylová, bis(2-chlóretoxy)metylová, 1-etoxymetylová, 1-(izo-propoxy)-etylová, metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, *terc*-butoxykarbonylová, 2-trimetylsilyletoxykarbonylová, 2-bróm-*terc*-butoxykarbonylová, 2,2-di-bróm-*terc*-butoxykarbonylová, vinyloxykarbonylová, benzyloxykarbonylová, (1-fenyl)benzyloxykarbonylová, 9-antrylmetoxykarbonylová, *p*-metoxy-benzyloxykarbonylová, alebo *p*-nitrobenzyloxykarbonylová skupina, možno túto chrániacu skupinu odstrániť reakciou

zlúčeniny obsahujúcej túto chrániacu skupinu s kyselinou v inertnom rozpúšťadle alebo vo vodnom rozpúšťadle.

Kyselina použitá pri reakcii (e) je napríklad chlór vodíková kyselina, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina bróm vodíková alebo trifluóroctová kyselina, výhodne chlór vodíková kyselina, kyselina sírová, kyselina bróm vodíková alebo trifluóroctová kyselina.

Rozpúšťadlo použité v reakcii (e) nie je nijako zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhlík ako je hexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhlík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogenovaný uhlík ako je dichlóretán, chloroform, tetrachlóretán, dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo di(etylénglykol)dimetyléter; ester ako je metyl-acetát alebo etyl-acetát; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol alebo butanol; amid ako je fosfamid, *N,N*-dimetylfosfamid, *N,N*-dimetylacetamid alebo hexametylfosfortriamid; sulfoxid ako je dimetylsulfoxid alebo sulfolán; alifatickú kyselinu ako je kyselina mravčia alebo kyselina octová, vodu alebo zmes vody a vyššie uvedeného organického rozpúšťadla, výhodne halogénovaný uhlík, éter, ester, alkohol, alifatickú kyselinu alebo zmes vody a vyššie uvedeného organického rozpúšťadla, a výhodnejšie halogénovaný uhlík (obzvlášť dichlóretán), éter (obzvlášť tetrahydrofurán alebo dioxán), ester (obzvlášť etyl-acetát), alifatickú kyselinu (obzvlášť kyselinu octovú), vodu alebo zmes vody a vyššie uvedeného organického rozpúšťadla.

Reakčná teplota reakcie (e) sa líši v závislosti na východných látkach, rozpúšťadlách a na použitej kyseline. Zvyčajne je v rozmedzí -10 °C až 150 °C, výhodne medzi 0°C až 60 °C.

Reakčná doba reakcie (e) sa líši v závislosti na východnej látke, rozpúšťadle a na použitej kyseline. Zvyčajne je v rozmedzí 5 minút až 20 hodín, výhodne 10 minút až 12 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina reakcie (e) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes, pokiaľ je to nutné, neutralizuje, zahusť za vzniku požadovanej zlúčeniny; alebo sa reakčná zmes rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne, a zahusť za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prezrážanie, chromatografia alebo podobne.

Pokiaľ skupina chrániaca hydroxylovú skupinu je alkanoylová, karboxylalkanoylová, halogénalkanoyová, alkoxyalkanoylová, nenasýtená alkanoylová, arylkarbonylová, halogénarylkarbonylová, alkylovaná arylkarbonylová, karboxylarylkarbonylová, nitrovaná arylkarbonylová, alkoxykarbonyl-arylkarbonylová alebo arylovaná arylkarbonylová, možno túto chrániacu skupinu odstrániť reakciou takto chránenej zlúčeniny s bázou v inertnom rozpúšťadle alebo vo vodnom rozpúšťadle.

Báza použitá pri reakcii (e) zahŕňa napríklad uhličitan alkalického kovu ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo uhličitan lítny; hydrogénuhličitan alkalického kovu ako je hydrogénuhličitan sodný, hydrogénuhličitan draselný alebo hydrogénuhličitan lítny; hydrid alkalického kovu ako je hydrid lítny, hydrid sodný alebo hydrid draselný; hydroxid alkalického kovu ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid lítny; alkoxid alkalického kovu ako je metoxid sodný, etoxid sodný, *tert*-butoxid draselný alebo metoxid lítny; merkaptan alkalického kovu ako je metylmerkaptan sodný alebo etylmerkaptan sodný alebo organickú bázu ako je hydrazín, metylamín, dimetylamín, etylamín, trietylamín, tributylamín, diizopropyletylamín, *N*-metylmorfolín, pyridín, 4-(*N,N*-dimetylamino)pyridín, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-en, *N,N*-dimetylanilín, *N,N*-dietylanilín, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO) alebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en (DBU), výhodne uhličitan alkalického kovu (obzvlášť uhličitan sodný alebo uhličitan draselný), hydroxid alkalického kovu (obzvlášť hydroxid sodný alebo hydroxid draselný), alkoxid alkalického kovu (obzvlášť metoxid sodný, etoxid sodný alebo *tert*-butoxid draselný) alebo organickú bázu (obzvlášť hydrazín alebo metylamín).

Rozpúšťadlo použité v reakcii (e) nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxyetán alebo die(etylénglykol)dimetyléter; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol alebo butanol; amid ako je formamid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid alebo hexametyl-fosfortriamid; sulfoxid ako je dimetyl-sulfoxid alebo sulfolán; alebo zmes vody a vyššie uvedeného rozpúšťadla, výhodne halogénovaný uhl'ovodík, éter, alkohol, alebo zmes vody

a vyššie uvedeného rozpúšťadla a výhodnejšie éter (obzvlášť tetrahydrofurán alebo dioxán), alkohol (obzvlášť metanol alebo etanol), alebo zmes vody a vyššie uvedeného rozpúšťadla.

Reakčná teplota reakcie (e) sa líši v závislosti na východných látkach, rozpúšťadlách a použitej báze. Zvyčajne je v rozmedzí -10°C až 150°C a výhodne medzi 0°C a 50°C .

Reakčná doba reakcie (e) sa líši v závislosti na východnej látke, rozpúšťadle a použitej báze. Zvyčajne je v rozmedzí 50 minút až 20 hodín a výhodne 10 minút až 5 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina reakcie (e) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes zahustí za vzniku požadovanej zlúčeniny; potom sa reakčná zmes rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne, a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prežrážanie, chromatografia alebo podobne.

Pokiaľ skupina chrániaca hydroxylovú skupinu je aralkylová alebo aralkyloxykarbonylová skupina, možno túto skupinu výhodne odstrániť reakciou takto chránenej zlúčeniny s redukčným činidlom (výhodne katalytickou redukciou v prítomnosti katalyzátora) alebo oxidačným činidlom v inertnom rozpúšťadle.

Rozpúšťadlo použité na katalytické redukčné odstránenie chrániacej skupiny nie je nijako zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán alebo cyklohexán; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán; ester ako je etyl-acetát alebo propyl-acetát; alkohol ako je metanol, etanol alebo 2-propanol; alifatickú kyselinu ako je kyselina mravčia alebo kyselina octová; alebo zmes vody a vyššie uvedeného organického rozpúšťadla, výhodne alifatický uhl'ovodík, aromatický uhl'ovodík, éter, ester, alkohol, alifatickú kyselinu alebo zmes vody a vyššie uvedeného organického rozpúšťadla a výhodnejšie alkohol (obzvlášť metanol alebo etanol), alifatickú kyselinu (obzvlášť kyselinu mravčiu alebo kyselinu octovú) alebo zmes vody a vyššie uvedeného organického rozpúšťadla.

Katalyzátor použitý na katalytickú redukciu nie je nijak zvlášť limitovaný s výhradou, že sa zvyčajne používa pri katalytickej redukcii. Takýto katalyzátor zahŕňa napríklad paládium na uhlie, Raneyov nikel, ródium-alumínium-oxid alebo paládiumbárium-sulfát; výhodne paládium na uhlie alebo Raneyov nikel.

Tlak používaný pri katalytickej redukcii nie je nijak zvlášť limitovaný. Tlak sa pohybuje zvyčajne v rozmedzí 101,325 až 1013,25 kPa (1 až 10 atmosfér); výhodne 101,325 kPa (1 atmosféra).

Reakčná teplota pri katalytickej redukcii sa líši v závislosti na východných látkach, rozpúšťadlách, použitom redukčnom činidle, a podobne. Zvyčajne sa pohybuje v rozmedzí 0 °C až 100 °C a výhodne medzi 10 °C až 50 °C.

Reakčná doba na katalytickú redukcii sa líši v závislosti na východných látkach, rozpúšťadlách, použitom redukčnom činidle, na reakčnej teplote a podobne. Zvyčajne sa pohybuje v rozmedzí 15 minút až 10 hodín a výhodne 30 minút až 3 hodiny.

Po ukončení reakcie sa požadovaná zlúčenina po katalytickej redukcii izoluje z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom. Reakčná zmes sa napríklad sfiltruje na odstránenie katalyzátoru, filtrát sa zahustí, zvyšok sa rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Takto získaný produkt, pokiaľ je to nutné, možno ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prežrážanie, chromatografia alebo podobne.

Rozpúšťadlo použité pri oxidačnom odstránení chrániacej skupiny nie je nijako zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo priebeh reakcie. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad ketón ako je acetón; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform alebo tetrachlórmétán; nitril ako je acetónitril; éter ako je dietyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán; amid ako je *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid, hexametylfosfortriamid; sulfoxid ako je dimetyl-sulfoxid; alebo zmes vody a vyššie popísaného organického rozpúšťadla; výhodne ketón, halogénovaný uhl'ovodík, nitril, éter, amid, sulfoxid alebo zmes vody a vyššie popísaného organického rozpúšťadla; a výhodnejšie ketón (obzvlášť acetón), halogénovaný uhl'ovodík (obzvlášť dichlórmétán), nitril (obzvlášť acetónitril), amid (obzvlášť hexametylfosfortriamid), sulfoxid (obzvlášť dimetyl-sulfoxid) alebo zmes vody a vyššie popísaného organického rozpúšťadla.

Oxidačné činidlo používané pri odstraňovaní chrániacej skupiny zahŕňa napríklad peroxosíran draselný, peroxosíran sodný, dusičnan ceričito-amónny (CAN) alebo 2,3-dichlór-5,6-dikyan-*p*-benzochinón (DDQ); výhodne CAN alebo DDQ.

Reakčná teplota pri oxidačnom odstránení chrániacej skupiny sa líši v závislosti na východných látkach, rozpúšťadle a použitom oxidačnom činidle. Zvyčajne sa pohybuje v rozmedzí 0 °C až 150 °C a výhodne je 10 °C až 50 °C.

Reakčná doba pri oxidačnom odstránení chrániacej skupiny sa líši v závislosti na východných látkach, rozpúšťadle a použitom oxidačnom činidle a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí 15 minút až 24 hodín a výhodne 30 minút až 5 hodín.

Po ukončení reakcie sa požadovaná zlúčenina po oxidačnom odstránení chrániacej skupiny izoluje z reakčnej zmesi obvyklým spôsobom. Napríklad sa reakčná zmes po odstránení oxidačného činidla sfiltruje, filtrát sa zahustí, zvyšok sa rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Takto získaný produkt, pokiaľ je to nutné, možno ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prežrážanie, chromatografia alebo podobne.

Pokiaľ skupina chrániaca hydroxylovú skupinu je silylová skupina, možno takúto chrániacu skupinu zvyčajne odstrániť reakciou takto chránenej zlúčeniny so zlúčeninou, ktorá tvorí fluóridový ión, v inertnom rozpúšťadle.

Rozpúšťadlo použité na odstránenie silylovej chrániacej skupiny nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo die(etylénglykol)dimetyléter, výhodne éter (obzvlášť tetrahydrofurán).

Zlúčenina, ktorá tvorí fluóridový anión a používa sa pri odstraňovaní chrániacej skupiny, zahŕňa napríklad tetrabutylamónium-fluorid, fluórovodíkovú kyselinu, fluórovodíkovú kyselinu-pyridín alebo fluorid draselný a výhodne tetrabutylamónium- fluorid.

Reakčná teplota pri odstraňovaní chrániacej skupiny sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí -50 °C až 100 °C a výhodne medzi -10 °C a 50 °C.

Reakčná doba pri odstraňovaní chrániacej skupiny sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a na teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 5 minút až 12 hodín a výhodne 10 minút až 1 hodina.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina po odstránení silylovej chrániacej skupiny izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne, organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prežrážanie, chromatografia alebo podobne.

Spôsob B je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca IV

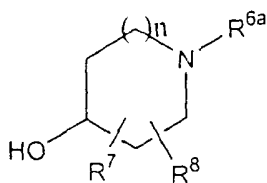
Krok 3

Krok 3 je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca VI, ktorý sa uskutočňuje kondenzačnou reakciou medzi zlúčeninou všeobecného vzorca II a zlúčeninou všeobecného vzorca V za prítomnosti fosfinovej zlúčeniny a azo-zlúčeniny v inertnom rozpúšťadle.

Krok 3 sa uskutočňuje rovnakým postupom ako sa popisuje v kroku 1.

Krok 4

Krok 4 je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca IV, kedy sa odstraňuje chrániaca skupina z chránenej hydroxylovej skupiny [reakcia (a)] a produkt z reakcie (a) kondenzačne reaguje so zlúčeninou všeobecného vzorca VII [kde R^{6a} , R^7 , R^8 a n sú definované vyššie, reakcia (b)].



(7)

Reakciu (a) možno uskutočňovať rovnakým postupom ako sa popisuje pre reakciu (e) v kroku 2 a reakciu (b) možno uskutočňovať rovnakým postupom ako sa popisuje v kroku 1.

Spôsob C je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca II.

Krok 5

Krok 5 je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca IX, ktorý sa uskutočňuje reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca VIII so zlúčeninou všeobecného vzorca $(\text{Ph})_3\text{PCR}^2\text{CHO}$ (kde Ph znamená fenylovú skupinu a R^2 je definované vyššie) v inertnom rozpúšťadle.

Pro rozpúšťadlo použité v kroku 5 neplatí žiadne zvláštne obmedzenie s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo di(etylénglykol)-dimetyléter; alebo nitril ako je acetónitril, propionitril alebo butyronitril a výhodne aromatický uhl'ovodík (obzvlášť benzén alebo toluén).

Reakčná teplota v kroku 5 sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách, a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí 0°C až 150°C a výhodne medzi 30°C a 100°C .

Reakčná doba v kroku 5 sa líši v závislosti na výchozích látkach, použitých činidlách a na teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 10 minút až 10 hodín a výhodne 30 minút až 5 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina v kroku 5 izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes zahusť za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštal'ovanie, prežrážanie, chromatografia alebo podobne.

Krok 6

Krok 6 je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca II, ktorý sa uskutočňuje redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca IX redukčným činidlom v inertnom rozpúšťadle.

Pre rozpúšťadlo použité v kroku 6 neplatí žiadne zvláštne obmedzenie s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo

dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo di(etylénglykol)-dimetyléter; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol alebo izobutanol; alebo ich zmes.

Pokiaľ redukčné činidlo je tetrahydridohlinitanová zlúčenina alebo dibóran, rozpúšťadlo použité v kroku 6 zahŕňa alifatický uhl'ovodík (obzvlášť hexán alebo cyklohexán), aromatický uhl'ovodík (obzvlášť benzén, toluén alebo xylén), alebo éter (obzvlášť dietyléter, tetrahydrofurán alebo dioxán). Pokiaľ redukčné činidlo je tetrahydrobóritan sodný, rozpúšťadlo použité v kroku 6 je alkohol (obzvlášť metanol alebo etanol) alebo zmes alkoholu a halogénovaného uhl'ovodíka (obzvlášť zmes etanolu a dichlórmetánu).

Redukčné činidlo použité v kroku 6 zahŕňa tetrahydridohlinitanovú zlúčeninu ako je tetrahydridohlinitan lítny, diizobutyl-hydridohlinitan alebo podobne; tetrahydrobóritan sodný alebo dibóran a výhodne tetrahydrobóritan sodný. Navyše, pokiaľ sa ako redukčné činidlo používa tetrahydrobóritan sodný, možno ako katalyzátor použiť chlorid céritý.

Reakčná teplota v kroku 6 sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a výhodne medzi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $50\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakčná doba v kroku 6 sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a na teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 10 minút až 12 hodín a výhodne 30 minút až 5 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina v kroku 6 izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes zahustí, zvyšok sa rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne. Organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštal'ovanie, prezrážanie alebo chromatografia.

Krok 7 a krok 8

Krok 7 a krok 8 sú postupy na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca XI, ktorá sa uskutočňuje reakciu zlúčeniny všeobecného vzorca $\text{HCCCH}_2\text{O-Pro}$ (kde Pro je definované vyššie) s katecholbóranom za prítomnosti alebo v neprítomnosti inertného rozpúšťadla (výhodne v neprítomnosti inertného rozpúšťadla; krok 7) a reakciu zlúčeniny získanej v kroku 7 so zlúčeninou všeobecného vzorca X za prítomnosti báze a katalyzátoru obsahujúceho paládium v inertnom rozpúšťadle (krok 8).

Pre rozpúšťadlo použité v kroku 7 neplatí žiadne zvláštne obmedzenie s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; alebo éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxyetán alebo di(etylénglykol)-dimetyléter; a výhodne alifatický uhl'ovodík (obzvlášť hexán alebo petroléter) alebo aromatický uhl'ovodík (obzvlášť toluén).

Reakčná teplota v kroku 7 sa líši v závislosti na východzíh látkach, použitých činidlách a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ a výhodne medzi $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $80\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakčná doba v kroku 7 sa líši v závislosti na východzíh látkach, použitých činidlách a na teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 10 minút až 10 hodín a výhodne 30 minút až 5 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina v kroku 7 izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes zahusť za vzniku požadovaného produktu. Surový produkt z kroku 7 možno navyše použiť v kroku 8 bez čistenia.

Pre rozpúšťadlo použité v kroku 8 neplatí žiadne zvláštne obmedzenie s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxyetán alebo di(etylénglykol)-dimetyléter; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol alebo izbutanol; alebo ich zmes; a výhodne aromatický uhl'ovodík (obzvlášť toluén).

Katalyzátor obsahujúci paládium použitý v kroku 8 zahŕňa napríklad komplex paládium-fosfín ako je tetrakis(trifenylfosfín)paládium, komplex chlorid paladnatý-bis(trifenylfosfín), komplex chlorid paladnatý-bis(difenylfosfín)ferrocen, octan paladnatý-bis(trienylfosfín) a podobne; alebo komplex tris(dibenzylidenacetón)dipaládium-chloroform, bis(dibenzylidenacetón)paládium, octan paladnatý, alebo dimerný π -allylchlorid paladnatý; výhodne tetrakis-(trifenylfosfín)paládium, komplex chlorid paladnatý-bis(trifenylfosfín) alebo komplex chlorid paladnatý-bis(di-fenyl-fosfín)ferrocen a výhodnejšie tetrakis(trifenylfosfín)-paládium.

Báza použitá v kroku 8 zahŕňa napríklad uhličitan alkalického kovu ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo uhličitan lítny; hydrogénuhličitan alkalického kovu ako je hydrogénuhličitan sodný, hydrogénuhličitan draselný alebo hydrogénuhličitan lítny; alkoxid alkalického kovu ako je metoxid sodný, etoxid sodný, *tert*-butoxid draselný alebo metoxid lítny; alebo organickú bázu ako je trietylamin, tributylamin, diizopropyletylamin, *N*-metylmorfolín, pyridín, 4-(*N,N*-dimetylamino)pyridín, *N,N*-dimetylanilín, *N,N*-dietylanilín, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-én], 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO) alebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én (DBU) a výhodne alkoxid alkalického kovu (obzvlášť etoxid sodný).

Reakčná teplota v kroku 8 sa líši v závislosti na východných látkach, činidlách a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí 0°C až 150 °C a výhodne medzi 50 °C a 120 °C.

Reakčná doba v kroku 8 sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a reakčnej teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 10 minút až 10 hodín a výhodne 30 minút až 5 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina v kroku 8 izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne. Organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahusť za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prezrážanie alebo chromatografia.

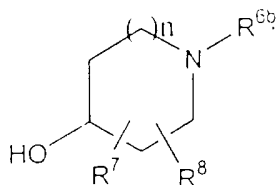
Krok 9

Krok 9 je postup na prípravu zlúčeniny vzorca II, ktorý sa uskutočňuje odstránením chrániacej skupiny z chránenej hydroxylovej skupiny v zlúčenine všeobecného vzorca XI. Krok 9 možno uskutočňovať rovnakým postupom ako sa popisuje pri reakcii (e) v kroku 2.

Krok 10

Krok 10 je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca XIV

Pokiaľ X vo všeobecnom vzorci XII znamená odstupujúcu skupinu, krok 10 sa uskutočňuje reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XII so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII (kde R^{6b}, R⁷, R⁸ a n sú definované vyššie) za prítomnosti bázy v inertnom rozpúšťadle [reakcia (a)], alebo



(13)

pokiaľ X vo všeobecnom vzorci XII znamená hydroxylovú skupinu, krok 10 sa uskutočňuje dehydratačnou kondenzačnou reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XII so zlúčeninou všeobecného vzorca XIII za prítomnosti fosfinovej zlúčeniny a azo-zlúčeniny v inertnom rozpúšťadle [reakcia (b)]. Reakciu (b) možno uskutočňovať rovnakým postupom ako sa popisuje v kroku 1.

reakcia (a) :

Rozpúšťadlo použité v reakcii (a) nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo di(etylénglykol)-dimetyléter; nitrozlúčeninu ako je nitrométán; nitril ako je acetónitril alebo izobutyronitril; amid ako je formamid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-di-metylacetamid alebo *N*-metyl-2-pyrrolidinón; sulfoxid ako je dimetyl-sulfoxid alebo sulfolán; a výhodne amid (obzvlášť *N,N*-dimetylformamid alebo *N,N*-dimetylacetamid).

Báza použitá pri reakcii (a) zahŕňa napríklad uhličitan alkalického kovu ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo uhličitan lítny; hydrogénuhličitan alkalického kovu ako je hydrogénuhličitan sodný, hydrogénuhličitan draselný alebo hydrogénuhličitan lítny; octan alkalického kovu ako je octan sodný; hydrid alkalického kovu ako je hydrid lítny, hydrid sodný alebo hydrid draselný; hydroxid alkalického kovu ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid lítny; alkoxid alkalického kovu ako je metoxid sodný, etoxid sodný, *tert*-butoxid

draselný alebo metoxid lítny; alebo organickú bázu ako je trietylamín, tributylamín, diizopropyletylamín, *N*-metylmorfolín, pyridín, 4-(*N,N*-dimetyl-amino)-pyridín, *N,N*-dimetylanilín, *N,N*-dietylanilín, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-én, 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktán (DABCO) alebo 1,8-diazabicyklo[5.4.0]-undec-7-én (DBU); alkyllítinu zlúčeninu ako je metyl-lítium, etyl-lítium alebo butyl-lítium; amidolítinu zlúčeninu ako je lítium-di-izopropylamid alebo lítium-dicyklohexylamid; a výhodne hydrid alkalického kovu (obzvlášť hydrid lítny alebo hydrid sodný), alkoxid alkalického kovu (obzvlášť metoxid sodný) alebo alkyl-lítinu zlúčeninu (obzvlášť butyl-lítium).

Reakčná teplota reakcie (a) sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí -10 °C až 100 °C a výhodne medzi -5 °C a 50 °C.

Reakčná doba reakcia (a) sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a na teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 5 minút až 24 hodín a výhodne 10 minút až 12 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina reakcie (a) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne. Organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahusť za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prezrážanie alebo chromatografia.

Krok 11

Krok 11 je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca XV, ktorý sa používa v prípade, že R^{6b} v zlúčenine všeobecného vzorca XVII je rozdielny od R^{6a} . Odstránenie chrániacej skupiny z chránenej aminoskupiny sa uskutočňuje postupom podobným postupu popísanému pri reakcii (b) v kroku 2. Okrem toho, pokiaľ R^{6b} a R^{6a} v zlúčenine všeobecného vzorca XVII sú zhodné skupiny, možno krok 11 vynechať.

Krok 12

Krok 12 je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca XVI, ktorý sa uskutočňuje nasledujúcimi reakciami (1), (2) alebo (3):

Reakcia (1): reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XV s činidlom všeobecného vzorca R^6 -Xa [kde Xa je atóm halogénu (obzvlášť atóm chlóru alebo atóm brómu) alebo alkoxy skupina (obzvlášť metoxy skupina alebo etoxy skupina)] za prítomnosti báze v inertnom rozpúšťadle.

Reakcia (2): reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XV s činidlom všeobecného vzorca R^6-Xa [kde Xa je atóm halogénu (obzvlášť atóm chlóru alebo atóm brómu) alebo trifluórmétánsulfonyloxyskupina] v prítomnosti katalyzátora obsahujúceho paládium, fosfinové zlúčeniny a bázy v inertnom rozpúšťadle.

Reakcia (3): reakcia zlúčeniny všeobecného vzorca XV s acyklickým C_1-C_6 ketónom alebo cyklickým C_3-C_8 ketónom za prítomnosti kyseliny octovej a kyanhydrobóritanu sodného alebo triacetoxyhydrobóritanu sodného v inertnom rozpúšťadle.

Okrem toho, pokiaľ sa vynechá krok 11, možno krok 12 tiež vynechať.

Reakcia (1) sa uskutočňuje postupom podobným postupu popísanému pri reakcii (c) v kroku 2.

Rozpúšťadlo použité v reakcii (2) nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxyetán alebo di(etylénglykol)-dimetyléter; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol alebo izobutanol; alebo ich zmes; a výhodne aromatický uhl'ovodík (obzvlášť toluén).

Katalyzátor obsahujúci paládium použitý pri reakcii (2) zahŕňa napríklad komplex paládium-fosfin ako je tetrakis(trifenylfosfin)paládium, komplex chlorid paladnatý-bis(trifenylfosfin), komplex chlorid paladnatý-bis(difenylfosfinoferocen), octan paladnatý-bis(trifenylfosfin) a podobne; alebo tris(dibenzylidenacetón)-dipaládium, bis(dibenzylidenacetón)paládium, octan paladnatý, alebo dimérny π -alylchlorid paladnatý; a výhodne octan paladnatý alebo tris(dibenzylidenacetón) paládium.

Fosfinová zlúčenina použitá pri reakcii (2) zahŕňa napríklad tri- C_1-C_6 -alkylfosfin ako je trimetylfosfin, trietylfosfin, tripropylfosfin, tributylfosfin, tri-*terc*butylfosfin, tripentylfosfin, trihexylfosfin a podobne; tri- C_6-C_{10} -arylfosfin ako je trifenylylfosfin, triindenylfosfin, trinaftylfosfin a podobne; alebo tri- C_6-C_{10} -arylfosfin, kde arylová skupina je výhodne substituovaná C_1-C_4 alkylovou skupinou ako je tolyldifenylylfosfin, tritolylylfosfin, trimesitylylfosfin, tributylfenylylfosfin, tri-6-etyl-2-naftylfosfin a podobne; 2-(di-*terc*-butylfosfino)bifenyl, 2-(dicyklohexylfosfino)-2'-(*N,N*-dimetylarnino)bifenyl a podobne;

a výhodne *tri-terc-* butylfosfín, 2-(*di-terc*-butylfosfino)bifenyl, 2-(*dicyklo-hexylfosfino*)bifenyl, alebo 2-(*dicyklohexylfosfino*) -2'-(*N,N*-dimetylamino)bifenyl.

Báza použitá pri reakcii (2) zahŕňa napríklad uhličitan alkalického kovu ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo uhličitan lítny; hydrogénuhličitan alkalického kovu ako je hydrogénuhličitan sodný, hydrogénuhličitan draselný alebo hydrogénuhličitan lítny; alkoxid alkalického kovu ako je metoxid sodný, etoxid sodný, *terc*-butoxid sodný, *terc*-butoxid draselný alebo metoxid lítny; alebo organickú bázu ako je trietylamín, tributylamín, diizopropyletylamín, *N,N*-dimetylanilín, *N*-metylmorfolín, *N,N*-dietylanilín, pyridín, 4-(*N,N*-dimetylamino)pyridín, (DABCO) alebo 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-én, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-én 1,4-diazabicyklo[2.2.2]okán (DBU), výhodne alkoxid alkalického kovu (obzvlášť *terc*-butoxid sodný).

Reakčná teplota reakcie (2) sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí 0°C až 150 °C a výhodne medzi 50 °C a 100 °C.

Reakčná doba reakcie (2) sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a na teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 30 minút až 24 hodín a výhodne 1 až 5 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina reakcie (2) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes zahusť za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prezrážanie alebo chromatografia.

Acyklický C₁-C₆ ketón použitý pri reakcii (3) zahŕňa formaldehyd, acetaldehyd, propán-1-on, propán-2-ón (acetón), bután-2-ón, pentán-2-ón, hexán-2-ón a podobne a je to výhodne acetón. Cyklický C₃-C₈ ketón použitý pri reakcii (3) zahŕňa cyklopropanón, cyklobutanón, cyklopentanón, cyklohexanón, cykloheptanón a cyklooktanón a je to výhodne cyklopentanón.

Rozpúšťadlo použité v reakcii (3) nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo di(etylénglykol)-dimetyléter; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol alebo izobutanol; amid ako je formamid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid alebo *N*-

metyl-2-pyrolidinón; sulfoxid ako je dimetyl-sulfoxid alebo sulfolán; alebo ich zmes a výhodne halogénovaný uhl'ovodík (obzvlášť dichlórmétán), alkohol (obzvlášť metanol alebo etanol) alebo ich zmes (obzvlášť zmes dichlórmétanu a metanolu).

Reakčná teplota reakcie (3) sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí -10 °C až 150 °C a výhodne medzi 0°C a 100 °C.

Reakčná doba reakcie (3) sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a na teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 10 minút až 24 hodín a výhodne 1 hodina až 12 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina reakcie (3) izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne. Organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prezrážanie alebo chromatografia.

Okrem toho, pokiaľ sa vynechá krok 11, možno krok 12 tiež vynechať.

Krok 13

Krok 13 je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca XVII, ktorý sa uskutočňuje nasledujúcou redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca XIV alebo XVI:

reakcia (1): redukčná reakcia sa uskutočňuje katalytickou redukciami v atmosfére vodíka pri tlaku 101,325 až 506,625 kPa (1 až 5 atmosfér), výhodne pri tlaku 101,325 kPa (1 atmosféra) v inertnom rozpúšťadle; alebo

reakcia (2): redukčná reakcia sa uskutočňuje postupom obvyklým pre redukciami nitroskupiny na aminoskupinu, čo je postup odborníkom v odbore známy, napríklad miešaním zlúčeniny v prítomnosti práškového kovu v kyseline octovej.

Rozpúšťadlo použité pri katalytickej redukcii nie je nijak zvlášť limitované s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmétán, chloroform, tetrachlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo di(etylenglykol)dimetyléter; alkohol ako je metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol

alebo izobutanol; alebo ich zmes a výhodne alkohol (obzvlášť metanol) alebo zmes éteru a alkoholu (obzvlášť zmes tetrahydrofuránu a metanolu alebo etanolu).

Katalyzátor používaný pri katalytickej redukcii nie je nijak zvlášť limitovaný s výhradou, že sa zvyčajne používa pri katalytickej redukcii. Takýto katalyzátor zahŕňa napríklad paládiovú zem, paládium na uhlie, hydroxid paladnatý, hydroxid paladnatý na uhlie, Raneyov nikel, ródium-alumínium-oxid, paládium-bárium-sulfát, oxid platiny alebo platinovú zem; výhodne paládium na uhlie.

Reakčná teplota pri katalytickej redukcii sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí -10°C až 100°C a výhodne medzi 0°C a 50°C .

Reakčná doba pri katalytickej redukcii sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a na teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 10 minút až 10 hodín a výhodne 30 minút až 6 hodín.

Požadovaná zlúčenina sa po katalytickej redukcii izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes filtruje a filtrát sa zahustí za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prezrážanie alebo chromatografia.

Rozpúšťadlo použité pri redukcii s použitím práškového kovu zahŕňa kyselinu octovú, vodnú chlór vodíkovú kyselinu, vodu, alkohol alebo zmes vody a organického rozpúšťadla a výhodne kyselinu octovú.

Práškový kov použitý pri redukcii zahŕňa napríklad práškový zinok, práškový cín, alebo práškové železo a výhodne práškový zinok alebo práškový cín.

Reakčná teplota pri redukcii sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí -10°C až 100°C a výhodne medzi 0°C a 50°C .

Reakčná doba pri redukcii sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a na teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 10 minút až 10 hodín a výhodne 30 minút až 3 hodiny.

Po redukcii sa požadovaná zlúčenina izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes filtruje a filtrát sa zahustí za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom ako je prekryštalovanie, prezrážanie alebo chromatografia.

Krok 14

Krok 14 je postup na prípravu zlúčeniny všeobecného vzorca III, ktorý sa uskutočňuje reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XVII so zlúčeninou všeobecného vzorca R^{3a} -Xa (kde R^{3a} je definované vyššie a Xa znamená odstupujúcu skupinu) za prítomnosti alebo neprítomnosti báze (výhodne za prítomnosti báze) v inertnom rozpúšťadle.

Pre rozpúšťadlo použité v kroku 14 neplatí žiadne zvláštne obmedzenie s výhradou, že neovplyvňuje nepriaznivo reakciu a aspoň určitou mierou rozpúšťa východzie látky. Takéto rozpúšťadlo zahŕňa napríklad alifatický uhl'ovodík ako je hexán, cyklohexán, heptán, ligroín alebo petroléter; aromatický uhl'ovodík ako je benzén, toluén alebo xylén; halogénovaný uhl'ovodík ako je dichlórmetán, chlórform, tetrachlórmetán, 1,2-dichlóretán, chlórbenzén alebo dichlórbenzén; éter ako je dietyléter, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, dimetoxetán alebo di(etylénglykol)-dimetyléter; ketón ako je acetón alebo metyl(etyl)ketón; nitrozlučeninu ako je nitrometán; nitrilovú zlúčeninu ako je acetónitril alebo izobutyronitril; amid ako je formamid, *N,N*-dimetylformamid, *N,N*-dimetylacetamid alebo *N*-metyl-2-pyrolidinón; alebo sulfoxid ako je dimetyl-sulfoxid alebo sulfolán; a výhodne halogénovaný uhl'ovodík (obzvlášť dichlórmetán), éter (obzvlášť dietyléter alebo tetrahydrofurán) alebo amid (obzvlášť *N,N*-dimetylformamid).

Báza použitá v kroku 14 zahŕňa napríklad uhličitan alkalického kovu, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný alebo uhličitan lítny; hydrogénuhličitan alkalického kovu ako je hydrogénuhličitan sodný, hydrogénuhličitan draselný alebo hydrogénuhličitan lítny; hydrid alkalického kovu ako je hydrid lítny, hydrid sodný alebo hydrid draselný; hydroxid alkalického kovu ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný alebo hydroxid lítny; alkoxid alkalického kovu ako je metoxid sodný, etoxid sodný, *tert*-butoxid draselný alebo metoxid lítny; alebo organickú bázu ako je metylamín, dimethylamín, etylamín, triethylamín, tributylamín, diizopropyletylamín, *N*-metylmorfolín, pyridín, 4-(*N,N*-dimethylamino)pyridín, *N,N*-dimetylanilín, *N,N*-dietylanilín, 1,5-diazabicyklo[4.3.0]non-5-én, 1,4-diazabicyklo-[2.2.2]oktán (DAB CO) alebo 1,8-diazabicyklo-[5.4.0]undec-7-én (DBU), výhodne uhličitan alkalického kovu (obzvlášť uhličitan sodný alebo uhličitan draselný), hydrogénuhličitan alkalického kovu (obzvlášť hydrogénuhličitan sodný alebo hydrogénuhličitan draselný), alebo hydrid alkalického kovu (obzvlášť hydrid lítny alebo hydrid sodný).

Reakčná teplota v kroku 14 sa líši v závislosti na východzích látkach, použitých činidlách a podobne. Zvyčajne je v rozmedzí -10 °C až 100 °C a výhodne medzi 0°C a 50°C.

Reakčná doba v kroku 14 sa líši v závislosti na východných látkach, použitých činidlách a na teplote. Zvyčajne je v rozmedzí 10 minút až 24 hodín a výhodne 1 hodina až 12 hodín.

Po reakcii sa požadovaná zlúčenina v kroku 14 izoluje z reakčnej zmesi obvyklým postupom. Napríklad sa reakčná zmes rozdelí medzi vodu a rozpúšťadlo nemiešateľné s vodou ako je benzén, éter, etyl-acetát alebo podobne. Organická vrstva sa premyje vodou, suší nad bezvodým síranom horečnatým alebo podobne a zahustí za vzniku požadovaného produktu. Pokiaľ je to nutné, možno takto získaný produkt ďalej čistiť obvyklým spôsobom, ako je prekryštalovanie, prezrážanie alebo chromatografia.

Východzie látky všeobecných vzorcov V, VII, VIII a XII sú látky známe, alebo ich možno ľahko pripraviť postupmi odborníkom v odbore známymi [napríklad Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 277 (1998), Tetrahedron letters, 37, 6439 (1996) a podobne].

Príklady uskutočnenia vynálezu

Predkladaný vynález je ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi a príkladmi formulácií, rozsah predkladaného vynálezu však nie je týmito príkladmi limitovaný.

NMR spektra byla stanovená s použitím tetrametylsilanu ako vnútorného štandardu. Hodnoty δ sú vyjadrené ako jednotky ppm a interakčné konštanty sú vyjadrené ako jednotky Hz, ktoré sú zaokrúhlené na 0,5 Hz. Použité sú náaledujúce skratky interakčných systémov:

- d: dublet,
- dd: dublet dubletov,
- ddd: dubletdublet dubletov,
- dt: dublet tripletov
- t: triplet,
- q: kvartet,
- m: multiplet,
- s: singlet,
- bs: signál pozorovaný ako široký alebo ako kolapsovaný singlet.

Príklad I

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl] sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 1)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (938 mg), získaného v referenčnom príklade 7, v zmesi dichlórmétanu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín v nádobe vybavenej zátkou, a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 189 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,35 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa do reakčnej zmesi pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 22% acetónitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil ve vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (841 mg, výtťažok 77 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,0), 1,90-2,08 (2H, m), 2,14-2,26 (2H, m), 2,74 (3H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,32 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 4,19 (2H, q, J=7,0), 4,41 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,62 a 4,87 (celkom 1H, obidva m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,31 (1H, t, J=9,0), 7,41 (1H, m), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,60 (1H, m), 7,69 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,89 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1675, 1352, 1156.

Príklad 2

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl] sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 505)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (435 mg), získaný v príklade 1, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 6,5 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou

HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 13% acetónitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (1,00 ml) a výsledná zmes sa odparila ve vákuu do sucha. Získaný zvyšok sa rozpustil ve vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (243 mg, výťažok 59 %) ve forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,94 a 2,03 (celkom 2H, obidva m), 2,19 (2H, m), 2,74 (3H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,61 a 4,87 (celkom 1H, obidva m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,31 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,60 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1676, 1348, 1155.

Príklad 3

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-ethylpiperidín-4-yloxy)fenyl] sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 2)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-ethylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1240 mg), získaného v referenčnom príklade 13, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 7 hodín v nádobe vybavenej zátkou, a potom sa odparila ve vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 243 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,41 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxánu a výsledná zmes sa odparila ve vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; VMC, eluent: 22% acetónitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zvyšok sa rozpustil ve vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (807 mg, výťažek 56 %) ve forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=7,0$), 1,26 (3H, t, $J=7,0$), 1,92-2,08 (2H, m), 2,21 (2H, m), 2,99 (2H, m), 3,09 (2H, m), 3,36 a 3,50 (celkom 2H, oba m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,64 a 4,90 (celkom 1H, obidva m), 6,44 (1H, dt,

$J=16,0, 6,0$), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,31 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,60 (1H, m), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1353, 1155.

Príklad 4

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-etylpipeidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 506)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-etylpipeidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (400 mg), získaný v príklade 3, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml), a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 % acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1 N kyseline chlór vodíkovej (1,00 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (324 mg, výtťažok 85 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (3H, t, $J=7,5$), 1,98 (2H, m), 2,18 (2H, m), 3,05 (2H, m), 3,00-3,50 (4H, m), 4,15 (2H, s), 4,48 (2H, d, $J=6,0$), 4,75 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0, 6,0$), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,29 (1H, d, $J=9,0$), 7,43 (1H, dd, $J=9,0, 2,5$), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,62 (1H, d, $J=2,5$), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1676, 1348, 1154.

Príklad 5

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-isopropylpipeidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 3)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-isopropylpipeidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1171 mg), získaného v referenčnom príklade 17, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával

chlórovodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 7 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chlooridu amónneho (pripravený rozpúšťaním 224 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,42 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlorovodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). Získaná amorfna pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlorovodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode: a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (904 mg, výťažok 67 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,28 (6H, m), 2,00-2,12 (2H, m), 2,18-2,36 (2H, m), 3,07 (2H, m), 3,22-3,52 (3H, s), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, m), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,66 a 4,95 (celkom 1H, obidva m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,31 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,60 (1H, m), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1353, 1156.

Príklad 6

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-isopropylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 507)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-isopropylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (615 mg), získaný v príklade 5, sa rozpustil v 3N chlorovodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 17 % acetonitril/voda). Získaná amorfna pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlorovodíkovej (1,00 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (433 mg, výťažok 74 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,22(6H, d, $J=6,5$), 1,97 (2H, m), 2,18 (2H, m), 2,90-3,40 (5H, m), 3,99 (2H, s), 4,48 (2H, d, $J=6,0$), 4,75 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,55 (1H, d, $J=16,0$), 7,27 (1H, d, $J=9,0$), 7,46 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,65 (1H, d, $J=2,5$), 7,67 (1H, d, $J=8,0$), 7,71 (1H, d, $J=8,0$), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1677, 1344, 1151.

Príklad 7

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-butylypiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 4)

Roztokom etyl-*N*-[4-(1-butylypiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1177 mg), získaného v referenčnom príklade 21, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amonného (pripravený rozpúšťaním 219 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,41 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 27% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej, a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (742 mg, výťažok 55 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 0,93 (3H, t, $J=7,5$), 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,32 (2H, m), 1,67(2H, m), 1,90-2,08(2H, m), 2,15-2,28 (2H, m), 2,95-3,10 (4H, m), 3,35-3,58 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,63 a 4,88 (celkom 1H, oba m), 6,43 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,31 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,60 (1H, .), 7,67 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}) 1738, 1675, 1353, 1156.

Príklad 8

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-butylpiperidín-4-yloxy)-3-chlorfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 508)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-butylpiperidín-4-yloxy)-3-chlorfenyl]sulfamoylacetátu (600 mg), získaný v príklade 7, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml), a výsledná zmes sa miešala 4,5 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (1,00 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (450 mg, výt'azok 78 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 0,90 (3H, t, J=7,5), 1,31 (2H, m), 1,61 (2H, m), 1,92 (2H, m), 2,13 (2H, m), 2,87 (2H, m), 2,90-3,20 (4H, m), 4,03 (2H, s), 4,48 (2H, d, J=6,0), 4,70 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,56 (1H, d, J=16,0), 7,27 (1H, d, J=9,0), 7,45 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,54 (1H, t, J=8,0), 7,64 (1H, d, J=2,5), 7,67 (1H, d, J=8,0), 7,71 (1H, d, J=8,0), 7,86 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1676, 1347, 1153.

Príklad 9

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-benzylpiperidín-4-yloxy)-3-chlorfenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 5)

Roztokom etyl-*N*-[4-(1-benzylpiperidín-4-yloxy)-3-chlorfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1531 mg), získaného v referenčnom príklade 25, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravovaný rozpustením 233 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,40 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa

pridal 4N roztok chlorovodíku v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 30% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlórôvodíkovej, a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (931 mg, výťažok 53 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=7,0$), 1,94-2,05 (2H, m), 2,16-2,28 (2H, m), 3,01 (2H, m), 3,24-3,44 (2H, m), 4,18 (2H, q, $J=7,0$), 4,31 (2H, m), 4,40 (2H, s), 4,46 (2H, d, $J=6,0$), 4,59 a 4,88 (celkom 1H, obidva m), 6,42 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,27 (1H, d, $J=9,0$), 7,31 (1H, d, $J=9,0$), 7,38 (1H, m), 7,43-7,51 (3H, m), 7,52-7,59 (2H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 7,67 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1353, 1155.

Príklad 10

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-benzylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórôfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 509)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-benzylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórôfenyl]sulfamoylacetátu (731 mg), získaný v príklade 9, sa rozpustil v 3N chlórôvodíkovej kyseline (30 ml) a výsledná zmes sa miešala 6,5 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlorovodíkovej (1,00 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (547 mg, výťažok 87 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,90-2,08 (2H, m), 2,12-2,26 (2H, m), 2,92-3,02 (2H, m), 3,20-3,50 (2H, m), 4,20-4,38 (2H, m), 4,25 (2H, s), 4,46 (2H, d, $J=6,0$), 4,61 a 4,83 (celkom 1H, obidva m), 6,42 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,56 (1H, d, $J=16,0$), 7,27 (1H, d, $J=9,0$), 7,39 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,40-7,50 (3H, m), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,55-7,65 (3H, m), 7,66 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,85 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1675, 1349, 1154.

Príklad 11

Dihydrochlorid etyl-*N*-(3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl)-*N*-(3-chlór-4-(1-fenetylpiperidín-4 yloxy) fenyl)sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 6)

Roztokom etyl-*N*-(3-chlór-4-(1-fenetylpiperidín-4-yloxy)-fenyl)-*N*-(3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl)sulfamoylacetátu (1013 mg), získaného v referenčnom príklade 29, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanolu (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpúšťaním 174mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,33 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíku v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 30% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej, a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (788 mg, výťažok 68 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,0), 1,96-2,12 (2H, m), 2,19-2,32 (2H, m), 3,02-3,18 (4H, m), 3,24-3,40 (2H, m), 3,49 a 3,62 (celkom 2H, obidva m), 4,19 (2H, q, J=7,0), 4,42 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,65 a 4,91 (celkom 1H, obidva m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,22-7,38 (6H, m), 7,41 (1H, m), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,60 (1H, m), 7,68 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1675, 1353, 1156.

Príklad 12

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-fenetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 510)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-fenetyl-piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (588 mg), získaný v príklade 11, sa rozpustil v 3N chlorovodíkovej kyseline (30 ml) a výsledná zmes sa miešala 6,5 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlorovodíkovej (1,00 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (405 mg, výťažok 72 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,02 (2H, m), 2,18-2,28 (2H, m), 3,07 (4H, m), 3,20-3,50 (4H, m), 4,26 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,84 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,22-7,39 (6H, m), 7,42 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,60 (1H, d, J=2,5), 7,67 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1732, 1675, 1349, 1154.

Príklad 13

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-fenetyl-piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 7)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-fenetyl-piperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1440 mg), získaného v referenčnom príklade 33, v zmesi dichlórmetánu (18 ml) a etanolu (18 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (30 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amonného (pripravený rozpúšťaním 233 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,49 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMCPack ODS-A; YMC, eluent: 60% acetonitril/voda) za vzniku amorfnej pevnej látky (924 mg). Následne sa k roztoku tejto pevnej látky (254 mg) v etanole (6 ml) pridal 4N roztok chlorovodíka v dioxáne (0,31 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku

zlúčeniny uvedenej v názve (278 mg, výťažok 61 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,93-2,14 (2H, m), 2,16-2,37 (2H, m), 3,17-3,94 (4H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, s), 4,48 (2H, d, $J=6,0$), 4,85 (1H, m), 6,45 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,59 (1H, CI, $J=16,0$), 7,21 (1H, m), 7,28-7,64 (4H, m), 7,34 (1H, d, $J=9,0$), 7,42 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,61 (1H, d, $J=2,5$), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,74 (1H, d, $J=8,0$), 7,89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1353, 1156.

Príklad 14

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-fenylpiperidín-4-yloxy)fenyl] sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 511)

Etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-fenylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát (676 mg), získaný v príklade 13, sa rozpustil v zmesi 3N chlór vodíkovej kyseliny (9 ml) a dioxáne (3 ml) a výsledná zmes sa miešala 6 hodín pri 80 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 40% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (10 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (385 mg, výťažok 53 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,88-2,08 (2H, m), 2,10-2,32 (2H, m), 3,04-3,91 (4H, m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,82 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,11 (1H, m), 7,26-7,49 (4H, m), 7,32 (1H, d, $J=9,0$), 7,42 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,60 (1H, d, $J=2,5$), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,74 (1H, d, $J=8,0$), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1733, 1676, 1349, 1155.

Príklad 15

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metoxycarbonylmetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 8)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metoxycarbonylmetylpiperidín-4-yloxy)-fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1700 mg), získaného v referenčnom príklade 37, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 7 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanolu (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravovaný rozpustením 227 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,42 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíku v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 35% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej, a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titúlnej zlúčeniny (950 mg, výťažok 48 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,0), 1,84-2,32 (4H, m), 2,90-3,68 (4H, m), 3,76 (3H, s), 4,19 (2H, q, J=7,0), 4,30 (2H, m), 4,41 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,63 a 4,84 (celkom 1H, obidva m), 6,43 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,30 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,59 (1H, m), 7,68 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1742, 1675, 1353, 1156.

Príklad 16

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-karboxymetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 512)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metoxycarbonylmetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (810 mg), získaný v príklade 15, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (30 ml) a výsledná zmes sa miešala 15 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; VMC, eluent: 15% acetonitril/voda). Získaná amorfná

pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (581 mg, výtťažok 76 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,91-2,07 (2H, m), 2,14-2,28 (2H, m), 3,00-3,90 (4H, m), 4,16 (2H, s), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,65 a 4,84 (celkom 1H, obidva m), 6,45 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,32 (1H, m), 7,42 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,60 (1H, d, $J=2,5$), 7,72 (2H, m), 7,91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1676, 1348, 1155.

Príklad 17

Hydrochlorid etyl-*N*-[4-(1-acetylpiperidín-4-yloxy)-3-chlór fenyl]-*N*-[3-(3-amidino fenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoyl acetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 9)

Roztokom etyl-*N*-[4-(1-acetylpiperidín-4-yloxy)-3-chlór fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (733 mg), získaného v referenčnom príklade 39, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chlóridu amónneho (pripravovaný rozpustením 175mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,22 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíku v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODSA; YMC, eluent: 35% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej, a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (488 mg, výtťažok 64 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,55 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,84 (1H, m), 1,93 (1H, m), 2,01 (3H, s), 3,28-3,44 (2H, m), 3,56-3,72 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (2H, s), 4,46 (2H, d, $J=6,0$), 4,75 (1H, m), 6,43 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,29 (1H, d, $J=9,0$), 7,38 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,57 (1H, d, $J=2,5$), 7,67 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1739, 1677, 1354, 1157.

Príklad 18

Hydrochlorid *N*-[4-(1-acetylpipeidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 513)

Hydrochlorid etyl-*N*-[4-(1-acetylpipeidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (352 mg), získaný v príklade 17, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 6 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (0,50 ml), a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (109 mg, výťažok 32 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,54 (1H, m), 1,65 (1H, m), 1,83 (1H, m), 1,92 (1H, m), 2,00 (3H, s), 3,30-3,70 (4H, m), 3,83 (2H, s), 4,48 (2H, d, $J=6,0$), 4,71 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0, 6,0$), 6,53 (1H, d, $J=16,0$), 7,26 (1H, d, $J=9,0$), 7,48 (1H, dd, $J=9,0, 2,5$), 7,52 (1H, t, $J=8,0$), 7,66 (1H, d, $J=8,0$), 7,68 (1H, d, $J=2,5$), 7,71 (1H, d, $J=8,0$), 7,85 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1682, 1345, 1152.

Príklad 19

Hydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-karbamoylpipeidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 10)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-karbamoylpipeidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1015 mg), získaného v referenčnom príklade 43, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný

roztok chloridu amónneho (pripravovaný rozpustením 194 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,36 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíku v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 30% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej, a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (737 mg, výt'azok 66 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,46-1,58 (2H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 3,15-3,24 (2H, m), 3,49-3,60 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (2H, s), 4,46 (2H, d, $J=6,0$), 4,68 (1H, m), 6,43 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,28 (1H, d, $J=9,0$), 7,38 (1H, dd, $J=9,0,2,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,57 (1H, d, $J=2,5$), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1352, 1156.

Príklad 20

Hydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-karbamoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 514)

Hydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-karbamoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (600 mg), získaný v príklade 19, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 5 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa suspendoval vo vode obsahujúcej dioxán (jednu kvapku), a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (466 mg, výt'azok 81 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,48-1,58 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 3,14-3,24 (2H, m), 3,50-3,60 (2H, m), 4,27 (2H, s), 4,46 (2H, d, $J=6,0$), 4,67 (1H, m), 6,43 (1H, dt, $J=16,0$,

6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,27 (1H, d, J=9,0), 7,38 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,57 (1H, d, J=2,5), 7,67 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,86 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1676, 1348, 1155.

Príklad 21

Hydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metánsulfonylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 11)

Roztokom etyl-*N* [3-chlór-4-(1-metánsulfonylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (835 mg), získaného v referenčnom príklade 47, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravovaný rozpúšťaním 150mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,19 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 40% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej, a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (685 mg, výtťažok 75 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,0), 1,72-1,82 (2H, m), 1,93-2,03 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,12-3,22 (2H, m), 3,24-3,40 (2H, m), 4,19 (2H, q, J=7,0), 4,41 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,70 (1H, m), 6,43 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,28 (1H, d, J=9,0), 7,39 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,58 (1H, d, J=2,5), 7,67 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,85 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1739, 1677, 1346, 1156.

Príklad 22

Hydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metánsulfonylpiperidín-4-yloxy) fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 515)

Hydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metánsulfonylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (502 mg), získaný v príklade 21, sa rozpustil v zmesi 3N chlór vodíkovej kyseliny (20 ml) a dioxánu (5 ml), a výsledná zmes sa miešala 5 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; VMC, eluent: 25 až 50% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (346mg, výťažok 72 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,72-1,82 (2H, m), 1,93-2,03 (2H, m), 2,89 (3H, s), 3,12-3,20 (2H, m), 3,23-3,40 (2H, m), 4,04 (2H, s), 4,48 (2H, d, J=6,0), 4,68 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,56 (1H, d, J=16,0), 7,26 (1H, d, J=9,0), 7,44 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,54 (1H, t, J=8,0), 7,63 (1H, d, J=2,5), 7,67 (1H, d, J=8,0), 7,72 (1H, d, J=8,0), 7,86 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1679, 1344, 1155.

Príklad 23

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 12)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1095 mg), získaného v referenčnom príklade 51, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanolu (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravovaný rozpustením 197mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,37 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíku v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODSA; YMC, eluent: 50% acetonitril/voda). Získaná

amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (533 mg, výťažok 42 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,72-1,84 (2H, m), 2,01-2,13 (2H, m), 3,68-3,79 (2H, m), 3,88-3,99 (2H, m), 4,20 (2H, q, $J=7,0$), 4,43 (2H, s), 4,48 (2H, d, $J=6,0$), 4,85 (1H, m), 6,45 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,59 (1H, d, $J=16,0$), 6,92 (1H, m), 7,35 (1H, d, $J=9,0$), 7,32-7,44 (1H, m), 7,41 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,59 (1H, d, $J=2,5$), 7,70 (1H, d, $J=8,0$), 7,74 (1H, d, $J=8,0$), 7,90 (1H, s), 7,96 (1H, m), 8,02 (1H, d, $J=4,5$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1674, 1353, 1155.

Príklad 24

Dibydrochlorid *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 516)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (533 mg), získaný v príklade 23, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (30 ml) a výsledná zmes sa miešala 6 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 30 až 50% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (427 mg, výťažok 84 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,71-1,82 (2H, m), 2,01-2,12 (2H, m), 3,63-3,75 (2H, m), 3,85-3,97 (2H, m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,84 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 6,89 (1H, m), 7,33 (1H, d, $J=9,0$), 7,30-7,40 (1H, m), 7,41 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,59 (1H, d, $J=2,5$), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,88 (1H, s), 7,93 (1H, m), 8,02 (1H, $J=6,0$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1733, 1676, 1349, 1155.

Príklad 25

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 13)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (490 mg), získaného v referenčnom príklade 55, v zmesi dichlórmetánu (15 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (9 ml) postupne pridal vodný roztok chlórídu amonného (pripravovaný rozpustením 79 mg v 3 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,17 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 40% acetonitril/voda) za vzniku amorfnej pevnej látky (306 mg). Následne sa k roztoku tejto pevnej látky (44 mg) v etanole (4 ml) pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (0,05 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (47 mg, výťažok 58 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,0), 1,69-1,82 (2H, m), 1,96-2,08(2H, m), 3,42 (2H, m), 3,66 (2H, m), 4,19 (2H, q, J=7,0), 4,43 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,80 (1H, m), 6,45 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,59 (1H, d, J=16,0), 7,33 (1H, d, J=9,0), 7,41 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,59 (1H, d, J=2,5), 7,69 (1H, d, J=8,0), 7,74 (1H, d, J=8,0), 7,75 (1H, dd, J=9,0, 5,0), 7,89 (1H, s), 8,03 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 8,15 (1H, d, J=5,0), 8,48 (1H, d, J=2,5);

IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1675, 1352, 1155.

Príklad 26

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 517)

Etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridyl)-piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetát (247 mg), získaný v príklade 25, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (12 ml) a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu

sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 27% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlorovodíkovej (10 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (427 mg, výtťažok 84 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

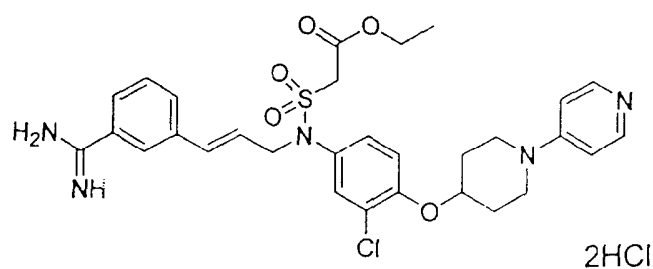
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,69-1,81(2H, m), 1,97-2,08(2H, m), 3,42 (2H, m), 3,67 (2H, m), 4,29 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,80 (1H, m), 6,45 (1H, dt, $J=16,0, 6,0$), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,33 (1H, d, $J=9,0$), 7,41 (1H, dd, $J=9,0, 2,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,59 (1H, d, $J=2,5$), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,74 (1H, d, $J=8,0$), 7,77 (1H, dd, $J=9,0, 5,5$), 7,89 (1H, s), 8,04 (1H, dd, $J=9,0, 2,0$), 8,15 (1H, d, $J=5,5$), 8,48 (1H, d, $J=2,0$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1675, 1348, 1154.

Príklad 27

Dihydrochlóríd etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 14)



Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (637 mg), získaného v referenčnom príklade 59, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlórvoď. Výsledná zmes sa miešala 5,5 hodiny pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa

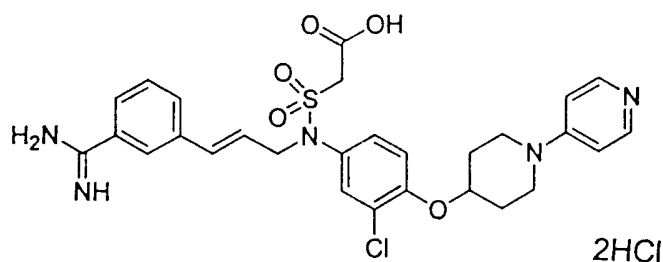
odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravovaný rozpustením 115mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,21 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíku v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMCPack ODS-A; YMC, eluent: 27% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej, a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (456 mg, výtťažok 62 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,72-1,82 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 3,71 (2H, m), 3,86 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, s), 4,48 (2H, d, $J=6,0$), 4,87 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,59 (1H, d, $J=16,0$), 7,23 (2H, $J=7,5$), 7,34 (1H, d, $J=9,0$), 7,41 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,59 (1H, d, $J=2,5$), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,74 (1H, d, $J=8,0$), 7,88 (1H, s), 8,24 (2H, d, $J=7,5$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1352, 1155.

Príklad 28

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 518)



Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (315 mg), získaný v príklade 27, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 8 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; VMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (0,50 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (286 mg, výťažok 95 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆)δ ppm: 1,70-1,80(2H, m), 1,99-2,09 (2H, m), 3,69 (2H, m), 3,85 (2H, m), 4,26 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,86 (1H, m), 6,45 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,22 (2H, d, J=7,5), 7,33 (1H, d, J=9,0), 7,42 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,59 (1H, d, J=2,5), 7,69 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,89 (1H, s), 8,24 (2H, d, J=7,5);

IR (KBr, cm⁻¹): 1731, 1675, 1347, 1154.

Príklad 29

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 15)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1590 mg), získaného v referenčnom príklade 63, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala 7 hodín pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chlóridu amonného (pripravovaný rozpustením 285 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,53 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODSA; YMC, eluent: 27% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej, a výsledná zmes sa odparila vo

vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1280 mg, výtťažok 70 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,58-1,68 (2H, m), 1,89-1,99(2H, m), 3,68 (2H, m), 4,04 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,80 (1H, m), 6,43 (1H, dt, $J=16,0,6,0$), 6,59 (1H, d, $J=16,0$), 6,63 (1H, t, $J=4,5$), 7,31 (1H, d, $J=9,0$), 7,39 (1H, dd, $J=9,0, 2,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,57 (1H, d, $J=2,5$), 7,67 (1H, d, $J=8,0$), 7,74 (1H, d, $J=8,0$), 7,86 (1H, s), 8,36 (2H, d, $J=4,5$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1740, 1676, 1348, 1151.

Príklad 30

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 519)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (800 mg), získaný v príklade 29, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (40 ml) a výsledná zmes sa miešala 9 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 35 až 50% acetonitril/voda). Získaná amorfne pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (673 mg, výtťažok 88 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,60-1,70 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 3,60-3,80 (2H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,81 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0,6,0$), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 6,68 (1H, t, $J=5,0$), 7,31 (1H, d, $J=9,0$), 7,40 (1H, dd, $J=9,0, 2,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,58 (1H, d, $J=2,5$), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,89 (1H, s), 8,40 (2H, $J=5,0$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1675, 1345, 1154.

Príklad 31

Trihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 16)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (945 mg), získaného v referenčnom príklade 67, v zmesi dichlórmétanu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala 6,5 hodiny pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravovaný rozpustením 166 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,31 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíku v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMCPack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (328 mg, výtťažok 29 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,0), 1,96-2,09 (2H, m), 2,18-2,31 (2H, m), 3,07 (2H, m), 3,33 a 3,46 (celkom 2H, obidva m), 4,19 (2H, q, J=7,0), 4,41 (2H, s), 4,42-4,52 (2H, m), 4,46 (2H, d, J=6,0), 4,62 a 4,89 (celkom 1H, obidva m), 6,43 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,57 (1H, d, J=16,0), 7,30 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,58 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=8,0), 7,72 (1H, d, J=8,0), 7,75 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,36-8,48 (1H, m), 8,79 (1H, d, J=4,5), 8,96 (1H, m);

IR(KBr,cm⁻¹): 1736, 1674, 1350, 1154.

Príklad 32

• Trihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 520)

Trihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (175 mg), získaný v príklade 31, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (10 ml) a výsledná zmes sa miešala 8 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 až 20% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (74 mg, výťažok 44 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,97-2,12 (2H, m), 2,17-2,34 (2H, m), 3,00-3,17 (2H, m), 3,33 a 3,46 (celkom 2H, obidva m), 4,27 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,48-4,56 (2H, m), 4,62 a 4,90 (celkom 1H, obidva m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,57 (1H, d, J=16,0), 7,30 (1H, m), 7,36-7,45 (1H, m), 7,54 (1H, t, J=8,0), 7,58 (1H, s), 7,69 (1H, d, J=8,0), 7,72 (1H, d, J=8,0), 7,83-7,93 (2H, m), 8,60 (1H, m), 8,86 (1H, d, J=5,0), 9,06 (1H, m);

IR(KBr, cm⁻¹): 1731, 1675, 1347, 1155.

Príklad 33

Trihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 17)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (971 mg), získaného v referenčnom príklade 72, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala 7 hodín pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanolu (20 ml) postupne pridal vodný roztok chlóridu amónneho (pripravavoný rozpustením 171mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,32 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíku v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODSA; YMC, eluent: 10 až 35% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej, a

výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom sa lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (580 mg, výtťažok 49 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=7,0$), 1,98-2,16 (2H, m), 2,16-2,40 (2H, m), 3,07 (2H, m), 3,32 a 3,44 (celkom 2H, obidva m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (2H, s), 4,46 (2H, d, $J=6,0$), 4,44-4,56 (2H, m), 4,62 a 4,90 (celkom 1H, obidva m), 6,43 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,30 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,58 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,88 (1H, s), 8,00 (2H, m), 8,82 (2H, m);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1675, 1351, 1155.

Príklad 34

Trihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 521)

Trihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (440 mg), získaný v príklade 33, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (10 ml) a výsledná zmes sa miešala 2 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10 až 20% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (155 mg, výtťažok 37 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,97-2,16 (2H, m), 2,16-2,40 (2H, m), 3,10 (2H, m), 3,32 a 3,44 (celkom 2H, obidva m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,56 (2H, m), 4,61 a 4,90 (celkom 1H, obidva m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,31 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,59 (1H, s), 7,71 (2H, m), 7,90 (1H, s), 8,18 (2H, m), 8,91 (2H, m);

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1675, 1347, 1154.

Príklad 35

Trihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 18)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidín-4-yloxy]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát(1727 mg), získaného v referenčnom príklade 77, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala 6,5 hodiny pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanolu (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravovaný rozpustením 296 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,72 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMCPack ODS-A; YMC, eluent: 25 až 30% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej, a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (944 mg, výťažok 45 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,0), 2,00-2,12 (2H, m), 2,21-2,33 (2H, m), 3,10-3,70 (4H, m), 3,48-3,60 (4H, m), 4,19 (2H, q, J=7,0), 4,42 (2H, s), 4,48 (2H, d, J=6,0), 4,82 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,33 (1H, d, J=9,0), 7,42 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,60 (1H, d, J=2,5), 7,67-7,75 (1H, m), 7,70 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,80 (1H, m), 7,90 (1H, s), 8,26 (1H, m), 8,73 (1H; d, J=5,0);

IR (KBr,cm⁻¹):1736,1674,1350,1154.

Príklad 36

Trihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 522)

Trihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (400 mg), získaný v príklade 35, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 4,5 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 17% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (201 mg, výťažok 52 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 2,00-2,12 (2H, m), 2,20-2,32 (2H, m), 3,20-3,60 (4H, m), 3,39-3,48 (2H, m), 3,50-3,59 (2H, m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,81 (1H, m), 6,45 (1H, di, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,32 (1H, d, J=9,0), 7,42 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,50-7,58 (1H, m), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,58-7,66 (1H, m), 7,60 (1H, d, J=2,5), 7,69 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,89 (1H, s), 8,07 (1H, m), 8,65 (1H, d, J=4,5);

IR(KBr, cm⁻¹): 1730, 1675, 1347, 1154.

Príklad 37

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 19)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1,30 g), získaného v referenčnom príklade 81, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala 6 hodín pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravovaný rozpustením 0,24 g v 10ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,45 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíku v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo

vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,20 g, výtťažok 80 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,47-1,60 (2H, m), 1,64-1,76 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 1,94-2,12 (4H, m), 2,16-2,36 (2H, m), 3,02 (2H, m), 3,32-3,55 (3H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, s), 4,48 (2H, d, $J=6,0$), 4,68 a 4,92 (celkom 1H, obidva m), 6,45 (1H, dt, $J=16,0, 6,0$), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,32 (1H, m), 7,42 (1H, m), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,60 (1H, m), 7,68-7,76 (2H, m), 7,92 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1739, 1674, 1354, 1156.

Príklad 38

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 523)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (790 mg), získaný v príklade 37, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 4,5 hodiny pri 60°C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zostatok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (522 mg, výtťažok 69 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,48-1,63 (2H, m), 1,63-1,76 (2H, m), 1,76-1,88 (2H, m), 1,93-2,10 (4H, m), 2,15-2,35 (2H, m), 2,91-3,13 (2H, m), 3,20-3,59 (3H, m), 4,26 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,66 a 4,91 (celkom 1H, obidva m), 6,45 (1H, dt, $J=16,0, 6,0$), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,31 (1H, d, $J=9,0$), 7,42 (1H, dd, $J=9,0, 2,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,61 (1H, d, $J=2,5$), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1676, 1348, 1155.

Príklad 39

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1,2-dimetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 20)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-(1,2-dimetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1100 mg), získaného v referenčnom príklade 89, v zmesi dichlórmetánu (20 ml) a etanolu (20 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík, a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanole (25 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravovaný rozpustením 240 mg v 5 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,54 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíku v dioxáne (0,40 ml), a výsledná zmes sa odparila vo vákuu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (420 mg, výtťažok 33 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,0), 1,33 (3H, d, J=6,5), 1,70-1,85 (1H, m), 1,85-2,00 (1H, m), 2,20-2,35 (2H, m), 2,75 (3H, s), 3,05-3,15 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 4,19 (2H, q, J=7,0), 4,41 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,65 (1H, m), 6,43 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,33 (1H, d, J=9,0), 7,40 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,59 (1H, d, J=2,5), 7,68 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1675.

Príklad 40

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1,2-dimetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 524)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1,2-dimetylpiiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (260 mg), získaný v príklade 39, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri 60°C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej, a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (220 mg, výťažok 89 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,33 (3H, d, J=6,5), 1,70-1,80 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 2,20-2,35 (2H, m), 2,76 (3H, s), 3,05-3,15 (1H, m), 3,20-3,35 (1H, m), 3,45-3,60 (1H, m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,64 (1H, m), 6,43 (1H, dt, J=16,0,6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,33 (1H, d, J=9,0), 7,41 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,59 (1H, d, J=2,5), 7,68 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,86 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1676.

Príklad 41

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(indolizín-7-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 21)

Roztokom etyl-*N*-[3-chlór-4-(indolizín-7-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (600 mg), získaného v referenčnom príklade 95, v zmesi dichlórmetánu (20 ml) a etanolu (20 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodfk, a výsledná zmes sa miešala 3 hodiny pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zostatku v etanolu (25 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravovaný rozpustením 130 mg v 5 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,29 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zostatok sa čistil preparatívnou HPLC (YMCPack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). K roztoku získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa pridal 4N roztok

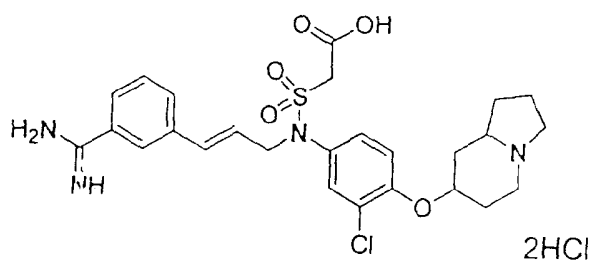
chlórovodíka v dioxáne (0.20 ml). a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (140 mg, výťažok 20 %) vo forme žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1.60-2.35 (8H, m), 3.00-3,10 (2H, m), 3.25-3.35 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,98 (1H, m), 6,43 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,30-7,35 (1H, m), 7,40-7,45 (1H, m), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,55-7,65 (1H, m), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675.

Príklad 42

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(indolizín-7-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 525)



Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(indolizín-7-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (130 mg), získaný v príklade 41, sa rozpustil v 3N chlórovodíkovej kyseline (15 ml) a výsledná zmes sa miešala 3 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Paek ODS-A; VMC, eluent: 15% acetonitril/voda). Získaná amorfная pevná látka sa

rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (110 mg, výťažok 88 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,60-2,35 (8H, m), 2,95-3,10 (2H, m), 3,15-3,50 (3H, m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,99 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,30-7,35 (1H, m), 7,40-7,45 (1H, m), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,55- 7,65 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1734, 1675.

Príklad 43

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 57)

Roztokom etyl-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (570 mg), získaného v referenčnom príklade 99, v zmesi dichlórmetánu (20 ml) a etanolu (20 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík, a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 140 mg v 5 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,31 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMCPaek ODS-A; YMC, eluent: 17,5% acetonitril/voda). Následne sa k roztoku získanej amorfnej pevnej látky v etanole (10 ml) pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (0,22 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (150 mg, výťažok 22 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,85-2,05 (2H, m), 2,05-2,25 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,00-3,15 (2H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 4,20 (2H, q, $J=7,0$), 4,34 (2H, s), 4,44 (2H, d, $J=6,0$), 4,50-4,60 a 4,70-4,80 (celkom 1H, obidva m), 6,43 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,55 (1H, d, $J=16,0$), 7,00-7,10 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,71 (1H, d, $J=8,0$), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1674.

Príklad 44

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 561)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (250 mg), získaný v príklade 43, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (30 ml) a výsledná zmes sa miešala 3 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (160 mg, výťažok 58 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆)δ ppm: 1,80-1,95 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,05-2,25 (2H, m), 2,70-2,80 (3H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 4,20 (2H, s), 4,45 (2H, d, J=6,0), 4,53 a 4,74 (celkom 1H, obidva m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,55 (1H, d, J=16,0), 7,02 (1H, d, J=9,0), 7,05 (1H, d, J=9,0), 7,39 (1H, d, J=9,0), 7,41 (1H, d, J=9,0), 7,54 (1H, t, J=8,0), 7,68 (1H, d, J=8,0), 7,71 (1H, d, J=8,0), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹) 1733, 1676.

Príklad 45

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 85)

Roztokom etyl-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu (1298 mg), získaného v referenčnom príklade 104, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (15 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík a výsledná zmes sa miešala 6,5 hodiny pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa

odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 246 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,32 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent:25% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlóróvodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (1115 mg, výťažok 74%) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=7,0$), 1,91 a 2,06 (celkom 2H, obidva m), 2,17-2,27 (2H,m), 2,73 (3H,m), 2,87 a 3,50 (celkom 2H, obidva m), 3,37 a 3,44 (celkom 2H, obidva m), 4,19 (2H,q, $J=7,0$), 4,45 (2H,m), 4,50 (2H, d, $J=6,0$), 4,74 a 5,00 (celkom 1H, obidva m), 6,45 (1H, dt, $J=16,6$), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,39 a 7,45 (celkom 1H, obidva d, $J=10,0$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,65-7,74 (4H, m), 7,89 (1H, s);

IR(KBr, cm^{-1}):1739, 1676, 1353, 1155.

Príklad 46

Dihydrochlorid *N*-[3-(3amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-metyl.piperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 589)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-metyl.piperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu (803 mg), získaný v príklade 45, sa rozpustil v 3N chlóróvodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 8 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 17% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlóróvodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (607 mg, výťažok 79 %) ve forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

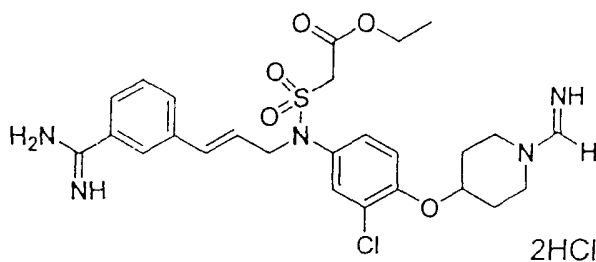
^1H NMR (500MHz, CD_3OD) δ ppm: 1,93 a 2,17 (celkom 2H, obidva m), 2,28 a 2,39 (celkom 2H, obidva m), 2,90 (3H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 3,47 a 3,60 (celkom 2H, obidva m),

4,12 (2H, s), 4,55 (2H, d, $J=6,5$), 5,00 (1H, m), 6,43 (1H, dt, $J=16,0, 6,5$), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,30 a 7,36 (celkom 1H, obidva m), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,65 (1H, d, $J=8,0$), 7,71 (1H, d, $J=8,0$), 7,72-7,80 (2H, m), 7,80 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1733, 1676, 1350, 1154.

Príklad 47

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-formimidoylpiperidín-4-yloxy)fenyl] sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 22)



(a) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-4-ylidene-5-oxo-5H-tetrazol-5-yl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

Roztokom etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-chlór-fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1200 mg), získaného v referenčnom príklade 70, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (20 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík. Výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 208 mg v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,40 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda).

Následne sa k roztoku získanej amorfnej pevnej látky v metanole (20 ml) pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (0,50 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (662 mg, výťažok 56 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,88 (2H, m), 2,10 (2H, m), 3,08 (2H, m), 3,17 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,5$), 4,78 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,30 (1H, d, $J=9,5$), 7,41 (1H, dd, $J=9,5$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,59 (1H, d, $J=2,5$), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1675.

(b) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlor-4-(1-formimidoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

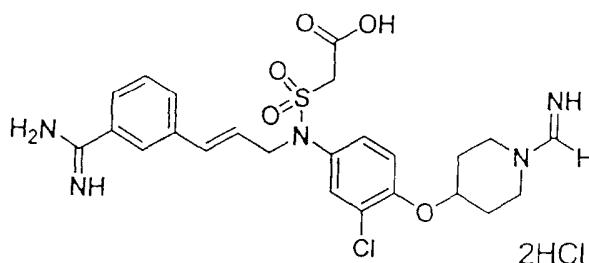
K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlor-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,79 g), získaného v príklade 47 (a), v etanole (25 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal hydrochlorid etyl-formimidátu (0,29 g) a trietylamin (0,72 ml) a výsledná zmes sa ponechala stáť 16 hodín pri izbovej teplote. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (10 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODSA; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Následne sa k roztoku získanej amorfnej pevnej látky v etanole (10 ml) pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,50 g, výťažok 61 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,73-1,87 (2H, m), 1,99-2,10 (2H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 3,71-3,78 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,81-4,86 (1H, m), 6,45 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,33 (1H, d, $J=9,0$), 7,41 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,60 (1H, d, $J=2,5$), 7,69-7,75 (2H, m), 7,90 (1H, s), 7,99 (1H, dd, $J=15,0$, 7,0);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1702, 1675, 1351, 1155.

Príklad 48

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-formimidoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 526)



Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-formimidoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,35 g), získaný v príklade 47 (b), sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (15 ml) a výsledná zmes sa miešala 4,5 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (3 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,17 g, výťažok 52 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

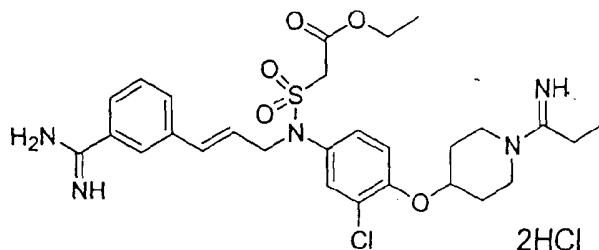
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,73-1,87 (2H, m), 1,98-2,11 (2H, m), 3,57-3,79 (4H, m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,79-4,86 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,32 (1H, d, J=9,0), 7,42 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,59 (H, d, J=2,5), 7,70 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,89 (1H, s), 7,99 (1H, dd, J=15,0, 7,0);

IR(KBr,cm⁻¹): 1731, 1703, 1675, 1347, 1154.

Príklad 49

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(1-iminopropyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 23)



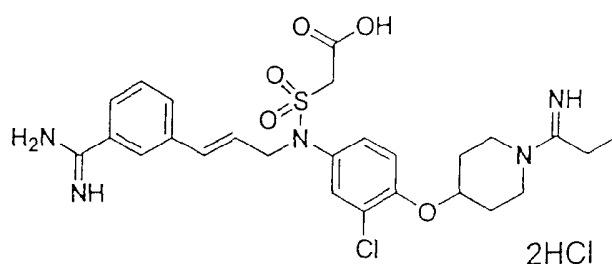
K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,77 g), získaného v príklade 47(a), v etanole (25 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal hydrochlorid etyl-propionimidátu (0,54 g), pripravený z propionitrilu postupom popísaným v J.Amer.Chem. Soc., 98, 567 (1976) a trietylamin (0,88 ml) a výsledná zmes sa nechala stáť pri izbovej teplote 22 hodín. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie sa postupne pridával ďalší hydrochlorid etyl-propionimidát (0,18 g) a trietylamin (0,35 ml) a výsledná zmes sa miešala 4,5 hodiny pri izbovej teplote. Potom sa do reakčnej zmesi pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (10 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). Následne sa k roztoku získanej amorfnej pevnej látky v etanole (10 ml) pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,57 g, výťažok 67 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,15 (3H, t, $J=7,5$), 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,74-1,83 (2H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,61 (2H, q, $J=7,5$), 3,58-3,77 (4H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=5,5$), 4,80-4,89 (1H, m), 6,45 (1H, dt, $J=15,5$, 5,5), 6,58 (1H, d, $J=15,5$), 7,33 (1H, d, $J=9,0$), 7,41 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,59 (1H, d, $J=2,5$), 7,69-7,74 (2H, m), 7,90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1671, 1619, 1352, 1157.

Príklad 50

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(1-
iminopropyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 527)



Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(1-
iminopropyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (0,42 g), získaný v príklade 49, sa
rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (15 ml) a výsledná zmes sa miešala 6,5 hodiny pri 60 °C.
Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil
preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 18% acetonitril/voda). Získaná amorfná
pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (3 ml) a výsledná zmes sa odparila vo
vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej
zlúčeniny (0,37 g, výťažok 93 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,15 (3H, t, J=7,5), 1,71-1,87 (2H, m), 2,00-2,12
(2H, m), 2,63 (2H, q, J=7,5), 3,59-3,81 (4H, m), 4,30 (2H, s), 4,48 (2H, d, J=5,5), 4,81-4,88 (1H,
m), 6,46 (1H, dt, J=16,0, 5,5), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,34 (1H, d, J=9,0), 7,43 (1H, dd, J=9,0,2,5),
7,55 (1H, t, J=8,0), 7,60 (1H, d, J=2,5), 7,70-7,76 (2H, m), 7,94 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1734, 1671, 1620, 1349, 1156.

Príklad 51

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-
iminofenylmetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 24)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,69 g), získaného v príklade 47(a), v etanole (20 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal hydrochlorid etyl-benzimidátu (0,63 g) a trietylamín (0,94 ml) a výsledná zmes sa miešala 2,5 hodiny pri 60 °C, a potom sa nechala stáť 16,5 hodiny pri izbovej teplote. Výsledná zmes sa ďalej miešala 11,5 hodiny pri 60 °C, a potom sa nechala stáť pri izbovej teplote 60,5 hodiny. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (0,36 g, výťažok 45 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,0), 1,73-1,81 (1H, m), 1,90-2,03 (2H, m), 2,17-2,24 (1H, m), 3,30-3,51 (2H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 3,89-3,95 (1H, m), 4,18 (2H, q, J=7,0), 4,41 (2H, s), 4,47 (1H, d, J=6,0), 4,83-4,88 (1H, m), 6,43 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,33 (1H, d, J=9,0), 7,40 (1H, dd, J=9,0,2,5), 7,53-7,73 (9H, m), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738,1671,1605,1353,1156.

Príklad 52

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-
iminofenylmetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 528)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-
iminofenylmetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,25 g), získaný v príklade 51, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (12 ml) a výsledná zmes sa miešala 3 hodiny pri 60 °C.

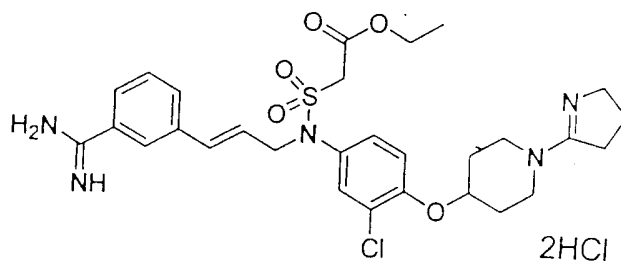
Po ochladiení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Získaná amorfna pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (3 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,21 g, výťažok 89 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnéj látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,70-1,78 (1H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 3,28-3,50 (2H, m), 3,83-3,90 (1H, m), 3,91-4,01 (1H, m), 4,27 (2H, s), 4,45 (2H, d, $J=5,0$), 4,82-4,89 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 5,0), 6,56 (1H, d, $J=16,0$), 7,32 (1H, d, $J=9,0$), 7,40 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,51-7,71 (9H, m), 7,90 (1H, s);

IR(KBr, cm^{-1}): 1733, 1673, 1605, 1349, 1155.

Príklad 53

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 25)



K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,75 g), získaného v príklade 47(a), v etanole (25 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 5-metoxi-3,4-di-hydro-2*H*-pyrrol (0,25 g), pripravený z 2-pyrrolidinónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamin (0,69 ml) a výsledná zmes sa miešala 10 hodín pri izbovej teplote, a potom sa nechala stáť pri izbovej teplote 84 hodín. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (10 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack

ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). Následne sa k roztoku získanej amorfnej pevnej látky v etanole (10 ml) pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,52 g, výtťažok 62 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

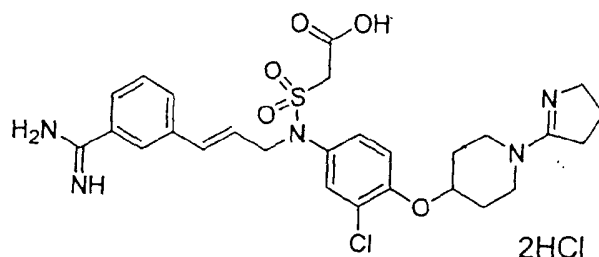
^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,75-1,86 (2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 2,97 (2H, t, $J=8,0$), 3,50-3,91 (6H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,81-4,87 (1H, m), 6,45 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,34 (1H, d, $J=9,0$), 7,41 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,59 (1H, d, $J=2,5$), 7,70-7,74 (2H, m), 7,91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1672, 1352, 1156.

Príklad 54

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 529)



Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (0,36 g), získaný v príklade 53, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (15 ml) a výsledná zmes sa miešala 6 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15 až 18% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (3 ml) a výsledná zmes sa

odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,32 g, výťažok 90 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,73-1,88(2H, m), 2,00-2,14 (4H, m), 2,97 (2H, t, $J=8,0$), 3,50-3,88 (6H, m), 4,30 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=5,5$), 4,81-4,88 (1H, m), 6,46 (1H, dt, $J=16,0$, 5,5), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,34 (1H, d, $J=9,0$), 7,42 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,59 (1H, d, $J=2,5$), 7,71-7,76 (2H, m), 7,93 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1734, 1672, 1350, 1155.

Príklad 55

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 26)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,81 g), získaného v príklade 47(a), v etanole (20 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 6-etoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridín (0,33 g), pripravený z piperidín-2-ónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamin (0,74 ml) a výsledná zmes sa miešala 3,5 hodiny pri 35 °C, nechala sa stáť pri izbovej teplote 11 hodín, a potom sa ďalej miešala 24 hodín pri 45 °C. Potom sa do reakčnej zmesi pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMCPack ODS-A; YMC, eluent: 23% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (1 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,21 g, výťažok 23 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=7,0$), 1,65-1,80 (6H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,66-2,72 (2H, m), 3,30-3,36 (2H, m), 3,49-3,75 (4H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=5,5$), 4,81-4,87 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 5,5), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,33 (1H, d, $J=9,0$), 7,41 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,53-7,59 (2H, m), 7,69-7,74 (2H, m), 7,90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1674, 1637, 1354, 1155.

Príklad 56

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 530)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (0,28 g), získaný v príklade 55, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (12 ml) a výsledná zmes sa miešala 5 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 18% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (3 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,19 g, výťažok 71 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,64-1,81 (6H, m), 1,99-2,08 (2H, m), 2,67-2,72 (2H, m), 3,30-3,37 (2H, m), 3,55-3,78 (4H, m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,80-4,87 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,32 (1H, d, J=9,0), 7,41 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,53-7,59 (2H, m), 7,67-7,74 (2H, m), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1734, 1675, 1637, 1352, 1156.

Príklad 57

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín-7-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 27)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,75 g), získaného v príklade 47(a), v etanole (25 ml), se pri izbovej teplote postupne pridal 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín (0,39 g) a trietylamin (0,85 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 7 hodín, a potom sa nechala

stát' pri izbovej teplote 15 hodín. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie se postupne pridaval ďalší 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín (0,22 g) a trietylamin (0,51 ml) a výsledná zmes sa miešala 12 hodín pri 45 °C, nechala sa stát' pri izbovej teplote 11 hodín, a potom sa ďalej miešala 10 hodín pri 45 °C. Potom sa do reakčnej zmesi pridával 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridával 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,30 g, výtazok 35 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 1,21 (3H, t, J=7,0), 1,52-1,63 (4H, m), 1,68-1,81(4H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,84-2,88 (2H, m), 3,36-3,42 (2H, m), 3,62-3,91 (4H, m), 4,18 (2H, q, J=7,0), 4,41 (2H, s), 4,46 (2H, d, J=6,0), 4,81-4,87 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,57 (1H, d, J=16,0), 7,32 (1H, d, J=9,0), 7,40 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,52- 7,59 (2H, m), 7,66-7,74(2H, m), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1674, 1628, 1353, 1156.

Príklad 58

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín-7-yl)piperidín-4 yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 531)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín-7-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (0,24 g), získaný v príklade 57, sa rozpustil v 3N chlóróvodíkovej kyseline (10 ml) a výsledná zmes se miešala 6 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 18% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlóróvodíkovej (3 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,18 g, výtazok 76 %) ve forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,52-1,62 (4H, m), 1,67-1,82 (4H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,84-2,88 (2H, m), 3,43-3,49 (2H, m), 3,63-3,91 (4H, m), 4,27 (2H, s), 4,46 (2H, d, $J=5,5$), 4,80-4,86 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 5,5), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,32 (1H, d, $J=9,0$), 7,40 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,51-7,61 (2H, m), 7,68-7,75 (2H, m), 7,89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1734, 1675, 1628, 1351, 1156.

Príklad 59

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-armidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 81)

(a) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

Roztokom etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1,46 g), získaného v referenčnom príklade 108, v zmesi dichlormetánu (50 ml) a etanolu (25 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, 1 hodinu prebublával chlór vodík a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 8 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanole (40 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 0,30 g v 15 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,58 ml) a výsledná zmes sa ponechala stáť pri izbovej teplote 12 hodín. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda) za vzniku titulnej zlúčeniny (0,98 g, výťažok 68 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,83 (2H, m), 2,10 (2H, m), 3,05 (2H, m), 3,19 (2H, m), 4,20 (2H, q, $J=7,0$), 4,34 (2H, s), 4,45 (2H, d, $J=6,0$), 4,66 (1H, m), 6,45 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,55 (1H, d, $J=16,0$), 7,04 (2H, d, $J=8,5$), 7,39 (2H, d, $J=8,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1675.

(b) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,52 g), získaného v príklade 59(a), v etanole (5 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 5-metoxi-3,4-dihydro-2*H*-pyrol (0,26 g), pripravený z 2-pyrolidinónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylámín (0,60 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 29 hodín a potom se odparila ve vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). Následne sa k roztoku získanej amorfnej pevnej látky v etanole (40 ml) pridal 4N roztok chlorovodíka v dioxáne (0,75 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,43 g, výtťažok 77 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

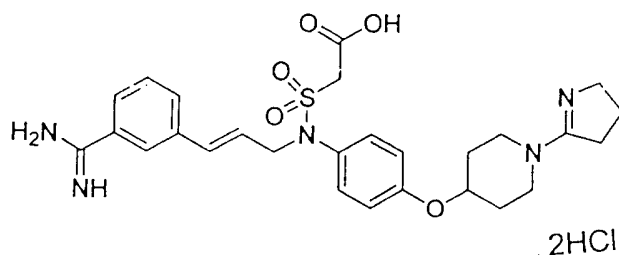
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆)δ ppm: 1,23 (3H, t, *J*=7,0), 1,68-1,80 (2H, m), 2,00-2,14 (4H, m), 2,96 (2H, t, *J*=8,0), 3,46-3,87 (6H, m), 4,20 (2H, q, *J*=7,0), 4,34 (2H, s), 4,45 (2H, d, *J*=6,0), 4,67-4,73 (1H, m), 6,44 (1H, dt, *J*=16,0, 6,0), 6,55 (1H, d, *J*=16,0), 7,04 (2H, d, *J*=9,0), 7,39 (2H, d, *J*=9,0), 7,55 (1H, t, *J*=8,0), 7,68-7,73 (2H, m), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1671, 1349, 1157.

Príklad 60

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 585)



Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (0,38 g), získaný v príklade 59(b), sa rozpustil v 3N chlorovodíkovej kyseline (10 ml) a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlorovodíkovej (3 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu do sucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,21 g, výt'azok 59 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,68-1,80(2H, m), 2,00-2,13 (4H, m), 2,96 (2H, t, *J*=8,0), 3,46-3,72 (5H, m), 3,83-3,92 (1H, m), 4,20 (2H, s), 4,45 (2H, d, *J*=5,5), 4,67- 4,73 (1H, m), 6,45 (1H, dt, *J*=16,0, 5,5), 6,54 (1H, d, *J*=16,0), 7,04 (2H, d, *J*=9,0), 7,39 (2H, d; *J*=9,0), 7,54 (1H, t, *J*=8,0), 7,71(2H, d, *J*=8,0), 7,90 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1672, 1347, 1155.

Príklad 61

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 82)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,50 g), získaného v príklade 59(a), v etanole (5 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 6-etoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridín (0,31 g), pripravený z piperidín-2-ónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147(1992) a trietylamin (0,60 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 dni a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). Následne sa k roztoku získanej amorfnej pevnej látky v etanole (25 ml) pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,27 g, výt'azok 47 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,65-1,78 (6H, m), 1,99-2,07 (2H, m), 2,68-2,72 (2H, m), 3,29-3,36 (2H, m), 3,44-3,55 (2H, m), 3,70-3,90 (2H, m), 4,20 (2H, q, $J=7,0$), 4,34 (2H, s), 4,44 (2H, d, $J=5,5$), 4,68-4,74 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 5,5), 6,55 (1H, d, $J=16,0$), 7,03 (2H, d, $J=9,0$), 7,39 (2H, d, $J=9,0$), 7,55 (1H, t, $J=7,7$), 7,68-7,73 (2H, m), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

Príklad 62

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny -
(ilustratívna zlúčenina číslo 586)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (0,76 g), získaný v príklade 61, sa rozpustil v 3N chlorovodíkovej kyseline (15 ml) a výsledná zmes sa miešala 6 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Získaná amorfna pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlorovodíkovej (5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,60 g, výtťažok 83 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,65-1,78 (6H, m), 2,00-2,07 (2H, m), 2,68-2,71 (2H, m), 3,30-3,55 (4H, m), 3,70-3,87 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,45 (2H, d, $J=5,5$), 4,67-4,73 (1H, m), 6,45 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,55 (1H, d, $J=16,0$), 7,03 (2H, d, $J=9,0$), 7,39 (2H, d, $J=9,0$), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,67-7,73 (2H, m), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1734, 1674, 1637, 1348, 1156.

Príklad 63

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepin-7-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 83)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,51 g), získaného v príklade 59(a), v etanole (5 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín (0,34 g) a trietylamin (0,60 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 18 hodín a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODSA; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4*N* roztok chlorovodíka v dioxáne (1 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,14 g, výtťažok 24 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆)δ ppm: 1,23 (3H, t, *J*=7,0), 1,46-1,76 (8H, m), 2,01-2,10 (2H, m), 2,86-2,89 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 3,57-3,70 (2H, m), 3,85-3,97 (2H, m), 4,20 (2H, q, *J*=7,0), 4,34 (2H, s), 4,45 (2H, d, *J*=6,0), 4,70-4,76 (1H, m), 6,45 (1H, dt, *J*=16,0, 6,0), 6,55 (1H, d, *J*=16,0), 7,39 (2H, d, *J*=9,0), 7,54 (2H, d, *J*=9,0), 7,54 (1H, t, *J*=8,0 Hz), 7,69-7,73 (2H, m), 7,90 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1674, 1629, 1351, 1158.

Príklad 64

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín-7-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 587)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín-7-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (0,96 g), získaný v príklade 63, sa rozpustil v 3*N* chlórrovodíkovej kyseline (25 ml) a výsledná zmes sa miešala 6 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1*N* kyseline chlórrovodíkovej (5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo

vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0.54 g, výtťažok 59 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

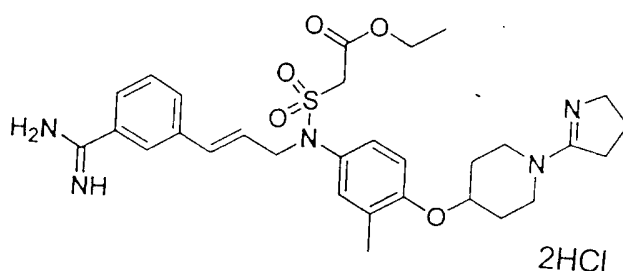
^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.53-1.64 (4H, m), 1.68-1.77 (4H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.86-2.88 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.56-3.70 (2H, m), 3.78-3.97 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.45 (2H, d, $J=6.0$), 4.69-4.75 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.55 (1H, d, $J=16.0$), 7.04 (2H, d, $J=9.0$), 7.40 (2H, d, $J=9.0$), 7.54 (1H, t, $J=7.5$), 7.69-7.72 (2H, m), 7.90 (1H, s);

IR(KBr, cm^{-1}): 1733, 1677, 1629, 1344, 1154.

Príklad 65

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-metylfenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 53)



(a) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-metyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

Roztokom etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-metylfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1,90 g), získaného v referenčnom príklade 112, v zmesi dichlórmetánu (40 ml) a etanolu (40 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín v nádobe vybavenej zátkou a

potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanole (45 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 0,34 g v 15 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,64 ml) a výsledná zmes sa ponechala stáť pri izbovej teplote 13 hodín. Potom sa k reakčnej zmеси pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne a výsledná smes se odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Následne sa k roztoku získanej amorfnej pevnej látky v metanole (20 ml) pridal 4N roztok chlóróvodíku v etyl-acetátu (1 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (1,36 g, výťažok 73 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,87 (2H, m), 2,10 (2H, m), 2,17 (3H, s), 3,07 (2H, m), 3,17 (2H, m), 4,20 (2H, q, $J=7,0$), 4,33 (2H, s), 4,44 (2H, d, $J=6,0$), 4,65 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,56 (1H, d, $J=16,0$), 7,05 (1H, d, $J=9,0$), 7,24 (1H, dd, $J=9,0, 2,5$), 7,29 (1H, d, $J=2,5$), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,71 (2H, m), 7,90 (1H, s);

IR(KBr, cm^{-1}): 1738, 1675.

(b) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-metyl-fenyl]sulfamoylacetátu.

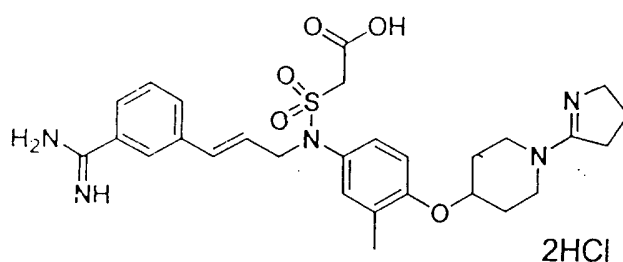
K roztoku etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-metyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (700 mg), získaného v príklade 65(a), v etanole (15 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 5-metoxý-3,4-dihydro-2*H*-pyrol (405 mg), pripravený z 2-pyrolidinónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamin (0,57 ml) a výsledná zmes sa miešala po izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODSA; YMC, eluent: 22% acetonitril/voda) za vzniku amorfnej pevnej látky (565 mg). Následne se k roztoku získanej amorfnej pevnej látky (151 mg) v etanole (4 ml) pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (157 mg, výťažok 66 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,72-1,85 (2H, m), 1,98-2,14 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=8,0$), 3,46-3,81 (6H, m), 4,20 (2H, q, $J=7,0$), 4,33 (2H, s), 4,44 (2H, d, $J=6,0$), 4,73 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,07 (1H, d, $J=9,0$), 7,24 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,29 (1H, d, $J=2,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,89 (1H, s);

IR(KBr, cm^{-1}): 1738, 1671, 1350, 1157.

Príklad 66

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-metylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 557)



Etyl-*N*-[3-(3-amidino-4-ylphenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-metylfenyl]sulfamoylacetát (409 mg), získaný v príklade 65(b), sa rozpustil v 4N chlór vodíkovej kyseline (12 ml) a výsledná zmes sa miešala 2 hodiny pri 70 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 17% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (10 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (266 mg, výtťažok 60 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,72-1,86(2H, m), 1,97-2,14(4H, m), 2,16 (3H, s), 2,96 (2H, m), 3,47-3,80 (5H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 4,19 (2H, s), 4,44 (2H, d, $J=6,0$), 4,72 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0, 6,0$), 6,56 (1H, d, $J=16,0$), 7,06 (1H, d, $J=8,5$), 7,25 (1H, dd, $J=8,5, 2,5$), 7,29 (1H, d, $J=2,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,89 (1H, s);

IR(KBr, cm^{-1}): 1733,1672,1347,1155.

Príklad 67

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-metyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacétátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 54)

K roztoku etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-metyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacétátu (730 mg), získaného v príklade 65(a), v etanole (15 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 6-etoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridín (482 mg), pripravený z piperidín-2-ónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamín (0,59 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 dni a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-PackODS-A; YMC, eluent: 28% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (6 ml) sa následne pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (0,39 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (331 mg, výťažok 36 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*⁶)δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,0), 1,64-1,70 (6H, m), 1,96-2,08 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,70 (2H, t, J=6,0), 3,25-3,37 (2H, m), 3,46-3,83 (4H, m), 4,20 (2H, q, J=7,0), 4,33 (2H, s), 4,44 (2H, d, J=6,0), 4,73 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,57 (1H, d, J=16,0), 7,06 (1H, d, J=9,0), 7,24 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,29 (1H, d, J=2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,70 (1H, d, J=8,0), 7,72 (1H, d, J=8,0), 7,90 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1674, 1637, 1351, 1157.

Príklad 68

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-metyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 558)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-metyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacétátu (265 mg), získaný v príklade 67,

sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (10 ml) a výsledná zmes sa miešala 5 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (8 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (236 mg, výtťažok 93 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,64-1,82 (6H, m), 1,96-2,08(2H, m), 2,16(3H, s), 2,70 (2H, m), 3,33 (2H, m), 3,46-3,83 (4H, m), 4,21 (2H, s), 4,44 (2H, d, $J=6,0$), 4,73 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,56 (1H, d, $J=16,0$), 7,05 (1H, d, $J=8,5$), 7,25 (1H, dd, $J=8,5$, 2,5), 7,29 (1H, d, $J=2,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1733, 1676, 1637, 1347, 1156.

Príklad 69

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-metyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepin-7-yl)piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 55)

K roztoku etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-metyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (640 mg), získaného v príklade 65(a) v etanole (12 ml), se pri izbovej teplote postupne pridal 7-metoxi-3,4,5,6-tetra-hydro-2*H*-azepin (348 mg) a trietylamin (0,26 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2,5 dňa a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODSA; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (0,42 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (336 mg, výtťažok 40 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,52-1,64 (4H, m), 1,68-1,82 (4H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,87 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 3,77-3,88 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,33 (2H, s), 4,44 (2H, d, $J=6,0$), 4,74 (1H, m), 6,44 (1H, dt,

$J=16,0, 6,0$), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,06 (1H, d, $J=8,5$), 7,25 (1H, dd, $J=8,5, 2,5$), 7,28 (1H, d, $J=2,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1675, 1628, 1351, 1157.

Príklad 70

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-metyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepin-7-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 559)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-metyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepin-7-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (335 mg), získaný v príklade 69, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (10 ml) a výsledná zmes sa miešala 5 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (10 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (258 mg, výťažok 80 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,53-1,65 (4H, m), 1,68-1,84 (4H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,88 (2H, m), 3,44-3,53 (2H, m), 3,62-3,93 (4H, m), 4,19 (2H, s), 4,40 (2H, d, $J=6,0$), 4,74 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0, 6,0$), 6,56 (1H, d, $J=16,0$), 7,05 (1H, d, $J=9,0$), 7,26 (1H, dd, $J=9,0, 2,5$), 7,29 (1H, d, $J=2,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,69 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,89 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1676, 1628, 1348, 1156.

Príklad 71

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 137)

- (a) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

Roztokom etyl-*N*-[4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (2,40 g), získaného v referenčnom príklade 119, v zmesi dichlórmétanu (20 ml) a etanolu (20 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, 2,5 hodiny prebublával chlór vodík a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín v nádobe vybavenej zátkou, a potom sa odparila vo vákuu. Následne se k roztoku zvyšku v etanole (20 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 0,50 g v 5 ml vody) a 28% roztok amoniaku (1,10 ml) a výsledná zmes sa nechala stáť pri izbovej teplote 13 hodín a odparila se vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (20 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíka v etyl-acetáte (0,90 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (0,60 g, výťažok 25 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆)δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,0), 1,85-2,00 (2H, m), 2,05-2,20 (2H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,15-3,25 (2H, m), 4,20 (2H, q, J=7,0), 4,38 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,80 (1H, m), 6,45 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,57 (1H, d, J=16,0), 7,24 (1H, m), 7,50 (1H, m), 7,54 (1H, m), 7,65-7,75 (3H, m), 7,90 (1H, m);

IR (KBr, cm⁻¹): 1736, 1671, 1658.

- (b) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]sulfamoylacetátu

K roztoku etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (500 mg), získaného v príklade 71(a), v etanole (15 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 5-metoxi-3,4-dihydro-2*H*-pyrol (340 mg), pripravený z 2-pyrolidinónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamin (0,77 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4N roztok

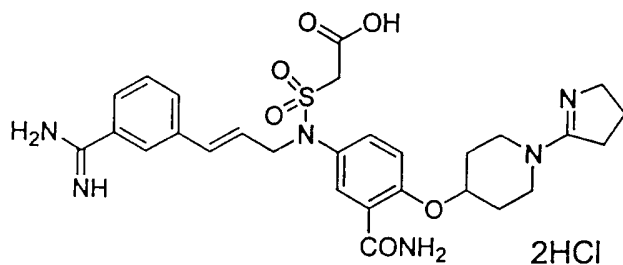
chlórovodíka v dioxáne (0,50 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (420 mg, výtťažok 67 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,80-1,95 (2H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 2,96 (2H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,61 (2H, m), 3,65- 3,75 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,20 (2H, q, $J=7,0$), 4,37 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,86 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,28 (1H, d, $J=9,0$), 7,51 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,77 (1H, d, $J=2,5$), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1670.

Príklad 72

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 641)



Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]sulfamoylacetátu (380 mg), získaný v príklade 71(b), sa rozpustil v 3*N* chlórovodíkovej kyseline (12 ml) a výsledná zmes sa miešala 3 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; VMC, eluent: 13% acetonitril/voda). Získaná

amorfná pevná látka sa rozpustila v zmesi 1N chlór vodíkovej kyseliny (1,2 ml) a vody (5 ml), a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (240 mg, výťažok 65 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,80-1,95(2H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 2,96 (2H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,61 (2H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,24 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,85 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,28 (1H, d, $J=9,0$), 7,52 (1H, dd, $J=9,0,2,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,67 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,77 (1H, d, $J=2,5$), 7,86 (1H, s);

IR(KBr, cm^{-1}): 1731, 1670.

Príklad 73

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 138)

K roztoku etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (500 mg), získaného v príklade 71(a), v etanole (15 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 6-etoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridín (360 mg), pripravený z piperidín-2-ónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamín (0,77 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie se postupne pridal 6-etoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridín (630 mg) a trietylamín (0,77 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote jeden deň a po uplynutí tejto doby se postupne pridával ďalší 6-etoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridín (320 mg) a trietylamín (0,35 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote jeden deň a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (6 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (0,25 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (200 mg, výťažok 31 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (3H, t, $J=7,0$), 1,65-1,90 (6H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,70 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 4,21 (2H, q, $J=7,0$),

4,37 (2H, s), 4,48 (2H, d, $J=6,0$), 4,87 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0, 6,0$), 6,59 (1H, d, $J=16,0$), 7,28 (1H, d, $J=9,0$), 7,52 (1H, dd, $J=9,0,3,0$), 7,56 (1H, t, $J=8,0$), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,78 (1H, d, $J=3,0$), 7,86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1673.

Príklad 74

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 642)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (200 mg), získaný v príklade 73, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 3 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 13% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (0,9 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (137 g, výt'azok 71 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,65-1,90 (6H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,69 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 4,24 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,86 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0,6,0$), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,27 (1H, d, $J=9,0$), 7,52 (1H, dd, $J=9,0,3,0$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,67 (1H, d, $J=8,0$), 7,72 (1H, d, $J=8,0$), 7,77 (1H, d, $J=3,0$), 7,86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1731, 1674.

Príklad 75

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepin-7-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 139)

K roztoku etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (400 mg), získaného v príklade 71(a), v etanole (10 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 7-metoxy-3,4,5,6-tetra-hydro- 2*H*-azepín (280 mg) a trietylamin (0,31 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie se postupne pridal ďalší 7-metoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín (280 mg) a trietylamin (0,31 ml) a výsledná zmes sa miešala 12 hodín pri 40 °C a nechala se stáť pri izbovej teplote cez noc. Reakčná zmes se potom odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4*N* roztok chlóróvodíka v dioxáne (0,20 ml), a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (140 mg, výťažok 26 %) ve forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,24 (3H, t, J=7,0), 1,50-1,65 (4H, m), 1,70-1,75(2H,m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,85-2,90 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 4,20 (2H, q, J=7,0), 4,37 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,86 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,28 (1H, d, J=9,0), 7,51 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,67 (1H, d, J=8,0), 7,72 (1H, d, J=8,0), 7,78 (1H, d, J=2,5), 7,86 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1672.

Príklad 76

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín-7-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 643)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín-7-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (130 mg), získaný v príklade 75, sa rozpustil v 3*N* chlóróvodíkovej kyseline (10 ml) a výsledná zmes sa miešala 2 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 12% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v zmesi 1*N* chlóróvodíkovej kyseliny (0,25 ml) a vody

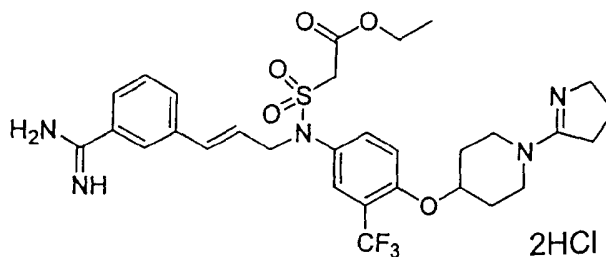
(5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (50 mg, výtťažok 40 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1.55-1.65 (4H, m), 1.70-1.75 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.85-2.90 (2H, m), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.80-3.90 (1H, m), 3.90-4.00 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.47 (2H, d, $J=6.0$), 4.86 (1H, m), 6.45 (1H, dt, $J=16.0, 6.0$), 6.57 (1H, d, $J=16.0$), 7.27 (1H, d, $J=9.0$), 7.51 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.54 (1H, t, $J=8.0$), 7.68 (1H, d, $J=8.0$), 7.72 (1H, d, $J=8.0$), 7.77 (1H, d, $J=2.5$), 7.88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1674.

Príklad 77

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 109)



(a) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(piperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu

Roztokom etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (2,06 g), získaného v referenčnom príklade 122, v zmesi dichlórmetánu (50 ml) a etanolu (25 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanole (45 ml) postupne pridal

vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 0,34 g v 15 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,63 ml) a výsledná zmes sa nechala stáť pri izbovej teplote 12 hodín. Potom sa k reakčnej zmesi pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (2,5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). Následne sa k roztoku získanej amorfnej pevnej látky v metanole (20 ml) pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (0,5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (1,21 g, výťažok 60 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=7,0$), 1,87 (2H, m), 2,08 (2H, m), 3,11 (2H, m), 3,33 (2H, m), 4,18 (2H, q, $J=7,0$), 4,44 (2H, s), 4,50 (2H, d, $J=6,5$), 4,89 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0, 6,5$), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,39 (1H, d, $J=9,0$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,66-7,73 (4H, m), 7,85 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1738, 1676.

(b) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3H-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(piperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu (800 mg), získaného v príklade 77(a), v etanole (20 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 5-metoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrol (370 mg), pripravený z 2-pyrolidinónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamín (0,87 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie se postupne pridával ďalší 5-metoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrol (120 mg) a trietylamín (0,26 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny. Potom sa do reakčnej zmesi pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 26% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlóróvodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (622 mg, výťažok 70 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,22(3H, t, $J=7,0$), 1,82(2H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 2,97 (2H, t, $J=8,0$), 3,53-3,64 (4H, m), 3,72 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,45 (2H, s), 4,50 (2H,

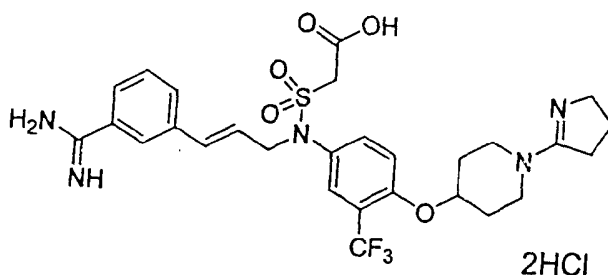
d, J=6,0), 4,96 (1H, m), 6,46 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,44 (1H, d, J=10,0), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,67-7,75 (4H, m), 7,90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1739,1672,1353,1144.

Príklad 78

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 613)



Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu (471 mg), získaný v príklade 77(b), sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 5,5 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). Získaná amorfna pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (404 mg, výťažok 89 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,82 (2H, m), 2,00-2,15 (4H, m), 2,96 (2H, t, J=8,0), 3,49-3,64 (4H, m), 3,70 (2H, m), 4,19 (2H, s), 4,50 (2H, d, J=6,0), 4,95 (1H, m), 6,46 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,57 (1H, d, J=16,0), 7,43 (1H, d, J=9,5), 7,54 (1H, t, J=8,0), 7,66-7,77 (4H, m), 7,89 (1H, s);

IR(KBr, cm⁻¹): 1739, 1672, 1353, 1144.

Príklad 79

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 110)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(piperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu (900 mg), získaného v príklade 77(a), v etanole (20 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 6-metoxi-2,3,4,5-tetrahydropyridín⁺ (480 mg), pripravený z piperidín-2-ónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamín (0,98 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie se postupne pridal ďalší 6-etoxy-2,3,4,5-tetrahydropyridín (480 mg) a trietylamín (0,98 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote jeden deň, a potom jeden deň pri 40 °C. Potom se do reakčnej zmesi pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (2,5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 25% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlóróvodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (429 mg, výtťažok 42 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,22 (3H, t, J=7,0), 1,64-1,85 (6H, m), 1,99-2,10 (2H, m), 2,70 (2H, m), 3,27-3,39 (2H, m), 3,53-3,73 (4H, m), 4,19 (2H, q, J=7,0), 4,45 (2H, s), 4,50 (2H, d, J=6,0), 4,95 (1H, m), 6,45 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,43 (1H, d, J=10,0), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,65-7,75 (4H, m), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1739, 1675, 1355, 1141.

Príklad 80

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 614)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu (291 mg), získaný v príklade 79, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 5,5 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 22% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (240 mg, výťažok 86 %) ve forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆)δ ppm: 1,63-1,85 (6H, m), 2,03 (2H, m), 2,70 (2H, m), 3,20-3,48 (2H, m), 3,52-3,76 (4H, m), 4,12 (2H, s), 4,50 (2H, d, J=6,0), 4,94 (1H, m), 6,46 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,56 (1H, d, J=16,0), 7,42 (1H, d, J=9,0), 7,54 (1H, t, J=8,0), 7,69 (1H, d, J=8,0), 7,71 (1H, d, J=8,0), 7,73-7,78 (2H, m), 7,89 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1732, 1675, 1352, 1143.

Príklad 81

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín-7-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 111)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-4-(piperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu (900 mg), získaného v príklade 77(a), v etanole (20 ml), se pri izbovej teplote postupne pridal 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín (540 mg) a trietylamín (0,98 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie se postupne pridával ďalší 7-metoxi-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepín (540 mg) a trietylamín (0,98 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín a potom jeden deň pri 40 °C. Potom sa do reakčnej zmesi pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila ve vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC,

eluent: 30% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (340 mg, výťažok 33 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=7,0$), 1,52-1,67 (4H, m), 1,67-1,85 (4H, m), 2,06 (2H, m), 2,87 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,67-3,83 (4H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,46 (2H, s), 4,50 (2H, d, $J=6,0$), 4,97 (1H, m), 6,46 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,44 (1H, d, $J=9,5$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,67-7,75 (4H, m), 7,90 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1739, 1675, 1354, 1142.

Príklad 82

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepin-7-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 615)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-azepin-7-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu (307 mg), získaný v príklade 81, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 6,5 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 23% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (218 mg, výťažok 74 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,46-1,67(4H, m), 1,67-1,87(4H, m), 2,07 (2H, m), 2,87 (2H, m), 3,42-3,52 (2H, m), 3,64-3,85 (4H, m), 4,27 (2H, s), 4,50 (2H, d, $J=6,0$), 4,96 (1H, m), 6,46 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,43 (1H, d, $J=10,0$), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,66-7,76 (4H, m), 7,89 (1H, s);

IR(KBr, cm^{-1}): 1733, 1676, 1351, 1144.

Príklad 83

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(5,6-dihydro-2*H*-[1,4]tiazín-3-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 28)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,25 g), získaného v príklade 47(a), v etanole (10 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 5-etoxy-3,6-dihydro-2*H*-[1,4]tiazín (0,24 g), pripravený z 3-tiomorfolínu postupom popísaným v Indian J. Chem., 10, 323 (1972) a trietylamin (0,23 ml) a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri izbovej teplote, a potom 3 hodiny pri 45 °C, a potom sa nechala stáť pri izbovej teplote 11 hodín. Reakčná zmes sa ďalej miešala 12 hodín pri 45 °C a potom sa nechala stáť 11 hodín pri izbovej teplote. Potom sa k reakčnej zmesi pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMCPack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (4 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíku v dioxáne (1 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (0,07 g, výťažok 24 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,0), 1,73-1,82 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,91-2,96 (2H, m), 3,59-3,91 (8H, m), 4,19 (2H, q, J=7,0), 4,42 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,81-4,88 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=15,5, 6,0), 6,58 (1H, d, J=15,5), 7,33 (1H, d, J=9,0), 7,41 (1H, dd, J=9,0,2,5), 7,51-7,60 (2H, m), 7,64-7,75 (2H, m), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1737, 1674, 1633, 1350, 1155.

Príklad 84

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2,3,5,6-tetrafluórpyridín-4-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustraívna zlúčenina číslo 1045)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (930 mg), získaného v príklade 47(a), v etanole (20

ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 2,3,5,6-tetrafluórpyridín (0,16 ml) a trietylamin (0,64 ml) a výsledná zmes sa miešala 5 hodín pri izbovej teplote. Potom se do reakčnej zmesi pridal 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 55% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlorovodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (893 mg, výťažok 81 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,73-1,84 (2H, m), 2,01-2,12 (2H, m), 3,38-3,48 (2H, m), 3,59-3,69 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,80 (1H, m), 6,43 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,59 (1H, d, $J=16,0$), 7,31 (1H, d, $J=9,0$), 7,40 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,55 (1H, t, $J=8,0$), 7,59 (1H, d, $J=2,5$), 7,66 (1H, d, $J=8,0$), 7,74 (1H, d, $J=8,0$), 7,86 (1H, s);

IR(KBr, cm^{-1}); 1739, 1677, 1351, 1147.

Príklad 85

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2,3,5,6-tetrafluórpyridín-4-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylactavé kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 1063)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(2,3,5,6-tetrafluórpyridín-4-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (356 mg), získaný v príklade 84, sa rozpustil v zmesi 3N chlóróvodíkovej kyseliny (20 ml) a 4N roztoku chlóróvodíka v dioxáne (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 8,5 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 40% acetonitril/voda až samotný acetonitril). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlóróvodíkovej a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (322 mg, výťažok 94 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,72-1,84 (2H, m), 2,00-2,12 (2H, m), 3,38-3,48 (2H, m), 3,59-3,69 (2H, m), 4,21 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,79 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$,

6,0), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,31 (1H, d, J=9,0), 7,42 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,55 (1H, t, J=8,0), 7,60 (1H, d, J=2,5), 7,66 (1H, d, J=8,0), 7,73 (1H, d, J=8,0), 7,86 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1678, 1346, 1147.

Príklad 86

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(*N*-etylformimidoyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 1081)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,38 g), získaného v príklade 47(a), v etanole (20 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal metyl-*N*-etyl-formimidát (0,09 g), pripravený z *N*-etylformamidu postupom popísaným v Angew. Chem., 75, 790 (1963), a trietylamin (0,30 ml) a výsledná zmes sa miešala 46 hodín pri izbovej teplote. Potom sa do reakčnej zmesi pridal 4N roztok chlórrovodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4N roztok chlórrovodíka v dioxáne (1 ml), a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (0,14 g, výťažok 35 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

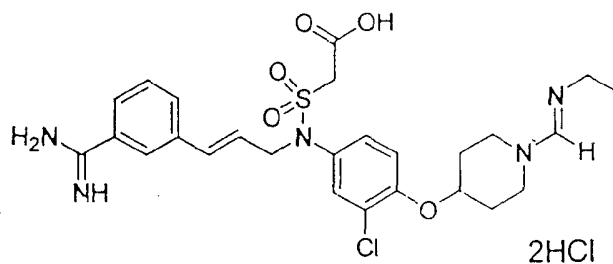
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,16-1,27 (6H, m), 1,72-1,88 (2H, m), 1,99-2,10 (2H, m), 3,40-3,48 (2H, m), 3,51-3,73 (4H, m), 4,19 (2H, q, J=7,5), 4,42 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=5,5), 4,79-4,85 (1H, m), 6,45 (1H, dt, J=16,0, 5,5), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,32 (1H, d, J=9,0), 7,41 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,52- 7,59 (2H, m), 7,65-7,75 (2H, m), 7,87 (1H, s), 8,11 (1H, d, J=13,5);

IR (KBr, cm⁻¹): 1738, 1697, 1675, 1350, 1156.

Príklad 87

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(*N*-etylformimidoyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 1099)



Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(*N*-etylformimidoyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (0,38 g), získaný v príklade 86. sa rozpustil v 3N chlórrovodíkovej kyseline (14 ml) a výsledná zmes sa miešala 6 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 18% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlórrovodíkovej (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku titulnej zlúčeniny (0,25 g, výťažok 67 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,19 (3H, t, $J=7,0$), 1,72-1,88 (2H, m), 1,98-2,09 (2H, m), 3,51-3,79 (6H, m), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,80-4,87 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,32 (1H, d, $J=9,0$), 7,41 (1H, dd, $J=9,0$, 2,0), 7,52-7,60 (2H, m), 7,68-7,75 (2H, m), 7,89 (1H, s), 8,13 (1H, d, $J=13,5$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1731,1698,1677,1347,1155.

Príklad 88

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu
(ilustratívna zlúčenina číslo 1009)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,75 g), získaného v príklade 47(a), v etanole (25 ml),

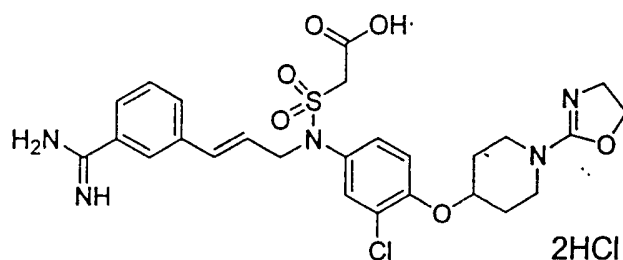
sa pri izbovej teplote postupne pridal 2-etoxy-4,5-di-hydrooxazol (0,28 g), pripravený z 2-oxazolidónu postupom popísaným v Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999) a trietylamín (0,68 ml) a výsledná zmes sa miešala 22 hodín pri izbovej teplote. Potom sa do reakčnej zmesi pridal 4N roztok chlórrovodíka v dioxáne (5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 23% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (10 ml) sa následne pridal 4N roztok chlórrovodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (0,56 g, výtťažok 67 %) ve forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,22 (3H, t, $J=7,0$), 1,75-1,86 (2H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 3,51-3,78 (4H, m), 3,85 (2H, t, $J=8,5$), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,76-4,85 (3H, m), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,58 (1H, d, $J=16,0$), 7,32 (1H, d, $J=9,0$), 7,40 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,52-7,60 (2H, m), 7,69 (1H, d, $J=7,5$), 7,73 (1H, d, $J=7,5$), 7,87 (1H, s);

MS (FAB, $M^+ - 2\text{HCl}$): 604.

Príklad 89

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
(ilustratívna zlúčenina číslo 1027)



Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (0,29 g), získaný v príklade 88, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (12 ml) a výsledná zmes sa miešala 10 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 17% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (0,23 g, výťažok 82 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,76-1,87 (2H, m), 1,98-2,10 (2H, m), 3,51-3,78 (4H, m), 3,85 (2H, t, J=8,5), 4,28 (2H, s), 4,47 (2H, d, J=5,5), 4,77-4,84 (3H, m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 5,5), 6,58 (1H, d, J=16,0), 7,31 (1H, d, J=9,0), 7,41 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,52-7,61 (2H, m), 7,68 (1H, d, J=7,5), 7,73 (1H, d, J=7,5), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1685, 1349, 1155.

Príklad 90

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(tropan-3-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 1117)

Roztokom ethyl-*N*-[3-chlór-4-(tropan-3-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1,30 g), získaného v referenčnom príklade 126, v zmesi dichlormetánu (25 ml) a etanolu (35 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík a výsledná zmes sa miešala 3,5 hodiny pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou, a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanole (25 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 0,40 g v 5 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,90 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 22% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (15 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (1,40 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (1,07 g, výťažok 70 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23(3H, t, $J=7,0$), 2,05-2,30 (8H, m), 2,66 (3H, s), 3,94 (2H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,40 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,84 (1H, m), 6,43 (1H, dt, $J=6,0$, 16,0), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,35-7,45 (2H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,69 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,88 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}): 1737, 1675.

Príklad 91

Dihydrochlorid N -[3-(3-amidinofenyl)-2-(E)-propenyl]- N -[3-chlór-4-(tropan-3-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 1135)

Dihydrochlorid etyl- N -[3-(3-amidinofenyl)-2-(E)-propenyl]- N -[3-chlór-4-(tropan-3-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (700 mg), získaný v príklade 90, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v zmesi 1N chlór vodíkovej kyseliny (3,3 ml) a vody (10 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (580 mg, výťažok 86 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 2,05-2,30 (8H, m), 2,66 (3H, s), 3,93 (2H, m), 4,27 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,83 (1H, m), 6,44 (1H, dt, $J=6,0$, 16,0), 6,57 (1H, d, $J=16,0$), 7,35-7,45 (2H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,68 (1H, m), 7,73 (1H, m), 7,87 (1H, m);

IR (KBr, cm^{-1}): 1732, 1675.

Príklad 92

Dihydrochlorid N -[3-(3-amidinofenyl)-2-(E)-propenyl]- N -[3-chlór-4-[1-(3,4,5,6,7,8-hexahydro-2*H*-azonín-9-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 1171)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,78 g), získaného v príklade 47(a), v etanole (20 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 9-metoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2*H*-azonín (0,80 g), pripravený z azonan-2-ónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamín (0,71 ml) a výsledná zmes sa miešala 18 hodín pri izbovej teplote. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie se postupne pridal ďalší 9-metoxy-3,4,5,6,7,8-hexahydro-2*H*-azonín (0,29 g) a trietylamín (0,53 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 72 hodín. Do reakčnej zmesi sa pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 30% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zmesi (0,28 g) dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(3,4,5,6,7,8-hexahydro-2*H*-azonín-9-yl)-piperidín-4-yloxy]-fenyl]sulfamoylacetátu a nečistôt vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky. Takto získaná zmes sa následne rozpustila v 3N chlór vodíkovej kyseline (10 ml) a výsledná zmes sa miešala 6 hodín pri 50 °C, nechala sa stáť pri izbovej teplote 61 hodín, a potom sa ďalej miešala 7 hodín pri 50 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 23% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (0,09 g, výťažok 58 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,38-1,81 (12H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 2,78-2,85 (2H, m), 3,48-3,57 (2H, m), 3,59-3,72 (2H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 4,27 (2H, s), 4,46 (2H, d, J=5,5), 4,80-4,88 (1H, m), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 5,5), 6,57 (1H, d, J=16,0), 7,31 (1H, d, J=9,0), 7,40 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,51-7,60 (2H, m), 7,64-7,75 (2H, m), 7,87 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1733, 1675, 1627, 1352, 1156.

Príklad 93

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 1011)

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (533 mg), získaného v príklade 59(a), v etanole (10 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 2-etoxy-4,5-dihydrooxazol (235 mg), pripravený z 2-oxazolidónu postupom popísaným v Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999) a trietylamín (0,43 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack OOSA; YMC, eluent: 22% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (0,36 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (278 mg, výt'azok 47 %) ve forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,23 (3H, t, J=7,0), 1,66-1,80 (2H, m), 1,94-2,10 (2H, m), 3,62-3,82 (4H, m), 3,85 (2H, t, J=8,5), 4,20 (2H, q, J=7,0), 4,34 (2H, s), 4,44 (2H, d, J=6,0), 4,68 (1H, m), 4,79 (2H, t, J=8,5), 6,44 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,56 (1H, d, J=16,0), 7,04 (2H, d, J=9,0), 7,39 (2H, d, J=9,0), 7,54 (1H, t, J=8,0), 7,70 (2H, m), 7,88 (1H, s);

MS (FAB, M⁺-2HCl): 570.

Príklad 94

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 1029)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (272 mg), získaný v príklade 93, sa rozpustil v 3N chlór vodíkovej kyseline (10 ml) a roztok se miešal 5 hodín pri 60 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (4 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (209 mg, výt'azok 80 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,65-1,81 (2H, m), 1,97-2,10 (2H, m), 3,43-3,62 (4H, m), 3,85 (2H, t, $J=8,5$), 4,21 (2H, s), 4,44 (2H, d, $J=6,0$), 4,68 (1H, m), 4,79 (2H, t, $J=8,5$), 6,44 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,55 (1H, d, $J=16,0$), 7,03 (2H, d, $J=9,0$), 7,39 (2H, d, $J=9,0$), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,70 (2H, m), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1687, 1346, 1156.

Príklad 97

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 1462)

(a) Etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

Roztokom etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1,41 g), získaného v referenčnom príklade 131, v zmesi dichlórmetánu (25 ml) a etanolu (25 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík a výsledná zmes sa miešala 10 hodín pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanole (30 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 0,25 g v 10 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,47 ml) a výsledná zmes sa nechala stáť pri izbovej teplote 8 hodín. Potom sa k reakčnej zmesi pridal 4*N* roztok chlór vodíka v dioxánu (1 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 20% acetonitril/voda) za vzniku titulnej zlúčeniny (1,00 g, výťažok 75 %) ve forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (3H, t, $J=7,0$), 1,81 (2H, m), 2,08 (2H, m), 3,06 (2H, m), 3,22 (2H, m), 4,20 (2H, q, $J=7,0$), 4,36 (2H, s), 4,56 (2H, d, $J=16,5$), 4,65 (1H, m), 5,94 (1H, d, $J=39,0$), 7,05 (2H, d, $J=9,5$), 7,40 (2H, d, $J=9,5$), 7,56 (1H, d, $J=8,0$), 7,74 (2H, m), 7,81 (1H, s).

(b) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu

K roztoku etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (1,27 g), získaného v príklade 97(a), v etanole (50 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 5-metoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol (0,73 g), pripravený z 2-pyrrolidinónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147(1992) a trietylamin (2,10 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny. Po uplynutí tejto doby sa do reakčnej zmesi postupne pridával ďalší 5-metoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrrol (0,73 g) a trietylamin (2,10 ml) a výsledná zmes sa ponechala stáť pri izbovej teplote cez noc a potom se odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, -eluent: 20% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4*N* roztok chlór vodíka v dioxáne (0,80 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (0,60 g, výťažok 37 %) ve forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,24 (3H, t, *J*=7,0), 1,68-1,82 (2H, m), 2,02-2,13 (4H, m), 2,97 (2H, t, *J*=8,0), 3,47-3,53 (1H, m), 3,58-3,73 (4H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 4,21 (2H, q, *J*=7,0), 4,37 (2H, s), 4,60 (2H, d, *J*=16,0), 4,71 (1H, m), 5,95 (1H, d, *J*=39,0), 7,07 (2H, d, *J*=9,0), 7,41 (2H, d, *J*=9,0), 7,59 (1H, t, *J*=8,0), 7,70 (1H, d, *J*=8,0), 7,76 (1H, d, *J*=8,0), 7,82 (1H, s);

IR (KBr, *c*⁻¹): 1672, 1354, 1161.

Príklad 98

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro- 3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4- yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 1484)

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (0,47 g), získaný v príklade 97(b), sa rozpustil v 3*N* chlór vodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 2,5 hodiny pri 70 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil

preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (2,5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku titulnej zlúčeniny (0,39 g, výťažok 86 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,68-1,81(2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 2,96 (2H, t, $J=8,0$), 3,44-3,74 (6H, m), 4,23 (2H, s), 4,59 (2H, d, $J=16,0$), 4,71 (1H, m), 5,95 (1H, d, $J=39,0$), 7,06 (2H, d, $J=9,0$), 7,42 (2H, d, $J=9,0$), 7,59 (1H, t, $J=8,0$), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,76 (1H, d, $J=8,0$), 7,81 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1672, 1352, 1158.

Príklad 99

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]3-karbamoylfenyl]]sulfamoylacetátu

(ilustratívna zlúčenina číslo 1472)

(a) etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]]sulfamoylacetát

Roztokom etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]-*N*-[2-fluór-3-(3-kyanfenyl)-2-(*Z*)-propenyl]]sulfamoylacetátu (4,30 g), získaného v referenčnom príklade 132, v zmesi dichlórmetánu (35 ml) a etanolu (35 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne se k roztoku zvyšku v etanole (30 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 0,80 g v 5 ml vody) a 28% roztok amoniaku (1,80 ml) a výsledná zmes sa ponechala stáť pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda) za vzniku titulnej zlúčeniny (2,20 g, výťažok 58 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (3H, t, $J=7,0$), 1,88-1,96 (2H, m), 2,09-2,17 (2H, m), 3,02-3,09 (2H, m), 3,17-3,24 (2H, m), 4,21 (2H, q, $J=7,0$), 4,40 (2H, s), 4,62 (2H, d,

$J=16,0$), 4,81 (1H, m), 5,98 (1H, d, $J=38,0$), 7,26 (1H, d, $J=9,0$), 7,51 (1H, dd, $J=9,0,3,0$), 7,57-7,71 (2H, m), 7,73-7,78 (2H, m), 7,81 (1H, s).

(b) Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]sulfamoylacetátu

K roztoku etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (1,20 g), získaného v príklade 99(a), v etanole (40 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 5-metoxi-3,4-dihydro-2*H*-pyrol (0,64 g), pripravený z 2-pyrolidinónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamín (1,80 ml) a výsledná zmes sa miešala 1 hodinu pri izbovej teplote, nechala sa stáť pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 15% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) sa následne pridal 4*N* roztok chlóróvodíka v dioxáne (1,60 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,40 g, výtťažok 26 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,24 (3H, t, $J=7,0$), 1,81-1,92 (2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 2,96 (2H, t, $J=8,0$), 3,48-3,88 (6H, m), 4,21 (2H, q, $J=7,0$), 4,40 (2H, s), 4,62 (2H, d, $J=16,0$), 4,87 (1H, m), 5,98 (1H, d, $J=39,0$), 7,30 (1H, d, $J=9,0$), 7,49-7,63 (2H, m), 7,68 (1H, d, $J=8,0$), 7,74-7,82 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}): 1669, 1354, 1156.

Príklad 100

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny

(ilustratívna zlúčenina číslo 1494)

Etyl-*N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-fluór-2-(*Z*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]sulfamoylacetát (0,27 g), získaný v príklade 99(b), sa rozpustil v 3*N* chlóróvodíkovej kyseline (20 ml) a výsledná zmes sa miešala 2,5 hodiny pri 70 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil

preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (1,2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,20 g, výtazok 77 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,82-1,93(2H, m), 2,02-2,15 (4H, m), 2,96 (2H, t, $J=8,0$), 3,48-3,73 (5H, m), 3,78-3,88 (1H, m), 4,27 (2H, s), 4,62 (2H, d, $J=16,0$), 4,87 (1H, m), 5,98 (1H, d, $J=39,0$), 7,30 (1H, d, $J=9,0$), 7,49-7,71 (3H, m), 7,73-7,83 (3H, m);

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1352, 1156.

Príklad 101

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]metánsulfonamidu

(ilustratívna zlúčenina číslo 1384)

(a) Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]metánsulfonamidu

Roztokom *N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]metánsulfonamidu (1,01 g), získaného v referenčnom príklade 134, v zmesi dichlórmetánu (7,5 ml) a etanolu (7,5 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri izbovej teplote v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanole (15 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 0,24 g v 3 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,43 ml) a výsledná zmes sa ponechala stáť pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. K získanému zvyšku sa postupne pridal etanol (10 ml) a 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnu HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (10 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo

vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,95 g, výťažok 98 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,87-1,97 (2H, m), 2,08-2,18 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,14-3,25 (2H, m), 3,65-3,74 (2H, m), 4,45 (2H, d, $J=6,0$), 4,80 (1H, m), 6,46 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,59 (1H, d, $J=16,0$), 7,23 (1H, d, $J=9,0$), 7,48-7,59 (2H, m), 7,68-7,75 (3H, m), 7,90 (1H, s);

(b) Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]metánsulfonamidu

K roztoku dihydrochloridu *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]metánsulfonamidu (0,95 g), získaného v príklade 101(a), v etanole (15 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 5-metoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrol (0,52 g), pripravený z 2-pyrolidinónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamin (1,20 ml) a výsledná zmes sa ponechala stáť pri izbovej teplote cez noc a po uplynutí tejto doby sa postupne pridal ďalší 5-metoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrol (0,17 g) a trietylamin (0,24 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k získanému zvyšku postupne pridal etanol (10 ml) a 4N roztok chlóróvodíka v dioxáne (4 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODSA; YMC, eluent: 10% acetonitril/voda). Získaná amorfne pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlóróvodíkovej (5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,67 g, výťažok 63 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,79-1,92 (2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 2,99 (2H, t, $J=8,0$), 3,37 (3H, s), 3,41-3,58 (4H, m), 3,82-3,90 (2H, m), 4,46 (2H, d, $J=6,0$), 4,86 (1H, m), 6,47 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,59 (1H, d, $J=16,0$), 7,26 (1H, d, $J=9,0$), 7,49-7,58 (2H, m), 7,67-7,77 (3H, m), 7,91 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1669, 1334, 1151.

Príklad 102

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]etánsulfonamidu
(ilustratívna zlúčenina číslo 1406)

(a) Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]etánsulfonamidu

Roztokom *N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]etánsulfonamidu (1,08 g), získaného v referenčnom príklade 135, v zmesi dichlórmetánu (8 ml) a etanolu (8 ml), chladeným v ľadovom kúpeli, prebublával chlór vodík a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny v nádobe vybavenej zátkou a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k roztoku zvyšku v etanolu (16 ml) postupne pridal vodný roztok chloridu amónneho (pripravený rozpustením 0,26 g v 3 ml vody) a 28% roztok amoniaku (0,46 ml) a výsledná zmes sa ponechala stáť pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k získanému zvyšku postupne pridal etanol (10 ml) a 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10% acetonitril/voda). K roztoku takto získanej amorfnej pevnej látky v etanole (10 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (2 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,68 g, výtazok 64 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆)δ ppm: 1,26 (3H, t, J=7,5), 1,86-1,94 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 3,01-3,09 (2H, m), 3,13-3,23 (4H, m), 4,45 (2H, d, J=6,0), 4,77 (1H, m), 6,43 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,55 (1H, d, J=16,0), 7,20 (1H, d, J=9,0), 7,46-7,75 (5H, m), 7,87 (1H, s).

(b) Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]etánsulfonamidu

K roztoku dihydrochloridu *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]etánsulfonamidu (0,68 g), získaného v príklade 102(a), v etanole (15 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 5-metoxy-3,4-dihydro-2*H*-pyrol (0,36 g), pripravený z 2-pyrolidinónu postupom popísaným v Org. Prep. Proced. Int., 24, 147 (1992) a trietylamin (0,85

ml) a výsledná zmes sa ponechala stát' pri izbovej teplote cez noc. Po uplynutí tejto doby sa do reakčnej zmesi pri izbovej teplote postupne pridával ďalší 5-metoxi-3,4-dihydro-2*H*-pyrol (0,19 g) a trietylamín (0,34 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa k získanému zvyšku postupne pridal etanol (10 ml) a 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (4 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 10% acetonitril/voda). K získanej amorfnej pevnej látke sa pridala 1N chlór vodíková kyselina (8 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,56 g, výťažok 73 %) vo forme svetlo hnedej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 1,27 (3H, t, *J*=7,5), 1,79-1,91 (2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 2,97 (2H, t, *J*=7,0), 3,21 (2H, q, *J*=7,5), 3,47-3,73 (5H, m), 3,90 (1H, m), 4,47 (2H, d, *J*=6,0), 4,86 (1H, m), 6,46 (1H, dt, *J*=16,0, 6,0), 6,57 (1H, d, *J*=16,0), 7,26 (1H, d, *J*=9,0), 7,49-7,58 (2H, m), 7,69-7,76 (3H, m), 7,92 (1H, s);

IR(KBr, cm⁻¹): 1671,1331,1146.

Príklad 103

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]metánsulfonamidu
(ilustratívna zlúčenina číslo 1211)

K roztoku *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]metánsulfonamidu (0,32 g), získaného v príklade 101(a), v metanole (15 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 2-etoxy-4,5-di-hydrooxazol (0,21 g), pripravený z 2-oxazolidónu postupom popísaným v Eur. J. Org. Chem., 10, 2645 (1999) a trietylamín (0,56 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny, nechala sa stát' pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A; YMC, eluent: 12% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (2,0 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,11 g, výťažok 26 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,78-1,92(2H, m), 1,98-2,11(2H, m), 3,06 (3H, s), 3,47-3,88 (6H, m), 1,45 (2H, d, $J=5,5$), 4,76-4,85 (3H, m), 6,47 (1H, dt, $J=16,0, 5,5$), 6,59 (1H, d, $J=16,0$), 7,25 (1H, d, $J=9,0$), 7,49-7,58 (2H, m), 7,67-7,76 (3H, m), 7,91 (1H, s):

IR (KBr, cm^{-1}): 1686, 1334, 1151.

Príklad 104

Dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydrothiazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]metánsulfonamidu
(ilustratívna zlúčenina číslo 1269)

K roztoku *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-karbamoyl-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]metánsulfonamidu (0,32 g), získaného v príklade 101(a), v zmesi tetrahydrofuránu (3 ml), 1,4-dioxánu (3 ml) a vody (3 ml) sa za chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal 2-chlórisotiokyanát (0,05 ml) a trietylamin (0,07 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1,5 hodiny, nechala sa stát' pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil preparatívnou HPLC (YMC-Pack ODS-A: YMC, eluent: 12% acetonitril/voda). Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v 1N kyseline chlór vodíkovej (1,2 ml) a odparila do sucha vo vákuu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,15 g, výtazok 59 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,82-1,93(2H, m), 2,02-2,12 (2H, m), 3,06 (3H, s), 3,52-3,63 (3H, m), 3,68-3,82 (2H, m), 3,91-4,02 (3H, m), 4,45 (2H, d, $J=6,0$), 4,85 (1H, m), 6,47 (1H, dt, $J=16,0, 6,0$), 6,59 (1H, d, $J=16,0$), 7,25 (1H, d, $J=9,0$), 7,49-7,58 (2H, m), 7,68-7,76 (3H, m), 7,91 (1H, s);

IR(KBr, cm^{-1}): 1673, 1632, 1333, 1151.

Príklad 105

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metyl)piperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-[3-(etoxykarbonylamino)(imino)metyl]fenyl]-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu

K roztoku 4-nitrofenolu (1,00 g) v dichlórmetáne (20 ml) sa za chladienia v ľadovom kúpeli prikvapkal etyl-chlórformiát (0,70 ml) a pyridín (0,70 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. K získanému zvyšku sa pridal etyl-acetát a organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, nasýteným vodným roztokom hydrogénsíranu draselného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaná pevná látka sa sfiltrovala z hexánu za vzniku etyl-4-nitrofenylkarbonátu (1,44 g, výtťažok 95 %) vo forme bielej pevnej látky. Následne sa k roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,42 g), získaného v príklade 1, v vode (5 ml), postupne pridal vyššie pripravený roztok etyl-4-nitrofenylkarbonátu v dichlórmetáne (pripravený rozpustením 0,14 g v 5 ml dichlórmetánu) a hydrogénuhličitan sodný (0,11 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny. Po ukončení miešania sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a potom odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélú, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a etanolu (1:1). Následne sa k roztoku získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) pridala 1N chlór vodíková kyselina (1,4 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,36 g, výtťažok 78 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,33 (3H, t, $J=7,0$), 1,90-2,07(2H, m), 2,15-2,25 (2H, m), 2,74 (3H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,33 (1H, m), 3,40- 3,50 (1H, m), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,35 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, s), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,62 a 4,87 (celkom 1H, obidva m), 6,42 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,59 (1H, d, $J=16,0$), 7,31 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,54 (1H, t, $J=8,0$), 7,59 (1H, m), 7,66 (1H, d, $J=8,0$), 7,75 (1H, d, $J=8,0$), 7,86 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1742, 1674, 1354, 1157.

Dihydrochlorid etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-[3-(imino)(4-metoxifyenoxykarbonylamino)metylfenyl]-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu

K roztoku 4-metoxifyenolu (1,00 g) v dichlórmetáne (20 ml) sa za chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal 4-metoxifyenylchlórformiát (1,25 ml) a pyridín (0,72 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila do sucha vo vákuu za vzniku bis(4-metoxifyenyl)-dikarbonátu (2,37 g, kvantitatívny výťažok) vo forme bielej pevnej látky.

Následne sa k roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,50 g), získaného v príklade 1, vo vode (10 ml), postupne pridal roztok vyššie pripraveného bis(4-metoxifyenyl)dikarbonátu v dichlórmetáne (pripravený rozpustením 0,22 g v 10 ml dichlórmetáne) a hydrogénuhličitan sodný (0,14 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Po ukončení miešania sa do reakčnej zmesi pridala voda a hydrogénuhličitan sodný, a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a etanolu (5:2). Následne sa k roztoku získanej amorfnej pevnej látky v etanole (5 ml) pridala 1N chlór vodíková kyselina (1,6 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,42 g, výťažok 67 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,23 (3H, t, $J=7,0$), 1,83-1,93 (1H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,20-2,27 (1H, m), 2,76 (3H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 3,77 (3H, s), 4,19 (2H, q, $J=7,0$), 4,42 (2H, s), 4,48 (2H, d, $J=6,0$), 4,60 a 4,85 (celkom 1H, obidva m), 6,39 (1H, dt, $J=16,0, 6,0$), 6,59 (1H, d, $J=16,0$), 6,99 (2H, d, $J=9,0$), 7,17 (2H, d, $J=9,0$), 7,31 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,51 (1H, t, $J=7,5$), 7,60 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J=7,5$), 7,80 (1H, d, $J=7,5$), 7,97 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1740, 1671, 1354, 1161.

Príklad 107

Etyl-*N*-[3-[3-(*tert*-butoxykarbonylino)(imino)metylfenyl]-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chló(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (43 g), získaného v príklade 1, vo vode (10 ml), sa postupne pridal roztok di-*tert*-butyl-dikarbonátu v dichlórmétanu (pripravený rozpustením 0,15 g v 10 ml dichlórmétane) a hydrogénuhličitan sodný (0,12 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín. Potom sa do reakčnej zmesi pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmétanu a etanolu (5:1) za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,36 g, výtťažok 81 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (3H, t, $J=7,0$), 1,54 (9H, s), 1,87-1,96 (2H, m), 1,97-2,06 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,39 (2H, m), 2,68 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,30 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (1H, m), 4,44 (2H, d, $J=6,5$), 6,22 (1H, dt, $J=16,0, 6,5$), 6,42 (1H, d, $J=16,0$), 6,91 (1H, d, $J=9,0$), 7,29 (1H, m), 7,34 (1H, t, $J=8,0$), 7,45 (1H, d, $J=8,0$), 7,52 (1H, d, $J=2,5$), 7,66 (1H, d, $J=8,0$), 7,78 (H, s);

IR(KBr, cm^{-1}): 1740,1655,1365,1163.

Príklad 108

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-[3-(4-fluórfenoxykarbonylamino)(imino)metylfenyl]-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 4-fluórfenolu (2,00 g) v dichlórmétane (40 ml) sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal roztok 4-fluórfenyl-chlórformiátu v dichlórmétane (pripravený rozpustením 2,35 ml v 5 ml dichlórmétane) a pyridín (1,59 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1,5 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. K získanému zvyšku sa

pridal nasýtený vodný roztok chloridu sodného a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Výsledná pevná biela látka sa sfiltrovala z hexánu za vzniku bis(4-fluórfenyl)-dikarbonátu (4,25 g, výtťažok 95 %) vo forme bielej pevnej látky.

Následne sa k roztoku dihydrochloridu etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (0,50 g), získaného v príklade 1, vo vode (10 ml), postupne pridal roztok vyššie pripraveného bis(4-fluórfenyl)-dikarbonátu v dihlórmétáne (pripravený rozpustením 0,20 g v 10 ml dichlórmetánu) a hydrogénuhličitan sodný (0,20 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Po ukončení miešania sa pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci sílikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a etanolu (1:1) za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,47 g, výtťažok 85 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0), 1,86-1,95 (2H, m), 1,95- 2,04 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,35 (2H, m), 2,66 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,40 (1H, m), 4,46 (2H, d, J=6,5), 6,26 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,47 (1H, cl, J=16,0), 6,91 (1H, d, J=9,0), 7,08 (2H, m), 7,17 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,42 (1H, t, J=8,0), 7,53 (1H, d, J=2,5), 7,54 (1H, d, J=8,0), 7,75 (1H, d, J=8,0), 7,86 (1H, s);

IR (KBr, cm⁻¹): 1739, 1668, 1355, 1162.

Príklad 109

Dihydrochlorid *N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]-*N*-[3-[3-(etoxykarbonylamino)(imino)metylfenyl]-2-(*E*)-propenyl]metánsulfonamidu

K roztoku dihydrochloridu *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]metánsulfonamidu (0,23 g), získaného v príklade 101(b), v zmesi dichlórmetánu (4,5 ml) a *N,N*--dimetylformamidu (1,5 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal etyl-4-nitrofenyl-karbonát (0,10 g), získaný v príklade 105 a

trietylamin (0.16 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (50:0 až 47:3). K roztoku získaného olejovitého produktu v etanole (2 ml) sa následne pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (0,5 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu dosucha. Získaná amorfná pevná látka sa rozpustila v dichlórmetáne, výsledná zmes sa extrahovala 1N kyselinou chlór vodíkovou a získaná vodná vrstva sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,20 g, výtťažok 84 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,33 (3H, t, $J=7,0$), 1,80-1,92 (2H, m), 2,02-2,14 (4H, m), 2,96 (2H, t, $J=7,5$), 3,06 (3H, s), 3,47-3,73 (4H, m), 3,83-3,91 (2H, m), 4,35 (2H, q, $J=7,0$), 4,46 (2H, d, $J=6,0$), 4,87 (1H, m), 6,45 (1H, dt, $J=16,0, 6,0$), 6,60 (1H, d, $J=16,0$), 7,28 (1H, d, $J=9,0$), 7,49-7,69 (3H, m), 7,73-7,78 (2H, m), 7,88 (1H, s);

IR (KBr, cm^{-1}): 1754, 1667, 1334, 1151.

Príklad 110

N-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]-*N*-[3-[3-(imino)(pivaloylamino)metylfenyl]-2-(*E*)-propenyl]metánsulfonamid

K roztoku dihydrochloridu *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]metánsulfon-amidu (0,20 g), získaného v príklade 101(b), v zmesi dichlórmetánu (2,5 ml) a acetonitrilu (2,5 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal 4-nitrofenyl-pivalát (0,09 g) a trietylamin (0,23 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny. Potom sa do reakčnej zmesi pridal dichlórmetán a organická vrstva sa postupne premyla 1N vodným roztokom hydroxidu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (50:0 až 47:3), za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,17 g, výtťažok 86 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,28 (9H, s), 1,78-1,88 (2H, m), 1,96-2,05 (2H, m), 2,07-2,14 (2H, m), 2,51 (2H, t, $J=8,0$), 2,96 (3H, s), 3,22-3,31 (2H, m), 3,67-3,76 (4H, m), 4,44

(2H, d, $J=6,5$), 4,67 (1H, m), 6,23 (1H, dt, $J=16,0, 6,5$), 6,52 (1H, d, $J=16,0$), 7,01 (1H, d, $J=9,0$), 7,38 (1H, t, $J=8,0$), 7,45 (1H, d, $J=8,0$), 7,52 (1H, dd, $J=9,0, 2,5$), 7,82-7,88 (2H, m), 8,19 (1H, d, $J=2,5$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1339, 1153.

Príklad 111

N-[3-[3-(Benzoylamino)(imino)metylfenyl]-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]metánsulfonamid

K roztoku dihydrochloridu *N*-[3-(3-amidino-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]metánsulfonamidu (0,30g), získaného v príklade 101(b), v zmesi dichlórmetánu (4 ml) a acetonitrilu (4 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal 4-nitro-fenyl-benzoát (0,15 g) a trietylamín (0,28 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes nariedila dichlórmetánom a organická vrstva sa postupne premyla 0,5N vodným roztokom hydroxidu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (50:0 až 47:3). Získaná čistá pevná látka sa rozpustila vo vode, a potom lyofilizovala za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,24 g, výťažok 75 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,77-1,87 (2H, m), 1,94-2,12 (4H, m), 2,50 (2H, t, $J=8,0$), 2,97 (3H, s), 3,20-3,28 (2H, m), 3,65-3,74 (4H, m), 4,45 (2H, d, $J=6,5$), 4,66 (1H, m), 6,27 (1H, dt, $J=15,5, 6,5$), 6,56 (1H, d, $J=15,5$), 7,01 (1H, d, $J=9,0$), 7,42-7,56 (6H, m), 7,94-8,02 (2H, m), 8,20 (1H, d, $J=2,5$), 8,36 (2H, d, $J=7,5$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1670, 1339, 1153.

Príklad 112

N-[3-[3-(Acetylamino)(imino)metylfenyl]-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]metánsulfonamid

K roztoku dihydrochloridu *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]metánsulfonamidu (0,29 g), získaného v príklade 101(b), v zmesi dichlórmetánu (3 ml) a acetonitrilu (3 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal 4-nitro-fenyl-acetát (0,09 g) a trietylamín (0,26 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny. Potom sa do reakčnej zmesi pridal dichlórmetán a organická vrstva sa postupne premyla 0,5N vodným roztokom hydroxidu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (50:0 až 47:3). Získaná pevná látka sa rozpustila vo vode, a potom lyofilizovala za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,16 g, výtťažok 58 %) vo forme svetložltej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,78-1,88 (2H, m), 1,97-2,15 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,52 (2H, t, J=8,0), 2,96 (3H, s), 3,22-3,31 (2H, m), 3,66-3,77 (4H, m), 4,44 (2H, d, J=6,5), 4,68 (1H, m), 6,26 (1H, dt, J=15,5,6,5), 6,50 (1H, d, J=15,5), 7,01 (1H, d, J=9,0), 7,37-7,53 (3H, m), 7,72-7,78 (2H, m), 8,18 (1H, d, J=3,0);

IR (KBr, cm⁻¹): 1668,1338,1152.

Príklad 113

N-[4-[1-(4,5-Dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]-*N*-[3-[3-(imino)(4-metoxyfenoxycarbonylamino)metylfenyl]-2-(*E*)-propenyl]metánsulfonamid

K roztoku 4-nitrofenolu (1,00 g) v dichlórmetáne (30 ml) sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal 4-metoxyfenyl-chlórformiát (1,10 ml) a pyridín (0,64 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. K získanému zvyšku sa pridal etyl-acetát a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu. Výsledná pevná biela látka sa sfilterovala z hexánu za vzniku (4-metoxyfenyl)(4-nitrofenyl)-karbonátu (1,72 g, výtťažok 83 %) vo forme bielej pevnej látky.

Následne sa k roztoku dihydrochloridu *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]metánsulfonamidu (0,29 g),

získaného v príklade 101(b), v zmesi dichlórmetánu (3,5 ml) a acetonitrilu (3,5 ml), postupne pridal vyššie pripravený (4-metoxyfenyl)-(4-nitrofenyl)karbonát (0,15 g) a trietylamín (0,27 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1,5 hodiny. Po ukončení miešania sa reakčná zmes nariedila dichlórmetánom a organická vrstva sa postupne premyla 0,5 N vodným roztokom hydroxidu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (20:0 až 19:1). Získaný čistý produkt sa rozpustil vo vode, a potom lyofilizoval za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,23 g, výtťažok 69 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,77-1,88 (2H, m), 1,94-2,13 (4H, m), 2,51 (2H, t, $J=8,0$), 2,97 (3H, s), 3,21-3,31 (2H, m), 3,64-3,84 (7H, m), 4,43 (2H, d, $J=6,5$), 4,68 (1H, m), 6,27 (1H, dl, $J=15,5$, 6,5), 6,51 (1H, d, $J=15,5$), 6,91 (2H, d, $J=8,5$), 7,01 (1H, d, $J=9,0$), 7,13 (2H, d, $J=8,5$), 7,40 (1H, t, $J=7,5$), 7,47-7,54 (2H, m), 7,80-7,90 (2H, m), 8,18 (1H, d, $J=2,5$);

IR (KBr, cm^{-1}): 1668, 1338, 1152.

Referenčný príklad 1

3-(3-Kyanfenyl)-2-propenal

K roztoku 3-kyanbenzaldehydu (4,5 g) v toluéne (200 ml) sa pridal (trifenyfosforanylidén)acetaldehyd (13,6 g) a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri 70 °C, a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím dichlórmetánu ako eluentu. Získaný surový produkt sa prekryštaloval zo zmesi toluénu a hexánu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (3,09 g, výtťažok 57 %) vo forme svetle žltých ihličkovitých kryštálov.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,76 (1H, dd, $J=16,0$, 7,5), 7,46 (1H, d, $J=16,0$), 7,58 (1H, t, $J=8,0$), 7,73 (1H, d, $J=8,0$), 7,80 (1H, d, $J=8,0$), 7,84 (1H, s), 9,75 (1H, d, $J=7,5$).

Referenčný príklad 2

3-(3-Kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ol

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-propenal (3,00 g), získaného v referenčnom príklade 1, v zmesi dichlórmetánu (30 ml) a etanolu (70 ml), sa za chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal tetrahydrobórítan sodný (1,32 g) a chlorid ceritý (2,49 g) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 1,5 hodiny. Potom sa do reakčnej zmesi pridal nasýtený vodný roztok chloridu amónneho a výsledná zmes sa trikrát extrahovala do dichlórmetánu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom sodným a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (3:2) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (3,27 g, kvantitatívny výťažok) vo forme svetlo žltého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,37 (2H, m), 6,43 (1H, dt, $J=16,0$, 5,0), 6,62 (1H, d, $J=16,0$), 7,43 (1H, t, $J=8,0$), 7,52 (1H, d, $J=8,0$), 7,60 (1H, d, $J=8,0$), 7,65 (1H, s).

Referenčný príklad 3

4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzén

K roztoku 1-*tert*-butoxykarbonyl-4-hydroxypiperidínu (3,32 g), 2-chlór-4-nitrofenolu (2,36 g) a trifenyfosfínu (5,11 g) v dichlórmetáne (60 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (3,10 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 18 hodín a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (5:2) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (3,90 g, výťažok 76%) vo forme svetložltej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,84-1,98(4H, m) 3,54 (2H, m), 3,62 (2H, m), 4,73 (1H, m), 7,00 (1H, d, $J=9,0$), 8,14 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,31 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 4

3-Chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzén

K suspenzii 4-{1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzénu (1,50 g), získaného v referenčnom príklade 3, v 90% kyseline mravčej (4,00 g) sa pridal 37%

formaldehyd (2,50 g) a výsledná zmes sa miešala 2 hodiny pri 100 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes neutralizovala vodným roztokom uhličitanu draselného a extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,12 g, výtťažok 98 %) vo forme žltej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,90-2,10(4H, m), 2,33 (3H, s), 2,35-2,45 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 4,58 (1H, m), 6,98 (1H, d, $J=9,0$), 8,13 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,30 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 5

3-Chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)anilín

K roztoku 3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (8,48 g), získaného v referenčnom príklade 4, v kyseline octovej (200 ml) sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (18,59 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát sa odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval vodným roztokom uhličitanu draselného a päťkrát extrahoval do etyl-acetátu. Extrakt sa sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagelu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (3:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (6,95 g, výtťažok 92 %) vo forme červenohnedej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,82-2,02 (4H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,68-2,78 (2H, m), 4,12 (1H, m), 6,51 (1H, dd, $J=8,5$, 3,0), 6,72 (1H, d, $J=3,0$), 6,81 (1H, d, $J=8,5$).

Referenčný príklad 6

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)anilínu (6,95 g), získaného v referenčnom príklade 5, v dichlórmetáne (150 ml) sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne

prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (3,88 ml) a pyridín (4,67 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín. Po miešaní sa do reakčnej zmesi pridala voda a výsledná zmes sa trikrát extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmétanu a metanolu (4:1 až 1:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (9,12 g, výťažok 81 %) vo forme hnedej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (3H, t, $J=7,0$), 1,90-2,00 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,37 (3H, s), 2,40-2,50 (2H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J=9,0$), 7,21 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,40 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 7

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (3,30 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (7,37 g), získaného v referenčnom príklade 6 a trifenylfosfinu (5,93 g) v dichlórmétane (200 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (3,49 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel metanolu a etyl-acetátu (1:3 až 2:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (7,29 g, výťažok 73 %) vo forme oranžovo sfarbenej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,85-1,95 (2H, m), 1,95- 2,05 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,30-2,40 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,40 (1H, m), 4,46 (2H, d, $J=6,5$), 6,22 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,41 (1H, d, $J=16,0$), 6,92 (1H, d, $J=9,0$), 7,31 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,40 (1H, t, $J=8,0$), 7,46-7,58 (4H, m).

Referenčný príklad 8

3-Chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzén

K roztoku 4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzénu (7,91 g), získaného v referenčnom príklade 3, v dioxáne (80 ml), se pri izbovej teplote pridal 4N roztok chlórrovodíka v dioxáne (70 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa rozpustil vo vode a neutralizoval hydrogénuhličitanom sodným. Vykryštalizovaná pevná látka sa sfiltrovala za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (8,06 g, kvantitatívny výťažok) vo forme svetlo žltých ihličkovitých kryštálikov.

^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 1,50-1,60 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,57-2,68 (2H, m), 2,90-3,00 (2H, m), 3,96 (1H, m), 7,45 (1H, d, $J=9,0$), 8,18 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,31 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 9

4-(1-Acetylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzén

K roztoku 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,00 g), získaného v referenčnom príklade 8, v pyridíne (20 ml) sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal acetanhydrid (0,55 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny. Po miešaní sa do reakčnej zmesi pridala voda a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa postupne premyl vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a sušil nad bezvodým síranom horečnatým. Organická vrstva sa odparila vo vákuu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,05 g, výťažok 90 %) vo forme svetlo žltej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,88-2,03(4H, m), 2,14 (3H, s), 3,50-3,63 (2H, m), 3,71 (1H, m), 3,94 (1H, m), 4,81 (1H, m), 7,01 (1H, d, $J=9,0$), 8,15 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 8,32 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 10

4-(1-Acetylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnilín

K roztoku 4-(1-acetylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzénu (1,05 g), získaného v referenčnom príklade 9, v kyseline octovej (30 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín

(2,09 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 10 hodín. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval vodným roztokom uhličitanu draselného a päťkrát extrahoval do etyl-acetátu. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (15:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,82 g, výtazok 86 %) ve forme oranžovo sfarbeného oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,78-1,94(4H, m), 2,11 (3H, s), 3,33-3,43 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,70-3,82 (2H, m), 4,35 (1H, m), 6,53 (1H, dd, $J=8,5$, 3,0), 6,74 (1H, d, $J=3,0$), 6,81 (1H, d, $J=8,5$).

Referenčný príklad 11

3-Chlór-4-(1-ethylpiperidín-4-yloxy)anilín

K suspenzii tetrahydridohlinitanu lítneho (230 mg) v tetrahydrofuráne (5 ml) sa v dusíkovej atmosfére počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal roztok 4-(1-acetyl-piperidín-4-yloxy)-3-chlór-anilínu, získaného v referenčnom príklade 10, v tetrahydrofuráne (10 ml) a výsledná zmes sa refluxovala 3,5 hodiny. Po ukončení refluxu sa do reakčnej zmesi pridal ďalší tetrahydridohlinitan lítny (115 mg) a výsledná zmes sa refluxovala ďalšie 2 hodiny. Po ochladení na izbovú teplotu sa do reakčnej zmesi pridal dekahydrát síranu sodného a výsledná zmes sa ďalej miešala pri izbovej teplote cez noc. Po odfiltrovaní nerozpustných látok sa filtrát odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (3:1 až 1:2) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (448 mg, výtazok 58 %) vo forme hnedého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,11 (3H, t, $J=7,0$), 1,82-1,93 (2H, m), 1,93- 2,04 (2H, m), 2,29 (2H, m), 2,45 (2H, q, $J=7,0$), 2,78 (2H, m), 4,15 (1H, m), 6,51 (1H, dd, $J=8,5$, 3,0), 6,73 (1H, d, $J=3,0$), 6,81 (1H, d, $J=8,5$).

Referenčný príklad 12

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-ethylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-(1-etylpipepidín-4-yloxy)anilínu (853 mg), získaného v referenčnom príklade 11, v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,45 ml) a pyridín (0,54 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny. Potom sa do reakčnej zmesi pridala voda a výsledná zmes sa dvakrát extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (3:1 až 1:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1113 mg, výťažok 82 %) vo forme žltohnedej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,15 (3H, t, $J=7,0$), 1,34 (3H, t, $J=7,0$), 1,87- 2,00 (2H, m), 2,00-2,13 (2H, m), 2,40-2,60 (4H, m), 2,70-2,83 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, $J=7,0$), 4,43 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J=9,0$), 7,21 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,40 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 13

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-etylpipepidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (0,48 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-etylpipepidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (1,11 g), získaného v referenčnom príklade 12 a trifenyľfosfinu (0,87 g) v dichlórmetáne (20 ml), sa za miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyľ-azodikarboxylát (0,51 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel metanolu a etyl-acetátu (1:3 až 1:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,24 g, výťažok 83%) vo forme oranžovosfarbenej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,12 (3H, t, $J=7,0$), 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,86- 1,98 (2H, m), 1,98-2,10(2H, m), 2,35-2,50 (2H, m), 2,48 (2H, q, $J=7,0$), 2,73 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,43 (1H, m), 4,46 (2H, d, $J=6,5$), 6,22 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,41 (1H, d, $J=16,0$), 6,93 (1H, d, $J=9,0$), 7,31 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,40 (1H, t, $J=7,5$), 7,48-7,58 (4H, m).

Referenčný príklad 14

3-Chlór-4-(1-izopropylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzén

K suspenzii 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,50 g), získaného v referenčnom príklade 8, v acetóne (20 ml) sa za chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridala kyselina octová (0,33 ml) a kyanhydrobóritansodný (0,18 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4,5 hodiny. Potom sa do reakčnej zmesi pridal kyanhydrobóritan sodný (0,18 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny. Potom sa do reakčnej zmesi postupne pridávala ďalšia kyselina octová (0,33 ml) a kyanhydroboritan sodný (0,18 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval vodným roztokom uhličitanu draselného a extrahoval do etyl-acetátu. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,36 g, výtťažok 78 %) vo forme žltej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,09 (6H, d, $J=6,5$), 1,90-2,00 (2H, m), 2,00- 2,15 (2H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 2,75-2,90 (3H, m), 4,59 (1H, m), 6,98 (1H, d, $J=9,0$), 8,13 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,30 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 15

3-Chlór-4-(1-izopropylpiperidín-4-yloxy)anilín

K roztoku 3-chlór-4-(1-izopropylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,36 g), získaného v referenčnom príklade 14, v kyseline octovej (30 ml) sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (2,70 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval vodným roztokom uhličitanu draselného a trikrát sa extrahoval do etyl-acetátu. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (5:1 až 1:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,99 g, výtťažok 81 %) vo forme hnedého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.15 (6H, d, $J=6.5$), 1.80-2.20 (4H, m), 2.66 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.03 (1H, m), 4.27 (1H, m), 6.52 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.73 (1H, d, $J=3.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.5$).

Referenčný príklad 16

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-izopropylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-(1-izopropylpiperidín-4-yloxy)anilínu (985 mg), získaného v referenčnom príklade 15, v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,49 ml) a pyridín (0,59 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny. Potom sa do reakčnej zmesi pridala voda a výsledná zmes sa dvakrát extrahovala do etyl-acetátu. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (10:1 až 3:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1094 mg, výtťažok 71 %) vo forme oranžovo sfarbenej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.10 (6H, d, $J=6.5$), 1.33 (3H, t, $J=7.0$), 1.84- 1.98 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.76-2.90 (3H, m), 3.92 (2H, s), 4.29 (2H, q, $J=7.0$), 4.39 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J=9.0$), 7.20 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 7.39 (1H, d, $J=2.5$).

Referenčný príklad 17

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-izopropylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (0,46 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-izopropylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (1,09 g), získaného v referenčnom príklade 16 a trifenyfosfinu (0,82 g) v dichlórmetáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,48 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil

chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel metanolu a etyl-acetátu (1:2 až 1:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,17 g, výťažok 80 %) vo forme žltého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,08 (6H, d, $J=6,5$), 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,84- 1,95 (2H, m), 1,95-2,09 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,72-2,88 (3H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (1H, m), 4,46 (2H, d, $J=6,5$), 6,22 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,41 (1H, d, $J=16,0$), 6,92 (1H, d, $J=9,0$), 7,31 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,40 (1H, t, $J=8,0$), 7,48-7,58 (4H, m).

Referenčný príklad 18

4-(1-Butylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzén

K roztoku 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,50 g), získaného v referenčnom príklade 8 a butylaldehydu (1,04 ml) v dichlórmetáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridala kyselina octová (0,33 ml) a kyanhydrobóritan sodný (0,18 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny. Po uplynutí tejto doby sa do reakčnej zmesi pridal ďalší kyanhydrobóritan sodný (0,18 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom a roztok sa postupne premyl vodou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel metanolu a dichlórmetánu (1:20) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,88 g, výťažok 48 %) vo forme žltého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,94 (3H, t, $J=7,5$), 1,35 (2H, m), 1,53 (2H, m), 1,92-2,04 (2H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,44 (2H, m), 2,53 (2H, m), 2,75 (2H, m), 4,62 (1H, m), 6,99 (1H, d, $J=9,0$), 8,13 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 8,30 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 19

4-(1-Butylpiperidín-4-yloxy)-3-chlóranylín

K roztoku 4-(1-butylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzénu (1,48 g), získaného v referenčnom príklade 18, v kyseline octovej (30 ml) sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (2,81 g) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a dvakrát extrahoval do etyl-acetátu. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (5:1 až 3:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,09 g, výťažok 82 %) vo forme hnedého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,93 (3H, t, $J=7,5$), 1,34 (2H, m), 1,60 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,08-2,18 (2H, m), 2,62 (2H, m), 2,79 (2H, m), 2,94 (2H, m), 4,31 (1H, m), 6,52 (1H, dd, $J=8,5, 3,0$), 6,73 (1H, d, $J=3,0$), 6,79 (1H, d, $J=8,5$).

Referenčný príklad 20

Etyl- *N*-[4-(1-butylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórphenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 4-(1-butylpiperidín-4-yloxy)-3-chlóranilínu (1,09 g), získaného v referenčnom príklade 19, v dichlórmetáne (20 ml) sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,52 ml) a pyridín (0,62 ml) a výsledná zmes se miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (20:1 až 9:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,41 g, výťažok 84 %) vo forme hnedej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,93 (3H, t, $J=7,5$), 1,34 (3H, t, $J=7,0$), 1,28- 1,38 (2H, m), 1,54 (2H, m), 1,86-1,99 (2H, m), 2,02-2,15 (2H, m), 2,40-2,60 (4H, m), 2,79 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J=9,0$), 7,21 (1H, dd, $J=9,0, 2,5$), 7,40 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 21

Etyl-*N*-[4-(1-butylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-olu (0,57 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[4-(1-butylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]sulfamoylacetátu (1,41 g), získaného v referenčnom príklade 20 a trifenyfosfinu (1,02 g) v dichlórmétáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,60 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel metanolu a etyl-acetátu (1 :20 až 1:10) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1, 17g, výťažok 63%) vo forme žltého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 0,93 (3H, t, J=7,5), 1,36 (3H, t, J=7,0), 1,28- 1,40 (2H, m), 1,48-1,60(2H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,00-2,15 (2H, m), 2,38-2,58 (4H, m), 2,77 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,38-4,52 (1H, m), 4,46 (2H, d, J=6,5), 6,22 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,41 (1H, d, J=16,0), 6,93 (1H, d, J=9,0), 7,31 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,40 (1H, t, J=8,0), 7,48-7,58 (4H, m).

Referenčný príklad 22

4-(1-Benzylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzén

K roztoku 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,00 g), získaného v referenčnom príklade 8, v *N,N*-dimetylformamide (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal benzyl-bromid (0,56 ml) a uhličitán draselný (0,81 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín. Potom sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom, organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (2:5 až samotný etyl-acetát) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,02 g, výťažok 75 %) vo forme žltého oleja.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.88-1.98 (2H, m), 1.98-2.08 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.72 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.58 (1H, m), 6.97 (1H, d, $J=9.0$), 7.23-7.37 (5H, m), 8.12 (1H, dd, $J=9.0, 2.5$), 8.30 (1H, d, $J=2.5$).

Referenčný príklad 23

4-(1-Benzylpiperidín-4-yloxy)-3-chlóranilín

K roztoku 4-(1-benzylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzénu (1,02 g), získaného v referenčnom príklade 22, v kyseline octovej (40 ml) sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (1,75 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a dvakrát extrahoval do etyl-acetátu. Extrakt sa postupne premyl vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (10:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0.78 g, výťažok 84 %) vo forme hnedého oleja.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.80-1.90 (2H, m), 1.90-2.00 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.76 (2H, m), 3.52 (2H, s), 4.12 (1H, m), 6.50 (1H, dd, $J=8.5, 3.0$), 6.72 (1H, d, $J=3.0$), 6.80 (1H, d, $J=8.5$), 7.25 (1H, m), 7.28-7.36 (4H, m).

Referenčný príklad 24

Etyl-*N*-[4-(1-benzylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 4-(1-benzylpiperidín-4-yloxy)-3-chlóranilínu (780 mg), získaného v referenčnom príklade 23, v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,35 ml) a pyridín (0,40 ml) a výsledná zmes se miešala pri izbovej teplote 2,5 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariadil etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla vodným roztokom

hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (25:2) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1018 mg, výtťažok 89 %) vo forme žltohnedej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, t, $J=7,0$), 1,84-1,93 (2H, m), 1,93- 2,02 (2H, m), 2,36 (2H, m), 2,73 (2H, m), 3,54 (2H, s), 3,91 (2H, s), 4,29 (2H, q, $J=7,0$), 4,37 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J=9,0$), 7,19 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,27 (1H, m), 7,29-7,37 (4H, m), 7,38 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 25

Etyl-*N*-[4-(1-benzylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (0,36 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[4-(1-benzylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]sulfamoylacetátu (1,02 g), získaného v referenčnom príklade 24 a trifenylfosfinu (0,69 g) v dichlórmétáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,40 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím etyl-acetátu ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,53 g, kvantitatívny výtťažok) vo forme žltohnedého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (3H, t, $J=7,0$), 1,84-1,93 (2H, m), 1,93- 2,02 (2H, m), 2,36 (2H, m), 2,71 (2H, m), 3,53 (2H, s), 3,98 (2H, s), 4,30 (2H, q, $J=7,0$), 4,40 (1H, m), 4,46 (2H, d, $J=6,5$), 6,22 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,41 (1H, d, $J=16,0$), 6,91 (1H, d, $J=9,0$), 7,23-7,37 (6H, m), 7,40 (1H, t, $J=8,0$), 7,44-7,58 (4H, m).

Referenčný príklad 26

3-Chlór-4-(1-fenetylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzén

K roztoku 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (957 mg), získaného v referenčnom príklade 8, v *N,N*-dimetylformamide (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal fenetyl bromid (0,61 ml) a uhličitan draselný (770 mg) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etylacetátu (1:5 až samotný etyl-acetát) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (936 mg, výťažok 70 %) vo forme svetlo žltej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,93-2,03 (2H, m), 2,03-2,13 (2H, m), 2,46- 2,59 (2H, m), 2,61-2,71 (2H, m), 2,73-2,88 (4H, m), 4,61 (1H, m), 6,99 (1H, d, J=9,0), 7,17-7,24 (3H, m), 7,24-7,34 (2H, m), 8,13 (1H, dd, J=9,0, 3,0), 8,31 (1H, d, J=3,0).

Referenčný príklad 27

3-Chlór-4-(1-fenetylpiperidín-4-yloxy)anilín

K roztoku 3-chlór-4-(1-fenetylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (936 mg), získaného v referenčnom príklade 26, v kyseline octovej (40 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (1540 mg) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a dvakrát extrahoval do etylacetátu. Extrakt sa postupne premyl vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (10:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (720 mg, výťažok 84 %) vo forme svetložltej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,83-1,95 (2H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,37 (2H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 2,77-2,91 (4H, m), 4,16 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J=8,5, 3,0), 6,73 (1H, d, J=3,0), 6,82 (1H, d, J=8,5), 7,17-7,24 (3H, m), 7,24-7,32 (2H, m).

Referenčný príklad 28

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-fenetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-(1-fenetylpiperidín-4-yloxy)anilínu (720 mg), získaného v referenčnom príklade 27, v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,31 ml) a pyridín (0,35 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (25:2) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (936 mg, výťažok 89 %) vo forme žltej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,34 (3H, t, J=7,0), 1,88-1,98 (2H, m), 1,98- 2,08 (2H, m), 2,48 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 2,76-2,89 (4H, m), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, J=7,0), 4,41 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=9,0), 7,18-7,24 (4H, m), 7,24-7,33 (2H, m), 7,39 (1H, d, J=2,5).

Referenčný príklad 29

Etyl- *N*-[3-chlór-4-(1-fenetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-olu (325 mg), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-fenetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (936 mg), získaného v referenčnom príklade 28 a trifénylfosfinu (610 mg) v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,36 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a dichlórmetánu (1:2 až samotný etyl-acetát) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1013 mg, výťažok 84 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,87-1,98 (2H, m), 1,98- 2,09 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,76-2,87 (4H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,43 (1H, m), 4,46 (2H, d, $J=6,5$), 6,22 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,41 (1H, d, $J=16,0$), 6,93 (1H, d, $J=9,0$), 7,17-7,23 (3H, m), 7,23-7,34 (3H, m), 7,40 (1H, t, $J=8,0$), 7,48-7,58 (4H, m).

Referenčný príklad 30

3-Chlór-4-(1-fenylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzén

3-Chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzén (2,68 g), získaný v referenčnom príklade 8, brómbenzén (1,97 g), 2-(di-*tert*-butylfosfino)bifenyl (0,62 g), tris(dibenzylidenacetón) dipaládium (0,95 g) a *tert*-butoxid sodný (1,20 g) sa suspendovali v toluéne (30 ml) a výsledná zmes sa miešala 2 hodiny pri 80 °C. Po ochladení na izbovú teplotu se nerozpustné látky odfiltrovali a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etylacetátom a organická vrstva sa postupne premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélú, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (4:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,86 g, výtťažok 54 %) vo forme žltej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,00-2,10 (2H, m), 2,11-2,21 (2H, m), 3,24 (2H, m), 3,48 (2H, m), 4,73 (1H, m), 6,88 (1H, t, $J=7,5$), 6,95-7,00 (2H, m), 7,03 (1H, d, $J=9,0$), 7,25-7,32 (2H, m), 8,15 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,31 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 31

3-Chlór-4-(1-fenylpiperidín-4-yloxy)anilín

K roztoku 3-chlór-4-(1-fenylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,86 g), získaného v referenčnom príklade 30, v kyseline octovej (35 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (3,32 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom a organická

vrstva sa postupne premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,69 g, kvantitatívny výťažok) vo forme svetlo žltej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,90-2,01 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 3,07 (2H, m), 3,55 (2H, m), 4,27 (1H, m), 6,53 (1H, dd, $J=8,5$, 3,0), 6,74 (1H, d, $J=3,0$), 6,81- 6,87 (1H, m), 6,84 (1H, d, $J=8,5$), 6,96 (2H, d, $J=8,0$), 7,23-7,29 (2H, m).

Referenčný príklad 32

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-fenylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-(1-fenylpiperidín-4-yloxy)anilínu (1,69 g), získaného v referenčnom príklade 31, v dichlórmetáne (25 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal roztok etyl-chlórsulfonylacetátu (1,15 g) v dichlórmetáne (5 ml) a pyridín (0,50 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny. Potom sa do reakčnej zmesi pridal nasýtený vodný roztok chloridu sodného a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom sodným a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a hexánu (2:3) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (2,23 g, výťažok 88 %) vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (3H, t, $J=7,0$), 1,95-2,05 (2H, m), 2,06- 2,15 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,50 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, $J=7,0$), 4,52 (1H, m), 6,86 (1H, t, $J=7,5$), 6,94-7,00 (2H, m), 6,97 (1H, d, $J=9,0$), 7,23 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,25- 7,30 (2H, m), 7,40 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 33

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-fenylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-olu (0,41 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-fenylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (1,16 g), získaného v referenčnom príklade 32 a trifenyľfosfinu (0,87 g) v dichlórmetáne (25 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,52 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a dichlórmetánu (1:12) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,45 g, výťažok 95 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0), 1,95-2,05 (2H, m), 2,06- 2,16 (2H, m), 3,18 (2H, m), 3,49 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,47 (2H, d, J=6,0), 4,55 (1H, m), 6,23 (1H, dt, J=16,0, 6,0), 6,42 (1H, d, J=16,0), 6,86 (1H, t, J=7,5), 6,93-6,99 (2H, m), 6,97 (1H, d, J=9,0), 7,24-7,30 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,41 (1H, t, J=7,5), 7,49-7,58 (4H, m).

Referenčný príklad 34

3-Chlór-4-(1-metoxycarbonylmetylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzén

K roztoku 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,00 g), získaného v referenčnom príklade 8, v *N,N*-dimetylformamide (20 ml), sa za miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal metyl-bromacetát (0,43 ml) a uhličitan draselný (0,81 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím etyl-acetátu ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,16 g, výťažok 90 %) vo forme žltého oleja.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,93-2,04 (2H, m), 2,04-2,15 (2H, m), 2,59- 2,69 (2H, m), 2,73-2,83 (2H, m), 3,29 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,62 (1H, m), 6,98 (1H, d, J=9,0), 8,13 (1H, dd, J=9,0,2,5), 8,31 (1H, d, J=2,5).

Referenčný príklad 35

3-Chlór-4-(1-metoxycarbonylmetylpiperidín-4-yloxy)anilín

K roztoku 3-chlór-4-(1-metoxycarbonylmetylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,16 g), získaného v referenčnom príklade 34, v kyseline octovej (30 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (2,09 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa narietil etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (25:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,79 g, výťažok 75 %) vo forme žltého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,87-1,95 (2H, m), 1,95-2,03 (2H, m), 2,43- 2,53 (2H, m), 2,77-2,86 (2H, m), 3,25 (2H, s), 3,73 (3H, s), 4,17 (1H, m), 6,51 (1H, dd, $J=8,5$, 3,0), 6,73 (1H, d, $J=3,0$), 6,80 (1H, d, $J=8,5$).

Referenčný príklad 36

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metoxycarbonylmetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-(1-metoxycarbonylmetylpiperidín-4-yloxy)anilínu (0,79 g), získaného v referenčnom príklade 35, v dichlórmetáne (20 ml) sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,37 ml) a pyridín (0,43 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa narietil etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím etyl-acetátu ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,06 g, výťažok 89 %) ve forme žltého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (3H, t, $J=7,0$), 1,90-1,99 (2H, m), 1,99- 2,08 (2H, m), 2,53-2,62 (2H, m), 2,75-2,84 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,91 (2H, s), 4,30 (2H, q, $J=7,0$), 4,41 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J=9,0$), 7,20 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,39 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 37

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metoxycarbonylmetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-olu (0,39 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metoxycarbonylmetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (1,06 g), získaného v referenčnom príklade 36 a trifenyfosfinu (0,74 g) v dichlórmetáne (30 ml), sa za miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,44 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu s použitím etyl-acetátu ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,70 g, kvantitatívny výťažok) vo forme žltého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0), 1,90-1,99 (2H, m), 1,99- 2,08 (2H, m), 2,54-2,63 (2H, m), 2,75-2,84 (2H, m), 3,27 (2H, s), 3,73 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,45 (1H, m), 4,46 (2H, d, J=6,5), 6,22 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,41 (1H, d, J=16,0), 6,92 (1H, d, J=9,0), 7,31 (1H, dd, J=9,0,2,5), 7,40 (1H, t, J=8,0), 7,44-7,58(4H, m).

Referenčný príklad 38

Etyl-*N*-[4-(1-acetylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórphenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 4-(1-acetylpiperidín-4-yloxy)-3-chlóranilínu (650 mg), získaného v referenčnom príklade 10, v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlór-sulfonylacetát (0,33 ml) a pyridín (0,39 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3,5 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariesdil etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu (eluent: samotný etyl-acetát až zmes rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu 10:1)

za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (773 mg, výťažok 76 %) ve forme oranžovo sfarbeného oleja.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,34 (3H, t, J=7,0), 1,82-1,98 (4H, m), 2,13 (3H, s), 3,47 (1H, m), 3,63 (1H, m), 3,72 (1H, m), 3,84 (1H, m), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, J=7,0), 4,60 (1H, m), 6,94 (1H, d, J=9,0), 7,23 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,41 (1H, d, J=2,5).

Referenčný príklad 39

Etyl-*N*-[4-(1-acetylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl] sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (323 mg), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[4-(1-acetylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]sulfamoylacetátu (773 mg), získaného v referenčnom príklade 38 a trifenyfosfínu (581 mg) v dichlórmétáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,34 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu (eluent: samotný etyl-acetát až zmes rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu 9:1) za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (733 mg, výťažok 71 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0), 1,82-1,98 (4H, m), 2,12 (3H, s), 3,48 (1H, m), 3,61 (1H, m), 3,70 (1H, m), 3,85 (1H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,47 (2H, d, J=6,5), 4,63 (1H, m), 6,22 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,42 (1H, d, J=16,0), 6,94 (1H, d, J=9,0), 7,34 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,41 (1H, t, J=8,0), 7,48-7,58 (4H, m).

Referenčný príklad 40

3-Chlór-4-(1-karbamoylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzén

K roztoku 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (500 mg), získaného v referenčnom príklade 8, v *N,N*-dimetylformamidu (10 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli pridal kyanát draselný (790 mg) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Po

uplynutí tejto doby sa do reakčnej zmesi pridal ďalší kyanát draselný (790 mg) a výsledná zmes sa miešala pri 40 °C cez noc. Do reakčnej zmesi sa ďalej pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (1,0 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu. Potom sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a odparila vo vákuu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (523 mg, výtazok 88 %) vo forme svetlo žltej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,53-1,67 (2H, m), 1,86-2,00 (2H, m), 3,18- 3,31 (2H, m), 3,51-3,64 (2H, m), 4,92 (1H, m), 7,49 (1H, d, J=9,0), 8,20 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 8,33 (1H, d, J=2,5).

Referenčný príklad 41

3-Chlór-4-(1-karbamoylpiperidín-4- yloxy)anilín

K roztoku 3-chlór-4-(1-karbamoylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,25 g), získaného v referenčnom príklade 40, v kyseline octovej (30 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (2,47 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát sa odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (20:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,91 g, výtazok 81 %) vo forme bledooranžovo sfarbenej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,80-1,96 (4H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,62- 3,72 (2H, m), 4,33 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J=8,5, 3,0), 6,74 (1H, d, J=3,0), 6,81 (1H, d, J=8,5).

Referenčný príklad 42

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-karbamoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-(1-karbamoylpiperidín-4-yloxy)anilínu (907 mg), získaného v referenčnom príklade 41, v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,45 ml) a diizopropyl(etyl)amín (0,88 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Po ukončení miešania sa pridal ďalší etyl-chlórsulfonylacetát (0,05 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (30:1 až 20:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (809 mg, výťažok 57 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (3H, t, $J=7,0$), 1,83-1,99 (4H, m), 3,47 (2H, m), 3,61 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, $J=7,0$), 4,58 (1H, m), 6,94 (1H, d, $J=9,0$), 7,23 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,41 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 43

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-karbamoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyan-fenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (322 mg), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-karbamoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-sulfamoylacetátu (809 mg), získaného v referenčnom príklade 42 a trifenyfosfinu (610 mg) v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,36 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (10:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1015 mg, výťažok 94 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,84-1,99 (4H, m), 3,48 (2H, m), 3,59 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,47 (2H, d, $J=6,5$), 4,62 (1H, m), 6,22 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,41 (1H, d, $J=16,0$), 6,94 (1H, d, $J=9,0$), 7,33 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,41 (1H, t, $J=8,0$), 7,49-7,57 (4H, m).

Referenčný príklad 44

3-Chlór-4-(1-metánsulfonylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzén

K suspenzii 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,00 g), získaného v referenčnom príklade 8, v dichlórmétáne (20 ml) sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal metánsulfonyl-chlorid (0,33 ml) a trietylamín (1,09 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny. Potom sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a hexánu (1:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,96 g, výťažok 73 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,06-2,14 (4H, m), 2,84 (3H, s), 3,29 (2H, m), 3,55 (2H, m), 4,82 (1H, m), 7,00 (1H, d, $J=9,0$), 8,16 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 8,33 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 45

3-Chlór-4-(1-metánsulfonylpiperidín-4-yloxy)anilín

K roztoku 3-chlór-4-(1-metánsulfonylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (955 mg), získaného v referenčnom príklade 44, v kyseline octovej (30 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (1690 mg) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a hexánu (5:3) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (737 mg, výťažok 85 %) vo forme žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,92-2,08(4H, m), 2,81 (3H, s), 3,33-3,45 (4H, m), 4,38 (1H, m), 6,54 (1H, dd, $J=8,5$, 3,0), 6,74 (1H, d, $J=3,0$), 6,80 (1H, d, $J=8,5$).

Referenčný príklad 46

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metánsulfonylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-(1-metánsulfonylpiperidín-4-yloxy)anilínu (737 mg), získaného v referenčnom príklade 45, v dichlórmétáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,33 ml) a pyridín (0,39 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu. Potom sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a hexánu (3:2) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (805 mg, výťažok 73 %) vo forme ružovej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,26 (3H, t, J=7,0), 1,96-2,10 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,31 (2H, m), 3,47 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, J=7,0), 4,62 (1H, m), 6,93 (1H, d, J=9,0), 7,23 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,42 (1H, d, J=2,5).

Referenčný príklad 47

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-karbamoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (296 mg), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-metánsulfonylpiperidín-4-yloxy)-fenyl]sulfamoylacetátu (805 mg), získaného v referenčnom príklade 46 a trifenyfosfínu (560 mg) v dichlórmétáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,33 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmétánu a etyl-acetátu (20:1 až 10:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (835 mg, výťažok 79 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) ppm: 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,96-2,09 (4H, m), 2,82 (3H, s), 3,30 (2H, m), 3,48 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,47 (2H, d, $J=6,5$), 4,65 (1H, m), 6,22 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,42 (1H, d, $J=16,0$), 6,94 (1H, d, $J=9,0$), 7,35 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,41 (1H, t, $J=7,5$), 7,50-7,55 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 48

3-Chlór-4-[1-(2-pyridyl)piperidín-4-yloxy]nitrobenzén

K suspenzii 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (3,00 g), získaného v referenčnom príklade 8, v pyridíne (30 ml), sa pri izbovej teplote pridal 2-brómpyridín (1,25 ml) a výsledná zmes sa miešala 16 hodín pri 150 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a hexánu (1 : 2) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,80 g, výťažok 20 %) vo forme žltej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,93-2,06 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 3,60- 3,72 (2H, m), 3,79-3,90 (2H, m), 4,79 (1H, m), 6,64 (1H, dd, $J=7,0$, 5,0), 6,71 (1H, d, $J=8,5$), 7,04 (1H, d, $J=9,0$), 7,50 (1H, m), 8,16 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,20 (1H, dd, $J=5,0$, 2,0), 8,32 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 49

3-Chlór-4-[1-(2-pyridyl)piperidín-4-yloxy]anilín

K roztoku 3-chlór-4-[1-(2-pyridyl)piperidín-4-yloxy]nitrobenzénu (796 mg), získaného v referenčnom príklade 48, v kyseline octovej (40 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (1420 mg) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s

použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a hexánu (1:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (680 mg, výťažok 94 %) vo forme bledo červenofialového oleja.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,83-1,95 (2H, m), 1,97-2,07 (2H, m), 3,41 (2H, m), 3,95 (2H, m), 4,34 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J=8,5,3,0), 6,59 (1H, dd, J=7,0, 5,5), 6,69 (1H, d, J=8,5), 6,74 (1H, d, J=3,0), 6,85 (1H, d, J=8,5), 7,47 (1H, m), 8,19 (1H, m).

Referenčný príklad 50

Etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-[1-(2-pyridyl)piperidín-4-yloxy]anilínu (680 mg), získaného v referenčnom príklade 49, v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,32 ml) a pyridín (0,36 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a hexánu (1:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (858 mg, výťažok 85 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,34 (3H, t, J=7,0), 1,88-1,98 (2H, m), 1,98- 2,08 (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,86 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, J=7,0), 4,58 (1H, m), 6,61 (1H, m), 6,70 (1H, d, J=8,5), 6,97 (1H, d, J=9,0), 7,23 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,40 (1H, d, J=2,5), 7,48 (1H, m), 8,19 (1H, m).

Referenčný príklad 51

Etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (316 mg), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyridyl)piperidín-4-yloxy]-fenyl]sulfamoylacetátu (858 mg),

získaného v referenčnom príklade 50 a trifenylfosfinu (590 mg) v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,35 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom se odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a etyl-acetátu (10:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1100mg, výťažok 98 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,88-1,98 (2H, m), 1,98- 2,08 (2H, m), 3,57 (2H, m), 3,84 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,47 (2H, d, $J=6,5$), 4,61 (1H, m), 6,23 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,42 (1H, d, $J=16,0$), 6,61 (1H, dd, $J=7,0$, 5,0), 6,69 (1H, d, $J=8,5$), 6,97 (1H, d, $J=9,0$), 7,33 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,41 (1H, t, $J=8,0$), 7,48 (1H, m), 7,50-7,58 (4H, m), 8,19 (1H, m).

Referenčný príklad 52

3-Chlór-4-[1-(3-pyridyl)piperidín-4-yloxy]nitrobenzén

3-Chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzén (2,72 g), získaný v referenčnom príklade 8, 3-brómpyridín (2,01 g), 2-(di-*terc*-butylfosfino)bifenyl (0,32 g), tris(dibenzylidenacetón) dipaládium (0,49 g) a *terc*-butoxid sodný (1,22 g) sa suspendovali v toluéne (30 ml) a miešali 2 hodiny pri 70 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa nerozpustné látky odfiltrovali a filtrát sa odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (9:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,56 g, výťažok 44 %) vo forme žltej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,03-2,22 (4H, m), 3,31 (2H, m), 3,49 (2H, m), 4,77 (m, m), 7,03 (1H, d, $J=9,0$), 7,18 (1H, dd, $J=8,5$, 4,5), 7,24 (1H, m), 8,12 (1H, dd, $J=4,5$, 1,5), 8,16 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,32 (1H, d, $J=3,0$), 8,36 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 53

3-Chlór-4-[1-(3-pyridyl)piperidín-4-yloxy]anilín

K roztoku 3-chlór-4-[1-(3-pyridyl)piperidín-4-yloxy]nitrobenzénu (1,54 g), získaného v referenčnom príklade 52, v kyseline octovej (30 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (2,74 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu. Potom sa reakčná zmes sfiltravala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom sodným a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (9:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,39 g, výtťažok 99 %) vo forme žltého oleja.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,92-2,11(4H, m), 3,14 (2H, m), 3,56 (2H, m), 4,31 (1H, m), 6,53 (1H, dd, $J=9,0,2,0$), 6,74 (1H, d, $J=2,0$), 6,84 (1H, d, $J=9,0$), 7,16 (1H, dd, $J=8,5, 4,5$), 7,21 (1H, m), 8,08 (1H, d, $J=4,5$), 8,34 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 54

Etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-[1-(3-pyridyl)piperidín-4-yloxy]anilínu (1,38 g), získaného v referenčnom príklade 53, v dichlórmetáne(20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal roztok etyl-chlór-sulfonylacetátu (0,93 g) v dichlórmetáne (5 ml) a pyridín (0,37 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (9:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,61 g, výtťažok 78 %) vo forme svetlohnedej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, t, $J=7,0$), 1,97-2,15 (4H, m), 3,24 (2H, m), 3,51 (2H, m), 3,93 (2H, s), 4,29 (2H, q, $J=7,0$), 4,56 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J=9,0$), 7,18 (1H, dd, $J=8,5, 4,0$), 7,21-7,28 (2H, m), 7,42 (1H, d, $J=2,5$), 8,10 (1H, d, $J=4,0$), 8,35 (1H, s).

Referenčný príklad 55

Etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (294 mg), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-sulfamoylacetátu (840 mg), získaného v referenčnom príklade 54 a trifenyfosfinu (630 mg) v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,38 ml, a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagél, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (97:3) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (2060 mg, kvantitatívny výťažok) vo forme žltej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,36 (3H, t, *I*=7,0), 1,97-2,16 (4H, m), 3,25 (2H, m), 3,49 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,31 (2H, q, *I*=7,0), 4,47 (2H, d, *I*=6,5), 4,60 (1H, m), 6,23 (1H, dt, *J*=16,0, 6,5), 6,42 (1H, d, *J*=16,0), 6,97 (1H, d, *J*=9,0), 7,34 (1H, dd, *J*=9,0, 2,5), 7,41 (1H, t, *J*=8,0), 7,44-7,71 (6H, m), 8,10 (1H, m), 8,35 (1H, m).

Referenčný príklad 56

3-Chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]nitrobenzén

K roztoku 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (3,00 g), získaného v referenčnom príklade 8, v *N,N*-dimetylformamide (30 ml), sa počas miešania pri izbovej teplote postupne pridal 4-brómpyridín (2,50 g) a *N*-metylmorfolín (5,14 ml) a výsledná zmes sa miešala 7 hodín pri 150 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagél, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (30:1 až 10:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,27 g, výťažok 33 %) vo forme tmavo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,98-2,14 (4H, m), 3,46-3,55 (2H, m), 3,58- 3,67 (2H, m), 4,83 (1H, m), 6,72 (2H, d, $J=6,5$), 7,03 (1H, d, $J=9,0$), 8,16 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,28 (2H, d, $J=6,5$), 8,32 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 57

3-Chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]anilín

K roztoku 3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]nitrobenzénu (1,26 g), získaného v referenčnom príklade 56, v kyseline octovej (50 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (2,24 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát sa odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval vodným roztokom uhličitanu draselného a trikrát extrahoval do etyl-acetátu. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagél, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmétanu a metanolu (10:1 až 1: 1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (0,85 g, výťažok 74 %) vo forme svetlo žltej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,85-2,05 (4H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 3,65-3,73 (2H, m), 4,37 (1H, m), 6,54 (1H, dd, $J=8,5$, 3,0), 6,69 (2H, dd, $J=5,0$, 1,5), 6,74 (1H, d, $J=3,0$), 6,83 (1H, d, $J=8,5$), 8,25 (2H, dd, $J=5,0$, 1,5).

Referenčný príklad 58

Etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]anilínu (854 mg), získaného v referenčnom príklade 57, v dichlórmétane (20 ml), sa za miešania a chladienia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,40 ml) a pyridín (0,45 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval vodným roztokom uhličitanu draselného a dvakrát extrahoval do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, sušil nad

bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (5:1 až 2:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (888 mg, výťažok 70 %) vo forme žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, t, $J=7,0$), 1,94-2,07 (4H, m), 3,47 (2H, m), 3,65 (2H, m), 3,93 (2H, s), 4,29 (2H, q, $J=7,0$), 4,63 (1H, m), 6,72 (2H, dd, $J=5,0$, 1,5), 6,96 (1H, d, $J=9,0$), 7,25 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,43 (1H, d, $J=2,5$), 8,26 (2H, dd, $J=5,0$, 1,5).

Referenčný príklad 59

Etyl-*N*-[3 -chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (327 mg), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-sulfamoylacetátu (887 mg), získaného v referenčnom príklade 58 a trifenylfosfinu (620 mg) v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,36 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom se odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (20:1 až 10:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (637 mg, výťažok 55 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,97-2,07 (4H, m), 3,45 (2H, m), 3,62 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,47 (2H, d, $J=6,0$), 4,65 (1H, m), 6,22 (1H, dt, $J=16,0$, 6,0), 6,42 (1H, d, $J=16,0$), 6,70 (2H, d, $J=6,5$), 6,96 (1H, d, $J=9,0$), 7,34 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,41 (1H, t, $J=7,5$), 7,53 (2H, m), 7,56 (1H, s), 7,56 (1H, d, $J=2,5$), 8,27 (2H, d, $J=6,5$).

Referenčný príklad 60

3-Chlór-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidín-4-yloxy]nitrobenzén

K roztoku 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (2,50 g), získaného v referenčnom príklade 8, v etanole (30 ml), sa pri izbovej teplote pridal 2-chlórpyrimidín (1,12 g) a výsledná zmes sa miešala 8 hodín pri 30 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa vykryštalovaná pevná látka sfiltrovala za vzniku zmesi zlúčeniny uvedenej v názve a 2-chlórpyrimidínu. Následne sa k tejto zmesi pridal dichlórmetán a nerozpustná látka sa odfiltrovala. Filtrát sa odparil vo vákuu za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,29 g, výťažok 39 %) vo forme svetlo žltej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,90-2,00 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 3,92- 4,00 (2H, m), 4,00-4,08 (2H, m), 4,82 (1H, m), 6,51 (1H, t, J=5,0), 7,04 (1H, d, J=9,0), 8,16 (1H, dd, J=9,0, 3,0), 8,32 (1H, d, J=3,0), 8,33 (2H, d, J=5,0).

Referenčný príklad 61

3-Chlór-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidín-4-yloxy]anilín

K roztoku 3-chlór-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidín-4-yloxy]nitrobenzénu (1,29 g), získaného v referenčnom príklade 60, v kyseline octovej (40 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (2,28 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát sa odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a trikrát extrahoval do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a hexánu (2:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,01 g, výťažok 86 %) vo forme hnedého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,80-1,90 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 3,67 (2H, m), 4,20 (2H, m), 4,37 (1H, m), 6,46 (1H, t, J=4,5), 6,53 (1H, dd, J=8,5, 3,0), 6,74 (1H, d, J=3,0), 6,85 (1H, d, J=8,5), 8,30 (2H, d, J=4,5).

Referenčný príklad 62

Etyl-N-[3-chlór-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidín-4-yloxy]anilínu (1,01 g), získaného v referenčnom príklade 61, v dichlórmetáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlór-sulfonylacetát (0,47 ml) a pyridín (0,53 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a extrahoval do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (2:1 až 1:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,29 g, výťažok 85 %) vo forme svetlo hnedej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (3H, t, $J=7,0$), 1,85-1,95 (2H, m), 1,95- 2,05 (2H, m), 3,85 (2H, m), 3,93 (2H, s), 4,09 (2H, m), 4,30 (2H, q, $J=7,0$), 4,61 (1H, m), 6,48 (1H, t, $J=4,5$), 6,98 (1H, d, $J=9,0$), 7,23 (1H, dd, $J=9,0,2,5$), 7,41 (1H, d, $J=2,5$), 8,32 (2H, d, $J=4,5$).

Referenčný príklad 63

Etyl- *N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyantenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (0,47 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(2-pyrimidyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (1,29 g), získaného v referenčnom príklade 62 a trifenylfosfínu (0,89 g) v dichlórmetáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,52 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a etyl-acetátu (9:1) ako eluentu, za vzniku zlúčeniny uvedenej v názve (1,59 g, výťažok 94 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,85-1,95 (2H, m), 1,95- 2,05 (2H, m), 3,87 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,06 (2H, m), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,47 (2H, d, $J=6,5$), 4,64 (1H, m), 6,23 (H, dt, $J=16,0, 6,5$), 6,43 (1H, d, $J=16,0$), 6,48 (1H, t, $J=4,5$), 6,98 (1H, d, $J=9,0$), 7,34 (1H, dd, $J=9,0,2,5$), 7,41 (1H, t, $J=8,0$), 7,50-7,55 (2H, 1), 7,55

(1H, d, J=2,5), 7,57 (1H, s), 8,31 (2H, d, J=4,5).

Referenčný príklad 64

3-Chlór-4- [1-(3-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]nitrobenzén

K roztoku 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,00 g), zlskaného v referenčnom príklade 8, v *N,N*-dimetylformamide (20 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 3-(brómmetyl)pyridín-hydrobromid (1,08 g) a uhličitan draselný (1,08 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny. Potom sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (25:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (0,98 g, výtťažok 72 %) vo forme žltejho oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,88-1,98 (2H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,39-2,49 (2H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 3,56 (2H, s), 4,60 (1H, m), 6,97 (1H, d, J=9,0), 7,27 (1H, dd, J=8,0, 5,0), 7,68 (1H, d, J=8,0), 8,12 (1H, dd, J=9,0, 3,0), 8,30 (1H, d, J=3,0), 8,52 (1H, dd, J=5,0, 1,5), 8,56 (1H, d, J=1,5).

Referenčný príklad 65

3-Chlór-4-[1-(3-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]anilín

K roztoku 3-chlór-4-[1-(3-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]nitrobenzénu (980 mg), zlskaného v referenčnom príklade 64, v kyseline octovej (50 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (1670 mg) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfilterovala a filtrát se odparil vo vákuu. Zlskaný zvyšok se neutralizoval nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a trikrát extrahoval do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo

vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (10:1 až 5:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (874 mg, výťažok 98 %) vo forme svetlo žltého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,80-1,90 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,32 (2H, m), 2,76 (2H, m), 3,55 (2H, s), 4,16 (1H, m), 6,51 (1H, dd, $J=8,5, 3,0$), 6,72 (1H, d, $J=3,0$), 6,80 (1H, d, $J=8,5$), 7,27 (1H, m), 7,70 (1H, d, $J=7,5$), 8,51 (1H, d, $J=6,5$), 8,55 (1H, s).

Referenčný príklad 66

Etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-[1-(3-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]anilínu (874 mg), získaného v referenčnom príklade 65, v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,39 ml) a pyridín (0,44 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a extrahoval do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok se čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (20:1 až 10:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (770 mg, výťažok 60 %) vo forme žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, t, $J=7,0$), 1,84-1,93 (2H, m), 1,93- 2,02 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,72 (2H, m), 3,55 (2H, s), 3,91 (2H, s), 4,29 (2H, q, $J=7,0$), 4,39 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J=9,0$), 7,20 (1H, dd, $J=9,0, 2,5$), 7,27 (1H, m), 7,39 (1H, d, $J=2,5$), 7,69 (1H, d, $J=7,5$), 8,51 (1H, d, $J=3,5$), 8,56 (1H, s).

Referenčný príklad 67

Etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (275 mg), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(3-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (770 mg), získaného v referenčnom príklade 66 a trifenylfosfínu (520 mg) v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,30 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (10:1 až 5:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (949 mg, výtťažok 95 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0), 1,84-1,93 (2H, m), 1,93- 2,02 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,70 (2H, m), 3,54 (2H, s), 3,98 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,42 (1H, m), 4,46 (2H, d, J=6,5), 6,22 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,41 (1H, d, J=16,0), 6,92 (1H, d, J=9,0), 7,26 (1H, dd, J=7,5, 5,0), 7,30 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,40 (1H, t, J=7,5), 7,48-7,54 (3H, m), 7,55 (1H, s), 7,68 (1H, d, J=7,5), 8,51 (1H, dd, J=5,0, 1,5), 8,55 (1H, d, J=1,5).

Referenčný príklad 68

4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-chlóranilín

K roztoku 4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzénu (2,40 g), získaného v referenčnom príklade 3, v kyseline octovej (50 ml), sa počas miešania pri izbovej teplote v štyroch dávkách pridal práškový zinok (5,60 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (1:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,99 g, výtťažok 87 %) vo forme oranžovo sfarbeného oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,77(2H, m), 1,87 (2H, m), 3,31 (2H, m), 3,72 (2H, m), 4,26 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J=9,0, 3,0), 6,73 (1H, d, J=3,0), 6,80 (1H, d, J=9,0)

Referenčný príklad 69

Etyl-*N*-[4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-chlóranilínu (1,50 g), získaného v referenčnom príklade 68, v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,74 ml) a pyridín (0,56 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (3:2) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,19 g, výťažok 54 %) vo forme svetlo červeného oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,34 (3H, t, J=7,0), 1,47 (9H, s), 1,79-1,92 (4H, m), 3,46 (2H, m), 3,64 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, J=7,0), 4,52 (1H, m), 6,94 (1H, d, J=9,0), 7,22 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,40 (1H, d, J=2,5).

Referenčný príklad 70

Etyl-*N*-[4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)- 2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (0,40 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]sulfamoylacetátu (1,19 g), získaného v referenčnom príklade 69 a trifenylfosfinu (0,79 g) v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,50 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a etyl-acetátu (10:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,20 g, výťažok 78 %) vo forme svetločervenej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0), 1,47 (9H, s), 1,79-1,92 (4H, m), 3,47 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,47 (2H, d, J=6,5), 4,55 (1H, m), 6,23 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,41 (1H, d, J=16,0), 6,94 (1H, d, J=9,0), 7,32 (1H, dd, J=9,0, 3,0), 7,41 (1H, t, J=7,5), 7,50-7,58 (4H, m).

Referenčný príklad 71

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1,25 g), získaného v referenčnom príklade 70, v etanole (15 ml), sa pri izbovej teplote pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (15 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Následne sa získaný zvyšok nariedil etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu za vzniku titulnej zlúčeniny (1,10 g, kvantitatívny výťažok) vo forme svetlo žltého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0), 1,76-1,88 (2H, m), 2,00- 2,10 (2H, m), 2,85 (2H, m), 3,20 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,46 (2H, d, J=6,5), 4,50 (1H, m), 6,22 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,41 (1H, d, J=16,0), 6,93 (1H, d, J=9,0), 7,32 (1H, dd, J=9,0,2,5), 7,40 (1H, t, J=8,0), 7,49-7,59 (4H, m).

Referenčný príklad 72

Etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridylmetyl)piperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku etyl-*N*-[3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)-fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (1,10 g), získaného v referenčnom príklade 71, v *N,N*-dimetylformamide (30 ml), sa počas miešania pri izbovej teplote postupne pridal 4-brómmetylpyridín-hydrobromid (0,59 g) a uhličitan draselný (0,59 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva se premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagelu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (10:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (0,97 g, výťažok 75 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,86-1,95 (2H, m), 1,95- 2,04 (2H, m), 2,38 (2H, m), 2,70 (2H, m), 3,53 (2H, s), 3,98 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,43 (1H, m), 4,46 (2H, d, $J=6,5$), 6,22 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,41 (1H, d, $J=16,0$), 6,92 (1H, d, $J=9,0$), 7,28 (2H, d, $J=6,0$), 7,31 (1H, dd, $J=9,0,2,5$), 7,40 (1H, t, $J=8,0$), 7,49-7,54 (2H, m), 7,53 (1H, d, $J=2,5$), 7,55 (1H, s), 8,54 (2H, d, $J=6,0$).

Referenčný príklad 73

2-(2-Brómetyl)pyridín

K roztoku 2-pyridínetanolu (1,00 ml) v tetrahydrofuráne (20 ml), sa počas miešania pri izbovej teplote postupne pridal trifenyľfosfín (3,51 g) a tetrabrom-metán (4,44 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa do reakčnej zmesi pridal dietyléter, nerozpustné látky sa odfiltrovali a organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (1:3) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,30 g, výťažok 78 %) vo forme žltého oleja.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,34 (2H, t, $J=7,0$), 3,78 (2H, t, $J=7,0$), 7,15- 7,23 (2B, m), 7,64 (1H, m), 8,57 (1H, m).

Referenčný príklad 74

3-Chlór-4-[1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidín-4-yloxy]nitrobenzén

K roztoku 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (1,50 g), získaného v referenčnom príklade 8, v *N,N*-dimetylformamide (30 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal 2-(2-brómetyl)pyridín (1,30 g), získaný v referenčnom príklade 73 a uhličitan draselný (1,21 g) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva se premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil

chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (10:1 až 5:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,57 g, výtazok 74 %) vo forme žltej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,89-2,00 (2H, m), 2,00-2,11 (2H, m), 2,52 (2H, m), 2,75-2,85 (2H, m), 2,83 (2H, m), 3,01 (2H, m), 4,59 (1H, m), 6,99 (1H, d, $J=9,0$), 7,13 (1H, dd, $J=7,5$, 5,0), 7,20 (1H, d, $J=8,0$), 7,61 (1H, m), 8,13 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,30 (1H, d, $J=3,0$), 8,53 (1H, d, $J=5,0$).

Referenčný príklad 75

3-Chlór-4-[1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidín-4-yloxy]anilín

K roztoku 3-chlór-4-[1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidín-4-yloxy]nitrobenzénu (1,57 g), získaného v referenčnom príklade 74, v kyseline octovej (50 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (2,58 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát se odparil vo vákuu. Získaný zvyšok se neutralizoval nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a trikrát extrahoval do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (5:1 až 1:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,26 g, výtazok 87 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,82-1,94 (2H, m), 1,94-2,06 (2H, m), 2,40 (2H, m), 2,81 (2H, m), 2,89 (2H, m), 3,02 (2H, m), 4,15 (1H, m), 6,51 (1H, dd, $J=8,5$, 3,0), 6,73 (1H, d, $J=3,0$), 6,81 (1H, d, $J=8,5$), 7,12 (1H, dd, $J=7,5$, 5,0), 7,20 (1H, d, $J=8,0$), 7,60 (1H, m), 8,52 (1H, d, $J=5,0$).

Referenčný príklad 76

Etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidín-4-yloxyfenyl)sulfamoyl]acetát

K roztoku 3-chlór-4-[1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidín-4-yloxy]anilínu (1,26 g), získaného v referenčnom príklade 75, v dichlórmetáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlór-sulfonylacetát (0,54 ml) a pyridín (0,61 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2 hodiny a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa neutralizoval nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, trikrát extrahoval do etyl-acetátu a extrakt sa sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (10:1 až 5:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,50 g, výťažok 82 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, t, $J=7,0$), 1,86-1,97 (2H, m), 1,97- 2,08 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,77-2,92 (4H, m), 3,03 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,29 (2H, q, $J=7,0$), 4,40 (1H, m), 6,93 (1H, d, $J=9,0$), 7,13 (1H, m), 7,21 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,17-7,24 (1H, m), 7,40 (1H, d, $J=2,5$), 7,61 (1H, m), 8,53 (1H, d, $J=5,0$).

Referenčný príklad 77

Etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidín-4-yloxy]fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (0,52 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-[1-[2-(2-pyridyl)etyl]piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu (1,50 g), získaného v referenčnom príklade 76 a trifénylfosfinu (0,98 g) v dichlórmetáne (40 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,57 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (30:1 až 10:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,73 g, výťažok 89 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,86-1,98 (2H, m), 1,98- 2,10 (2H, m), 2,51 (2H, m), 2,78-2,92 (4H, m), 3,03 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,43 (1H, m), 4,46 (2H, d, $J=6,5$), 6,22 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,41 (1H, d, $J=16,0$), 6,93 (1H, d, $J=9,0$), 7,12

(1H, m), 7,20 (1H, d, J=8,0), 7,31 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,40 (1H, t, J=8,0), 7,49-7,55 (3H, m), 7,56 (1H, s), 7,60 (1H, m), 8,53 (1H, d, J=4,5).

Referenčný príklad 78

3-Chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzén

K roztoku 3-chlór-4-(piperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (4,00 g), získaného v referenčnom príklade 8, v *N,N*-dimetylformamide (70 ml), sa pri izbovej teplote postupne pridal cyklopentylbromid (1,96 ml) a uhličitan draselný (3,23 g) a výsledná zmes sa miešala 7 hodín pri 100 °C. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie sa pridal cyklopentylbromid (0,70 ml) a výsledná zmes sa miešala pri 100°C ďalšie 2 hodiny a potom 5 hodín pri 120 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes nariedila etylacetátom, organická vrstva sa premyla nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (30:1 až 10:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (2,35 g, výťažok 46 %) vo forme hnedého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,37-1,48 (2H, m), 1,50-1,61 (2H, m), 1,65- 1,76 (2H, m), 1,85-2,00(4H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,57 (1H, m), 2,75 (2H, m), 4,59 (1H, m), 6,98 (1H, d, J=9,0), 8,13 (1H, dd, J=9,0, 3,0), 8,30 (1H, d, J=3,0).

Referenčný príklad 79

3-Chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)anilín

K roztoku 3-chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (2,35 g), získaného v referenčnom príklade 78, v kyseline octovej (50 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (4,29 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltravala a filtrát sa odparil vo vákuu. Následne sa k získanému zvyšku pridal nasýtený vodný roztok hydrogénuhličitanu sodného a výsledná zmes sa päťkrát extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom

horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (5:1 až 1: 1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,97 g, výťažok 92 %) vo forme svetlo hnedej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,48-1,61 (2H, m), 1,61-1,78 (4H, m), 1,86- 2,02 (4H, m), 2,06-2,19 (2H, m), 2,76 (2H, m), 2,85 (1H, m), 2,94 (2H, m), 4,29 (1H, m), 6,52 (1H, dd, $J=8,5$, 2,5), 6,73 (1H, d, $J=2,5$), 6,79 (1H, d, $J=8,5$).

Referenčný príklad 80

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)anilínu (1,97 g), získaného v referenčnom príklade 79, v dichlórmetáne (40 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,94 ml) a pyridín (1,08 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil etyl-acetátom, organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi dichlórmetánu a metanolu (25:1 až 10:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,09 g, výťažok 37 %) vo forme svetlo hnedej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, t, $J=7,0$), 1,38-1,62 (4H, m), 1,62-1,77 (2H, m), 1,80-1,96 (4H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,47 (2H, m), 2,59 (1H, m), 2,79 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,29 (2H, q, $J=7,0$), 4,39 (1H, m), 6,92 (1H, d, $J=9,0$), 7,20 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,39 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 81

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (0,39 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-sulfamoylacetátu (1,09 g), získaného v referenčnom príklade 80 a trifenyľfosfínu (0,77 g) v dichlórmetáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,45 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagél, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (10:1 až 5:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,30 g, výtťažok 91 %) vo forme žltá hnedej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0), 1,40-1,61 (4H, m), 1,64- 1,80 (2H, m), 1,83-1,99 (4H, m), 1,99-2,14(2H, m), 2,40-2,68 (3H, m), 2,68-2,87 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,46 (1H, m), 4,46 (2H, d, J=6,5), 6,22 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,41 (1H, d, J=16,0), 6,92 (1H, d, J=9,0), 7,31 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,40 (1H, t, J=8,0), 7,48-7,55 (3H, m), 7,56 (1H, s).

Referenčný príklad 82

1-*terc*-Butoxykarbonyl-2-metyl-4-piperidón-etylénketal

K roztoku 4-piperidón-etylénketalu (9,6 g) v acetóne (100 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli pridal di-*terc*-butyl-dikarbonát (16,0 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa nariedil dietyléterom a organická vrstva sa postupne premyla vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu za vzniku 1-*terc*-butoxykarbonyl-4-piperidón-etylénketalu (17,4 g) vo forme svetlo žltej pevnej látky.

Následne sa k roztoku vyššie pripraveného 1-*terc*-butoxykarbonyl-4-piperidónetylénketalu v dietylétere (200 ml) počas miešania pri -78 °C postupne prikvapkal *N,N,N',N'*-tetrametyletyléndiamín (13,0 ml) a 1N roztok *s*-butyllítia v zmesi cyklohexánu a hexánu (88,0 ml) a výsledná zmes sa miešala 30 minút pri -30 °C. Po opakovanom ochladení na -78 °C sa do reakčnej zmesi počas miešania pridal metyl-jodid a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny. Po ukončení miešania sa do reakčnej zmesi pomaly naliala voda a výsledná zmes sa

extrahovala do dietyléteru. Extrakt sa postupne premyl vodou a nasýteným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagél, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (9:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (6,0 g, výťažok 34 %) vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,23 (3H, d, $J=7,0$), 1,46 (9H, s), 1,55-1,70 (4H, m), 1,85-1,90 (1H, m), 3,05-3,15 (1H, m), 3,90-4,05 (4H, m), 4,47 (1H, m).

Referenčný príklad 83

1-*terc*-Butoxykarbonyl-2-metyl-4-piperidón

K roztoku 1-*terc*-butoxykarbonyl-2-metyl-4-piperidón-etylénketalu (6,00 g), získaného v referenčnom príklade 82, v acetóne (150 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli pridal monohydrát kyseliny p-toluénsulfónovej (4,40 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes nariedila etyl-acetátom a organická vrstva sa postupne premyla nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu za vzniku titulnej zlúčeniny (2,40 g, výťažok 48 %) vo forme žltého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,18 (3H, d, $J=7,0$), 1,49 (9H, s), 2,20-2,30 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,65-2,70 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 3,90-4,05 (1H, m), 4,20-4,30 (1H, m).

Referenčný príklad 84

1-*terc*-Butoxykarbonyl-4-hydroxy-2-metyl-piperidín

K suspenzii tetrahydridohlinitanulítneho (1,30 g) v tetrahydrofuráne (50 ml), sa v dusíkovej atmosfére počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal 1-*terc*-butoxykarbonyl-2-metyl-4-piperidón (2,40 g), získaný v referenčnom príklade 83, a výsledná zmes sa miešala v dusíkovej atmosfére 1 hodinu pri izbovej teplote. Potom sa do reakčnej zmesi pridal dekahydrát síranu sodného a výsledná zmes sa ďalej miešala pri izbovej teplote 1 hodinu.

Po odfiltrovaní nerozpustných látok sa filtrát odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etylacetátu (1:1) ako eluentu, za vzniku oddelenej nízkopolárnej (0,95 g, výťažok 39 %) a vysokopolárnej (1,02 g, výťažok 42 %) titulnej zlúčeniny, vo forme žltého olejovitého produktu.

Vysokopolárna zlúčenina; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,14(3H, d, $J=7,0$), 1,30-1,40 (1H, m), 1,45-1,55 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,80-1,85 (1H, m), 1,90-1,95 (1H, m), 2,85-2,95 (1H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,45-4,55 (1H, m).

Nízkopolárna zlúčenina; ^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,33 (3H, d, $J=7,0$), 1,46 (9H, s), 1,60-1,75(3H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,80-3,85 (1H, m), 4,15-4,20 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m).

Referenčný príklad 85

4-(1-*terc*-Butoxykarbonyl-2-metylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzén

K roztoku vysokopolárnej zlúčeniny 1-*terc*-butoxykarbonyl-4-hydroxy-2-metylpiperidínu (1,02 g), získaného v referenčnom príklade 84, 2-chlór-4-nitrofenolu (0,83 g) a trifenyľfosfínu (1,62 g) v dichlórmétáne (60 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,97 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 8 hodín. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie sa do reakčnej zmesi postupne pridal trifenyľfosfín (1,62 g) a dietyl-azodikarboxylát (0,97 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etylacetátu (4:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,15 g, výťažok 76 %) vo forme žltého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (3H, d, $J=7,0$), 1,48 (9H, s), 1,75-1,85 (1H, m), 1,95-2,05(3H, 1), 3,25-3,35 (1H, m), 3,90-4,00 (1H, m), 4,35-4,45 (1H, m), 4,87 (1H, m), 6,97 (1H, d, $J=9,0$), 8,15 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 8,32 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 86

3-Chlór-4-(1,2-dimetylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzén

K suspenzii 4-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2-metylpiperidín-4-yloxy)-3-chlórnitrobenzénu (1,15 g), získaného v referenčnom príklade 85, v 90% kyseline mravčej (3,10 g), sa pridal 37% formaldehyd (2,50 g), a výsledná zmes sa miešala 2 hodiny pri 100 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes neutralizovala vodným roztokom uhličitanu draselného a extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmétanu a metanolu (9:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (0,80 g, výťažok 90 %) vo forme žltého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,18 (3H, d, J=6,0), 1,64 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 2,05-2,25 (4H, m), 2,32 (3H, s), 3,00 (1H, m), 4,39 (1H, m), 6,99 (1H, d, J=9,0), 8,12 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 8,30 (H, d, J=2,5).

Referenčný príklad 87

3-Chlór-4-(1,2-dimetylpiperidín-4-yloxy)anilín

K roztoku 3-chlór-4-(1,2-dimetylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (800 mg), získaného v referenčnom príklade 86, v kyseline octovej (20 ml), sa počas miešania pri izbovej teplote pridal práškový cín (1700 mg) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát sa odparil vo vákuu. Následne sa k získanému zvyšku pridal nasýtený vodný roztok uhličitanu draselného a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu za vzniku titulnej zlúčeniny (690 mg, výťažok 96 %) vo forme červenohnedého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,13 (3H, d, J=6,0), 1,52 (1H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,90-2,15 (4H, 1), 2,27 (3H, s), 2,93 (1H, m), 3,95 (1H, m), 6,50 (1H, dd, J=8,5, 3,0), 6,72 (1H, d, J=3,0), 6,83 (1H, d, J=8,5).

Referenčný príklad 88

Etyl-N-[3-chlór-4-(1,2-dimetylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-(1,2-dimetylpipepidín-4-yloxy)anilínu (690 mg), získaného v referenčnom príklade 87, v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlór-sulfonylacetát (0,40 ml) a pyridín (0,25 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu a odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (9:1 až 3:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (800 mg, výťažok 73 %) vo forme žltej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,18 (3H, t, J=7,0), 1,26 (3H, m), 1,55-1,70 (1H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,15-2,30 (2H, m), 2,55-2,75 (3H, m), 2,80-3,30 (3H, m), 4,11 (2H, q, J=7,0), 4,20 (2H, s), 4,45-4,55 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,27 (1H, d, J=9,0), 7,29 (1H, d, J=2,5).

Referenčný príklad 89

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(1,2-dimetylpipepidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (320 mg), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-(1,2-dimetylpipepidín-4-yloxy)fenyl]-sulfamoylacetátu (800 mg), získaného v referenčnom príklade 88 a trifenyfosfinu (680 mg) v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,40 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu [eluent: zmes rozpúšťadiel dichlórmetánu a etyl-acetátu (4:1) až zmes rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (9:1)], za vzniku titulnej zlúčeniny (1100 mg, kvantitatívny výťažok) vo forme žltej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,14 (3H, d, J=6,0), 1,36 (3H, t, J=7,0), 1,50- 1,65 (1H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 1,95-2,20 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,95 (1H, m), 3,98 (2H, s), 4,21 (1H, m), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,46 (2H, d, J=6,5), 6,22 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,41 (1H, d, J=16,0), 6,94 (1H, m), 7,31 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,50-7,60 (2H, m), 7,65-7,70 (1H, m).

Referenčný príklad 90

Indolizín-7-ól

K suspenzii tetrahydridohlinitanu lítneho (2,30 g) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa v dusíkovej atmosfére počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal indolizín-7-ón (2,80 g), pripravený z 4,4-dietoxybutylamínu a dietyl-1,3-acetondikarboxylátu postupom popísaným v Heterocycles, 43, 1391 (1996) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 1 hodinu. Potom sa do reakčnej zmesi pridal dekahydrát síranu sodného a výsledná zmes sa ďalej miešala pri izbovej teplote 1 hodinu. Po odfiltrovaní nerozpustných látok sa filtrát odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (4:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,70 g, výťažok 59 %) vo forme žltého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,24 (1H, m), 1,40-1,50 (1H, m), 1,55-1,80 (2H, m), 1,80-2,00 (4H, m), 2,00-2,15 (3H, m), 3,00-3,15 (2H, m), 3,65 (1H, m).

Referenčný príklad 91

3-Chlór-4-metoxymetoxyanilín

K roztoku 2-chlór-4-nitrofenolu (5,2 g) v *N,N*-dimetylformamide (50 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal metoxymetoxy-chlorid (2,7 ml) a trietylamin (5,0 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu. Potom sa do reakčnej zmesi pridala voda a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa postupne premyl vodou, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu za vzniku 3-chlór-4-metoxymetoxynitrobenzénu (8,1 g) vo forme žltého oleja.

Následne sa k roztoku vyššie pripraveného 3-chlór-4-metoxymetoxynitrobenzénu vo zmesi acetónu (100 ml) a vody (100 ml) počas miešania pri izbovej teplote postupne pridal práškový zinok (9,8 g) a chlorid amónny (8,0 g) a výsledná zmes sa miešala 40 minút pri 60 °C. Potom sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát se odparil vo vákuu a získaný zvyšok sa potom extrahoval do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného,

sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu za vzniku titulnej zlúčeniny (5,4 g, výtťažok 96 %) vo forme žltého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,53 (3H, s), 5,11 (2H, s), 6,52 (1H, dd, $J=8,5, 3,0$), 6,73 (1H, d, $J=3,0$), 6,98 (1H, d, $J=8,5$).

Referenčný príklad 92

Etyl-*N*-(3-chlór-4-metoxymetoxymetoxifenyl)sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-metoxymetoxyanilínu (5,4 g), získaného v referenčnom príklade 91, v dichlórmetáne (50 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (4,7 ml) a pyridín (2,9 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 30 minút. Potom sa do reakčnej zmesi pridala voda a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa postupne premyl vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (19:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (8,0 g, výtťažok 82 %) vo forme červenohnedého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34(3H, t, $J=7,0$), 3,52 (3H, s), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, $J=7,0$), 5,24 (2H, s), 7,15-7,25 (2H, m), 7,41 (1H, m).

Referenčný príklad 93

Etyl-*N*-[3-chlór-4-metoxymetoxymetoxifenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (1,6 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-(3-chlór-4-metoxymetoxymetoxifenyl)sulfamoylacetátu (3,4 g), získaného v referenčnom príklade 92 a trifenyfosfinu (3,2 g) v dichlórmetáne (50 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azo-dikarboxylát (1,9 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 40 minút a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou

na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a etylacetátu (19:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (3,9 g, výťažok 81 %) vo forme žltého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0), 3,51 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,47 (2H, d, J=6,5), 5,25 (2H, s), 6,22 (1H, dt, J=15,5, 6,5), 6,42 (1H, d, J=15,5), 7,20 (1H, m), 7,34 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,50-7,60 (4H, m).

Referenčný príklad 94

Etyl-*N*-[3-chlór-4-hydroxyfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku etyl-*N*-[3-chlór-4-metoxymetoxifenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (3,9 g), získaného v referenčnom príklade 93, v zmesi etyl-acetátu (50 ml) a dioxánu (50 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli pridal 4N roztok chlór vodíka v dioxáne (25 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes neutralizovala vodným roztokom hydrogénuhlčitanu sodného a extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa postupne premyl vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu za vzniku titulnej zlúčeniny (3,6 g, kvantitatívny výťažok) vo forme žltého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0), 3,98 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,46 (2H, d, J=6,5), 6,22 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,40 (1H, d, J=16,0), 7,03 (1H, m), 7,32 (1H, m), 7,41 (1H, m), 7,50-7,60 (4H, m).

Referenčný príklad 95

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(indolizín-7-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku etyl-*N*-[3-chlór-4-hydroxyfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetátu (2,0 g), získaného v referenčnom príklade 94, indolizín-7-ólu (1,7 g), získaného v referenčnom príklade 90 a trifenyfosfinu (3,2 g) v dichlórmetáne (60 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azo-dikarboxylát (1,9 ml) a výsledná

zmes sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie sa do reakčnej zmesi postupne pridával ďalší trifenyľfosfín (3,2 g) a dietylazodikarboxylát (1,9 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (2:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (0,6 g) obsahujúcej nečistoty vo forme oranžovo sfarbeného oleja.

Referenčný príklad 96

Etyl-*N*-(4-metoxymetoxifenyl)sulfamoylacetát

K roztoku 4-metoxymetoxyanilínu (20,9 g) v dichlórmétáne (400 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (18,0 ml) a pyridín (33 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa do reakčnej zmesi pridala voda a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (3:2) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (28,0 g, výťažok 67 %) vo forme hnedého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm; 1,33 (3H, t, $J=7,0$), 3,48 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,29 (2H, q, $J=7,0$), 5,16 (2H, s), 7,03 (2H, d, $J=9,0$), 7,28 (2H, d, $J=9,0$).

Referenčný príklad 97

Etyl-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-(4-metoxymetoxifenyl)sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (0,53 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-(4-metoxymetoxifenyl)sulfamoylacetátu (1,00 g), získaného v referenčnom príklade 96 a trifenyľfosfínu (1,12 g) v dichlórmétáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,66 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3,5 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci

2

2

2

3

3

3

3

3

3

trifenylfosfínu (920 mg) v dichlórmetáne (20 ml) sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,55 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Z dôvodu pomalého priebehu reakcie sa pridal ďalší 4-hydroxy-1-metylpiperidín (410 mg), trifenylfosfín (920 mg) a dietylazodikarboxylát (0,55 ml) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 4 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel etyl-acetátu a metanolu (2:1 až 1: 1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (690 mg, výťažok 79 %) vo forme žltého oleja.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,35 (3H, t, J=7,0), 1,70-1,90 (2H, m), 1,95- 2,05 (2H, m), 2,31 (3H, s), 2,65-2,75 (2H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,25-4,35 (1H, m), 4,30 (2H, q, J=7,0), 4,47 (2H, d, J=6,5), 6,23 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,40 (1H, d, J=16,0), 6,90 (2H, d, J=9,0), 7,35-7,45 (1H, m), 7,38 (2H, d, J=9,0), 7,45-7,55 (3H, m).

Referenčný príklad 100

4-(1-*terc*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylnitrobenzén

K roztoku 1-*terc*-butoxykarbonyl-4-hydroxypiperidínu (1,45 g), 2-trifluórmetyl-4-nitrofenolu (1,38 g), pripraveného z 3-trifluórmetylnitrobenzénu postupom popísaným v J. Org. Chem., 63, 4199 (1998) a trifenylfosfínu (2,27 g) v dichlórmetáne (65 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azo-dikarboxylát (1,4 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím dichlórmetánu ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (2,28 g, výťažok 88 %) vo forme svetložltého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,49 (9H, s), 1,88-1,99 (4H, m), 3,51 (2H, m), 3,64 (2H, m), 4,83 (1H, m), 7,09 (1H, d, J=9,0), 8,41 (1H, dd, J=9,0, 3,0), 8,53 (1H, d, J=3,0).

Referenčný príklad 101

4-(1-Metylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylnitrobenzén

K suspenzii 4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylnitrobenzénu (2,45 g), získaného v referenčnom príklade 100, v 90% kyseline mravčej (8,80 g), se pridá 37% formaldehyd (5,50 g) a výsledná zmes sa miešala 6 hodín pri 100 °C. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes neutralizovala vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (10:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,82 g, výtťažok 95 %) vo forme žltého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,94-2,02 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,40-2,53 (2H, m), 2,53-2,65 (2H, m), 4,68 (1H, m), 7,07 (1H, d, J=9,0), 8,39 (1H, dd, J=9,0, 3,0), 8,51 (1H, d, J=3,0).

Referenčný príklad 102

4-(1-Metylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylanilín

K roztoku 4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylnitrobenzénu (1,82 g), získaného v referenčnom príklade 101, v etanole (30 ml), sa pridalo paládium na uhlíe (0,18 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote v atmosfére vodíka 4,5 hodiny. Po uplynutí tejto doby sa reakčná zmes sfiltrovala a filtrát sa odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (10:1 až 1:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,55 g, výtťažok 95 %) vo forme svetlo hnedej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,85-2,00(4H, m), 2,29 (3H, s), 2,25-2,40 (2H, m), 2,55-2,70 (2H, m), 4,31 (1H, m), 6,78 (1H, dd, J=8,5, 3,0), 6,83 (1H, d, J=8,5), 6,91 (1H, d, J=3,0).

Referenčný príklad 103

Etyl-*N*-[4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl)sulfamoylacetát

K roztoku 4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylanilínu (1,55 g), získaného v referenčnom príklade 102, v dichlórmetáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlór-sulfonylacetát (0,76 ml) a pyridín (0,91 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu. Potom sa do reakčnej zmesi pridala voda a výsledná zmes sa trikrát extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (10:1 až 5:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (2,39 g, kvantitatívny výt'azok) vo forme svetlo hnedej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,34 (3H, t, J=7,0), 2,00-2,15 (2H, m), 2,35- 2,50 (2H, m), 2,62 (3H, s), 2,80-3,15 (4H, m), 3,92 (2H, s), 4,30 (2H, q, J=7,0), 4,72 (1H, m), 6,98 (1H, d, J=9,0), 7,55 (1H, dd, J=9,0, 2,5), 7,62 (1H, d, J=2,5).

Referenčný príklad 104

Etyl-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (500 mg), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu (1333 mg), získaného v referenčnom príklade 103 a trifenyfosfinu (990 mg) v dichlórmetáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,58 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (15:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (755mg, výt'azok 43 %) vo forme svetložltej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,35 (3H, t, J=7,0), 1,90-2,10 (4H, m), 2,33 (3H, m), 2,40-2,50 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,31 (2H, q, J=7,0), 4,47 (2H, d, J=6,5), 4,53 (1H, m), 6,23 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,41 (1H, d, J=16,0), 6,98 (1H, d, J=9,0), 7,41 (1H, t, J=7,5), 7,50-7,60 (4H, m), 7,71 (1H, d, J=2,5).

Referenčný príklad 105

4-(1-*tert*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzén

K roztoku 1-*tert*-butoxykarbonyl-4-hydroxypiperidínu (50,1 g) v *N,N*-dimetylacetamide (550 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli pridal hydrid sodný (10,5 g) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 30 minút. Po uplynutí tejto doby sa do reakčnej zmesi počas miešania pri rovnakej teplote prikvapkal roztok 4-fluórnitrobenzénu (42,2 g) v *N,N*-dimetylacetamide (100 ml) a výsledná zmes sa ďalej miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa do reakčnej zmesi pridala voda a výsledná zmes sa extrahovala do etylacetátu. Extrakt sa premyl nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etylacetátu (13:7) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (75,1 g, výťažok 93%) vo forme svetlo žltej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,43 (9H, s), 1,76 (2H, m), 1,91 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,65 (2H, m), 4,56 (1H, m), 6,91 (2H, d, J=9,0), 8,15 (2H, d, J=9,0).

Referenčný príklad 106

4-(1-*tert*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)anilín

K roztoku 4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)nitrobenzénu (11,9 g), získaného v referenčnom príklade 105, v metanole (100 ml) sa pridalo paládium na uhlí (1,9 g) a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri izbovej teplote v atmosfére vodíka. Po uplynutí tejto doby sa reakčná zmes sfiltravala a filtrát sa odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etylacetátu (1:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (10,7 g, výťažok 99 %) vo forme svetlo červenej pevnej látky.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,71(2H, m), 1,87 (2H, m), 3,27 (2H, m), 3,71 (2H, m), 4,26 (1H, m), 6,63 (2H, d, J=8,5), 6,76 (2H, d, J=8,5).

$J=6,0$), 6,24 (1H, dt, $J=15,5$, 6,0), 6,40 (1H, d, $J=15,5$), 6,90 (2H, d, $J=8,5$), 7,39 (3H, m), 7,51 (2H, m), 7,55 (1H, s).

Referenčný príklad 109

4-(1-*terc*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-metylnitrobenzén

K roztoku 1-*terc*-butoxykarbonyl-4-hydroxypiperidínu (3,62 g), 2-metyl-4-nitrofenolu (2,55 g) a trifenylfosfinu (5,25 g) v dichlórmetáne (100 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (3,2 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím dichlórmetánu ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (4,07 g), obsahujúcej nečistoty vo forme svetlo žltého oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,84 (2H, m), 1,95 (2H, m), 2,29 (3H, s), 3,49 (2H, m), 3,62 (2H, m), 4,66 (1H, m), 6,86 (1H, d, $J=8,5$), 8,07 (2H, m).

Referenčný príklad 110

4-(1-*terc*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-metylanilín

K roztoku 4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-metylnitrobenzénu (4,07 g), získaného v referenčnom príklade 109, v metanole (40 ml) sa pridalo paládium na uhlie (0,41 g) a výsledná zmes sa miešala 4 hodiny pri izbovej teplote v atmosfére vodíka. Po uplynutí tejto doby sa reakčná zmes sfiltravala a filtrát sa odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím hexánu a etylacetátu (3:2) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (2,73 g, celkový výťažok po dvoch krokoch, z referenčného príkladu 109 na referenčný príklad 110, 53 %) vo forme svetlo červeného oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,74 (2H, m), 1,87 (2H, m), 2,17 (3H, s), 3,30 (2H, m), 3,68 (2H, m), 4,25 (1H, m), 6,47 (1H, dd, $J=8,5$, 2,5), 6,53 (1H, d, $J=2,5$), 6,68 (1H, d, $J=8,5$).

Referenčný príklad 111

Etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-metylfenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-metylanilínu (1,63 g), získaného v referenčnom príklade 110 v dichlórmetáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,86 ml) a pyridín (0,81 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (3:2) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,84 g, výťažok 76 %) vo forme svetlo hnedej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,34 (3H, t, J=7,0), 1,47(9H, s), 1,78 (2H, m), 1,89 (2H, m), 2,22 (3H, s), 3,43 (2H, m), 3,62 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,29 (2H, q, J=7,0), 4,48 (1H, m), 6,79 (1H, d, J=8,0), 7,12 (2H, m).

Referenčný príklad 112

Etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-metylfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (0,64 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-metylfenyl]sulfamoylacetátu (1,84 g), získaného v referenčnom príklade 111 a trifenyfosfinu (1,26 g) v dichlórmetáne (40 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,76 ml) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 1 hodinu a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a etyl-acetátu (12:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,90 g, výťažok 79 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,36(3H,t,J=7,0), 1,47 (9H, s), 1,78 (2H, m), 1,89 (2H, m), 2,21 (3H, s), 3,44 (2H, m), 3,60 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,3 (2H, q, J=7,0), 4,46 (2H, d,

$J=6,5$), 4,50 (1H, m), 6,24 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,41 (1H, d, $J=16,0$), 6,80 (1H, d, $J=8,0$), 7,24 (2H, m), 7,40 (1H, t, $J=8,0$), 7,50 (1H, d, $J=7,5$), 7,52 (1H, d, $J=8,0$), 7,56 (1H, s).

Referenčný príklad 113

Etyl-5-nitrosalicylát

K roztoku 5-nitrosalicylovej kyseliny (10,8 g) v etanole (100 ml), sa počas miešania pri izbovej teplote pridala koncentrovaná kyselina sírová (92,0 g) a výsledná zmes sa refluxovala 7,5 hodiny. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes neutralizovala vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa postupne premyl nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, 0,5 N chlór vodíkovou kyselinou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu za vzniku titulnej zlúčeniny (10,7 g, výťažok 85 %) vo forme svetlo žltej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,47 (3H, t, $J=7,0$), 4,49 (2H, q, $J=7,0$), 7,09 (1H, d, $J=9,0$), 8,33 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,79 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 114

4-(1-*terc*- Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-etoxykarbonylnitrobenzén

K roztoku 1-*terc*-butoxykarbonyl-4-hydroxypiperidínu (10,2 g), etyl-5-nitrosalicylátu (10,7 g), získaného v referenčnom príklade 113 a trifenylfosfinu (17,3 g) v dichlórmétáne (200 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (10,4 ml), a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 4 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagelu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (3:1) ako eluentu a získaná žltá látka sa afilterovala z hexánu za vzniku titulnej zlúčeniny (12,3 g, výťažok 61 %) vo forme bielej pevnej látky.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,40 (3H, t, $J=7,0$), 1,47 (9H, s), 1,91 (4H, m), 3,58 (4H, m), 4,39 (2H, q, $J=7,0$), 4,79 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J=9,0$), 8,32 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,69 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 115

4-(1-*tert*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karboxynitrobenzén

K roztoku 4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-etoxykarbonylnitrobenzénu (1,0 g), získaného v referenčnom príklade 114, v etanole (10 ml), sa pri izbovej teplote pridal vodný roztok hydroxidu draselného (pripravený rozpustením 0,2 g v 0,5 ml vody) a výsledná zmes sa refluxovala 2 hodiny. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes neutralizovala 1N chlór vodíkovou kyselinou a extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa postupne premyl vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného. Organická vrstva sa sušila nad bezvodým síranom horečnatým a odparila vo vákuu za vzniku titúlnej zlúčeniny (0,9 g, výtťažok 96 %) vo forme svetlo žltej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,85-1,95 (2H, m), 2,00-2,10 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,65-3,75 (2H, m), 4,87 (1H, m), 7,13 (1H, d, $J=9,0$), 8,39 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 8,93 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 116

4-(1-*tert*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylnitrobenzén

K roztoku 4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karboxynitrobenzénu (0,9 g), získaného v referenčnom príklade 115 v dichlórmétáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal izobutyl-chlórformiát (0,3 ml) a trietylamin (0,4 ml) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 1 hodinu. Do reakčnej zmesi sa ďalej pridal 28% roztok amoniaku (0,2 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 1 hodinu a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi

rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (19:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (0,9 g, výťažok 98 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,80-1,90 (2H, m), 2,05-2,20 (2H, ID), 3,30-3,40 (2H, ID), 3,75-3,90 (2H, ID), 4,81 (1H, ID), 7,11 (1H, d, $J=9,0$), 8,33 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 9,09 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 117

4-(1-*terc*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylanilín

K roztoku 4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylnitrobenzénu (5,7 g), získaného v referenčnom príklade 116 v metanole (80 ml) sa pridalo paládium na uhlie (0,6 g) a výsledná zmes sa miešala 2,5 hodiny pri izbovej teplote v atmosfére vodíka. Po uplynutí tejto doby sa reakčná zmes sfiltravala a filtrát sa odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (19:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (4,8 g, výťažok 91 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,65-1,80 (2H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 3,19 (2H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 4,44 (1H, m), 6,78 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 6,84 (1H, d, $J=9,0$), 7,50 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 118

Etyl-*N*-[4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylanilínu (4,8 g), získaného v referenčnom príklade 117, v dichlórmetáne (80 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (2,5 ml) a pyridín (2,3 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 6 hodín a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (19:1) ako eluentu. Získaná oranžovo sfarbená pevná látka sa

sfiltrovala z dietyléteru za vzniku titulnej zlúčeniny (3,7 g, výtťažok 53 %) vo forme svetlo žltej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3H, t, $J=7,0$), 1.47 (9H, s), 1.70-1.85 (2H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.94 (2H, s), 4.28 (2H, q, $J=7,0$), 4.65 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J=9,0$), 7.59 (1H, dd, $J=9,0,3,0$), 8.12 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 119

Etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (0,7 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]sulfamoylacetátu (2,0 g), získaného v referenčnom príklade 118 a trifenyľfosfine (1,5 g) v dichlórmetáne (30 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,9 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 8 hodín a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (1 : 2) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (2,5 g, výtťažok 94 %) vo forme žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.36 (3H, t, $J=7,0$), 1.47 (9H, s), 1.75-1.85 (2H, m), 2.00-2.10 (2H, m), 3.27 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.99 (2H, s), 4.31 (2H, q, $J=7,0$), 4.53 (2H, d, $J=7,0$), 4.66 (1H, m), 6.22 (1H, dt, $J=16,0,7,0$), 6.42 (1H, d, $J=16,0$), 7.01 (1H, m), 7.39 (1H, m), 7.45-7.60 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 8.32 (1H, m).

Referenčný príklad 120

4-(1-*tert*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylanilín

K roztoku 4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylnitrobenzénu (2,28 g), získaného v referenčnom príklade 100, v metanole (50 ml), sa pridalo paládium na uhlie (0,20 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote v atmosfére vodíka 5 hodín. Po uplynutí tejto

doby sa reakčná zmes sfiltravala a filtrát sa odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (3:2) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,69 g, výťažok 80 %) vo forme svetlo červeného oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,76-1,88 (4H, m), 3,43 (2H, m), 3,59 (2H, m), 4,46 (1H, m), 6,78 (1H, dd, $J=9,0$, 3,0), 6,83 (1H, d, $J=9,0$), 6,91 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 121

Etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylanilínu (1,69 g), získaného v referenčnom príklade 120 v dichlórmetáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (0,76 ml) a pyridín (0,49 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (3:2) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,74 g, výťažok 73 %) vo forme svetlo červeného oleja.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,34 (3H, t, $J=7,0$), 1,48 (9H, s), 1,83-1,94 (4H, m), 3,48-3,60 (4H, m), 3,91 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,65 (1H, m), 6,99 (1H, d, $J=9,0$), 7,52 (1H, dd, $J=9,0$, 2,5), 7,56 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 122

Etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (0,57 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu (1,74 g), získaného v referenčnom príklade 121 a trifenyfosfinu (1,07 g) v dichlórmetáne (27 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,65 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný

zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmétanu a etyl-acetátu (12:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (2,06 g, výťažok 93 %) vo forme bezfarebnej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (3H, t, $J=7,0$), 1,47 (9H, s), 1,82-1,92 (4H, m), 3,46-3,62 (4H, m), 3,98 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,48 (2H, d, $J=6,5$), 4,66 (1H, m), 6,22 (1H, dt, $J=16,0$, 6,5), 6,41 (1H, d, $J=16,0$), 6,98 (1H, d, $J=7,5$), 7,41 (1H, dd, $J=8,0$, 7,5), 7,52 (2H, m), 7,57 (1H, s), 7,58 (1H, dd, $J=9,0$, 2,0), 7,72 (1H, d, $J=2,0$).

Referenčný príklad 123

3-Chlór-4-(tropan-3-yloxy)nitrobenzén

K roztoku 3-tropanolu (6,7 g), 2-chlór-4-nitrofenolu (8,2 g) a trifenylfosfínu (16,1 g) v zmesi dichlórmétanu (200 ml) a tetrahydrofuránu (50 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (9,7 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmétanu a metanolu (19:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (8,5 g, výťažok 60 %) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,65-1,75 (2H, m), 2,00-2,10 (4H, m), 2,15- 2,25 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,35-3,45 (2H, m), 4,68 (1H, m), 6,98 (1H, d, $J=9,0$), 8,11 (1H, dd, $J=3,0$, 9,0), 8,28 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 124

3-Chlór-4-(tropan-3-yloxy)anilín

K roztoku 3-chlór-4-(tropan-3-yloxy)nitrobenzénu (8,5 g), získaného v referenčnom príklade 123, v kyseline octovej (500 ml), sa pri izbovej teplote pridal práškový cín (17,0 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa reakčná zmes sfiltravala a filtrát sa neutralizoval vodným roztokom uhličitanu draselného a extrahoval do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom horečnatým a

odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélú, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (3:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (2,5 g, výťažok 32 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,50-1,60 (2H, m), 1,85-1,95 (4H, m), 2,00- 2,10 (2H, m), 2,38 (3H, s), 3,20-3,30 (2H, m), 4,23 (1H, m), 6,49 (1H, dd, $J=3,0$, 8,5), 6,71 (1H, d, $J=3,0$) 6,81 (1H, d, $J=8,5$).

Referenčný príklad 125

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(tropan-3-yloxy)fenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-chlór-4-(tropan-3-yloxy)anilínu (2,5 g), získaného v referenčnom príklade 124, v dichlórmetáne (50 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etyl-chlórsulfonylacetát (1,5 ml) a pyridín (0,9 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 3,5 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélú, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (4:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (3,5 g, výťažok 89 %) vo forme svetlo hnedej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,32 (3H, t, $J=7,0$), 1,95-2,05 (2H, m), 2,20- 2,25 (2H, m), 2,30-2,75 (4H, m), 2,84 (3H, s), 3,89 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,28 (2H, q, $J=7,0$), 4,49 (1H, m), 6,95 (1H, d, $J=8,5$), 7,25 (1H, dd, $J=2,5$, 8,5), 7,45 (1H, d, $J=2,5$).

Referenčný príklad 126

Etyl-*N*-[3-chlór-4-(tropan-3-yloxy)fenyl]-*N*-[3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propenyl]sulfamoylacetát

K roztoku 3-(3-kyanfenyl)-2-(*E*)-propén-1-ólu (1,4 g), získaného v referenčnom príklade 2, etyl-*N*-[3-chlór-4-(tropan-3-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu (3,5 g), získaného v referenčnom príklade 125 a trifenyfosfinu (2,9 g) v dichlórmetáne (50 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azo-dikarboxylát (1,8 ml) a výsledná zmes sa miešala pri

izbovej teplote cez noc a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagelu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (19:1 až 9:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,3 g, výťažok 27 %) vo forme žltej amorfnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,36 (3H, t, $J=7,0$), 1,55-1,65 (2H, m), 1,90- 2,00 (4H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,37 (3H, s), 3,27 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J=7,0$), 4,46 (2H, d, $J=6,5$), 4,50 (1H, m), 6,21 (1H, dt, $J=6,5$, 16,0), 6,41 (1H, d, $J=16,0$), 6,94 (1H, m), 7,29 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,50-7,60 (4H, m).

Referenčný príklad 130

2-Fluór-3-(3-kyanfenyl)-2-(Z)-propén-1-ól

K roztoku 2-dietylfosfono-2-fluóroctovej kyseliny (4,35 g), pripravenej postupom popísaným v J. Organomet. Chem., 332, 1 (1987), v tetrahydrofuráne (90 ml), sa pri -78°C počas miešania prikvapkal 1,6N roztok butylítia v hexáne (28 ml) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 1 hodinu. Potom sa do reakčnej zmesi počas 10-minutového intervalu prikvapkal roztok 3-kyanbenzaldehydu (2,66 g) v tetrahydrofuráne (10 ml) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 3 hodiny. Následne sa reakčná teplota zvýšila na 0°C a po prídavku vody sa vodná vrstva oddelila vytrepávaním. Organická vrstva oddelená vytrepávaním sa extrahovala dvakrát do nasýteného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Tieto extrakty sa spojili s vopred odelenou vodnou vrstvou, pH sa upravilo na hodnotu 4 koncentrovanou chlór vodíkovou kyselinou, a potom sa zmes päťkrát extrahovala do *tert*-butyl(metyl)éteru. Extrakt sa sušil nad bezvodým síranom sodným a odparil vo vákuu za vzniku intermediátu (3,47 g) vo forme bielej pevnej látky.

Následne sa k roztoku vyššie pripraveného intermediátu (1,15 g) a trietyl-amínu (0,92 ml) v dichlórmetáne (10 ml) za chladenia v ľadovom kúpeli pridal etyl-chlórkarbonát (0,63 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 15 minút a odparila sa vo vákuu. K získanému zvyšku sa pridal etyl-acetát, nerozpustné látky sa odfiltrovali a filtrát sa odparil vo vákuu. K roztoku získaného zvyšku v tetrahydrofuráne (10 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli pridal vodný roztok tetrahydrobóritanu sodného (pripravený rozpustením 0,45 g v 5 ml vody) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 18 hodín. Potom sa do reakčnej zmesi pridal

nasýtený roztok chloridu amónného a výsledná zmes sa trikrát extrahovala do *tert*-butyl(metyl)éteru. Extrakt sa premyl nasýteným roztokom chloridu sodného, sušil nad bezvodým síranom sodným a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (3:2) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (0,33 g, výťažok 31 %) vo forme bezfarebnej pevnej látky.

^1H NMR (500MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,32 (2H, dd, $J=12,5, 5,5$), 5,82 (1H, d, $J=37,5$), 7,45 (1H, t, $J=8,0$), 7,53 (1H, d, $J=8,0$), 7,70 (1H, d, $J=8,0$), 7,81 (1H, s).

Referenčný príklad 131

Etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)fenyl]-*N*-[2-fluór-3-(3-kyanfenyl)-2-(*Z*)-propeny]sulfamoylacétát

K roztoku 2-fluór-3-(3-kyanfenyl)-2-(*Z*)-propén-1-ólu (0,45 g), získaného v referenčnom príklade 130, etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacétátu (1,12 g), získaného v referenčnom príklade 107 a trifenylfosfinu (0,80 g) v dichlórmétáne (20 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietylazodikarboxylát (0,48 ml) a výsledná zmes sa miešala pri rovnakej teplote 2 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmétánu a etyl-acetátu (15:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,40 g, výťažok 92 %) vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,35 (3H, t, $J=7,0$), 1,47(9H, s), 1,74 (2H, m), 1,90 (2H, m), 3,34 (2H, m), 3,68 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,30 (2H, q, $J=7,0$), 4,46 (1H, m), 4,54 (2H, d, $J=15,0$), 5,62 (1H, d, $J=36,5$), 6,92 (2H, d, $J=9,5$), 7,42 (3H, m), 7,51 (1H, d, $J=7,0$), 7,63 (1H, d, $J=8,0$), 7,71 (1H, s).

Referenčný príklad 132

Etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]-*N*-[2-fluór-3-(3-kyanfenyl)-2-(*Z*)-propenyl]sulfamoylacétát

K roztoku 2-fluór-3-(3-kyanfenyl)-2-(*Z*)-propén-1-ólu (0,80 g), získaného v referenčnom príklade 130, etyl-*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]sulfamoylacetátu (2,20 g), získaného v referenčnom príklade 118 a trifenyfosfínu (1,50 g) v dichlórmétáne (50 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal dietyl-azodikarboxylát (0,86 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 2,5 hodiny a potom sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélú, s použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (1:4 až 1:2) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (3,40 g, kvantitatívny výťažok) vo forme svetlo žltej amorfnej pevnej látky.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,36 (3H, t, J=7,0), 1,47 (9H, s), 1,75-1,84 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 3,76-3,84 (2H, m), 4,01 (2H, s), 4,31 (2H, q; J=7,0), 4,57-4,70 (3H, m), 5,65 (1H, d, J=36,5), 7,03 (1H, d, J=9,0), 7,38-7,74 (5H, m), 8,35 (1H, d, J=3,0).

Referenčný príklad 133

3-[3-[*N*-[4-(1-*tert*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]amino]-1-(*E*)-propenyl]benzonitril

3-(3-Kyan)fenyl-2-propenal (0,64 g), získaný v referenčnom príklade 1, 4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylanilín (1,36 g), získaný v referenčnom príklade 117 a prášková molekulová síta 5A (5,06 g) sa suspendovali v toluéne (30 ml) a refluxovali 2,5 hodiny. Po ochladení na izbovú teplotu sa reakčná zmes sfiltrovala cez celit a filtrát sa odparil vo vákuu za vzniku imino-derivátu.

Následne sa k suspenzii vyššie pripraveného imino-derivátu v etanole (30 ml) počas chladenia v ľadovom kúpeli postupne pridal tetrahydrobórítan sodný (0,31 g) a chlorid ceritý (0,32 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa do reakčnej zmesi pridal ďalší tetrahydrobórítan sodný (0,16 g) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 30 minút. Potom sa do reakčnej zmesi pridal nasýtený vodný roztok chloridu amónneho a výsledná zmes sa extrahovala do etyl-acetátu. Extrakt sa premyl vodou, sušil nad bezvodým síranom sodným a odparil vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélú, s

použitím zmesi rozpúšťadiel hexánu a etyl-acetátu (7:3 až 0:10) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,77 g, výťažok 92 %) vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,47(9H, s), 1,68-1,79(2H, m), 1,98-2,17(2H, m), 3,14-3,22 (2H, m), 3,78-3,88 (2H, m), 3,99 (2H, d, $J=5,5$), 4,45 (1H, m), 6,38 (1H, dt, $J=16,0, 5,5$), 6,60 (1H, d, $J=16,0$), 6,75 (1H, dd, $J=9,0, 3,0$), 6,89 (1H, d, $J=9,0$), 7,41 (1H, t, $J=8,0$), 7,49-7,53 (2H, m), 7,58 (1H, d, $J=8,0$), 7,63 (1H, s).

Referenčný príklad 134

N-[4-(1-*terc*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]-*N*-[3-(3-*kyan*fenyl)-2-(*E*)-propenyl]metánsulfonamid

K roztoku 3-[3-*N*-[4-(1-*terc*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]amino]-1-(*E*)-propenyl]benzonitrilu (0,85 g), získaného v referenčnom príklade 133, v dichlórmétáne (15 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal metánsulfonyl-chlorid (0,17 ml) a pyridín (0,29 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Potom sa do reakčnej zmesi pridal metanol (3 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmétánu a metanolu (10:0 až 9:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,01 g, kvantitatívny výťažok) vo forme bezfarebného oleja.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,74-1,85 (2H, m), 2,03-2,12 (2H, m), 2,96 (3H, s), 3,23-3,32 (2H, m), 3,75-3,85 (2H, m), 4,46 (2H, d, $J=6,5$), 4,68 (1H, m), 6,24 (1H, dt, $J=16,0, 6,5$), 6,48 (1H, d, $J=16,0$), 7,02 (1H, d, $J=9,0$), 7,41 (1H, t, $J=7,5$), 7,49-7,57 (4H, m), 8,18 (1H, d, $J=3,0$).

Referenčný príklad 135

N-[4-(1-*terc*-Butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3-karbamoylfenyl]-*N*-[3-(3-*kyan*fenyl)-2-(*E*)-propenyl]etánsulfonamid

K suspenzii 3-[3-[*N*-[4-(1-*tert*-butoxykarbonylpiperidín-4-yloxy)-3 karbamoylfenyl]amino]-1-(*E*)-propenyl]benzonitrilu (0,92 g), získaného v referenčnom príklade 133, v dichlórmetáne (15 ml), sa počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli postupne prikvapkal etánsulfonyl-chlorid (0,22 ml) a pyridín (0,31 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote cez noc. Po uplynutí tejto doby sa do reakčnej zmesi počas miešania a chladenia v ľadovom kúpeli prikvapkal ďalší etánsulfonyl-chlorid (0,04 ml) a pyridín (0,16 ml) a výsledná zmes sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín. Potom sa do reakčnej zmesi pridal metanol (3 ml) a výsledná zmes sa odparila vo vákuu. Získaný zvyšok sa čistil chromatografiou na stĺpci silikagélu, s použitím zmesi rozpúšťadiel dichlórmetánu a metanolu (10:0 až 9:1) ako eluentu, za vzniku titulnej zlúčeniny (1,08 g, výtťažok 90 %) vo forme žltého oleja.

¹H NMR (500MHz, CDCl₃)δ ppm: 1,42 (3H, t, J=7,5), 1,47 (9H, s), 1,72-1,82 (2H, m), 2,03-2,10 (2H, m), 3,08 (2H, q, J=7,5), 3,22-3,31 (2H, m), 3,74-3,83 (2H, m), 4,48 (2H, d, J=6,5), 4,66 (1H, m), 6,24 (1H, dt, J=16,0, 6,5), 6,44 (1H, d, J=16,0), 7,00 (1H, d, J=9,0), 7,39 (1H, t, J=7,5), 7,48-7,55 (4H, m), 8,16 (1H, d, J=3,0).

Testovanie - príklad 1

Stanovenie aktivity proti faktoru Xa

Aktivita proti faktoru Xa sa stanovila mierne modifikovaným spôsobom podľa Hara et al. (Thromb. Haemost., 71, 314 (199)). S-2222, farbiaci substrát (0,4 mM, Daiichi Pure Chemicals Co., Ltd.) a testované zlúčeniny sa zmiešali v pufovanom roztoku Tris-HCl (50 mM, pH 8,4) obsahujúcom NaCl (0,9 %). K tomuto roztoku sa pridal ľudský faktor Xa (0,25 jednotiek/ml, Cosmobio Co., Ltd.) a naštartovala sa reakcia). V kontrolnej skupine sa do Tris pufovaného roztoku namiesto testovanej zlúčeniny pridala destilovaná voda. Reakčná zmes (celkom 0,1 ml) sa inkubovala 5 minút pri izbovej teplote. S použitím 96-jamkovej mikrodosťičkovej čítačky (Model 550, BioRad) sa kontinuálne merala absorbancia reakčnej zmesi pri 405 nm a nárast absorbancie po 5 min. sa počítal ako indikátor aktivity faktora Xa. Na stanovenie aktivity vykazovaných testovanými zlúčeninami proti faktoru Xa, sa vypočítali koncentrácie testovaných zlúčenín potrebné na inhibíciu aktivity faktora Xa z 50% (IC₅₀).

Výsledky ukázali, že benzamidínové deriváty všeobecného vzorca 1 vykazujú vynikajúce inhibičné účinky proti aktivite aktivovaného X faktora zrážania krvi. V tabulke 2 sú uvedené zlúčeniny s hodnotami IC_{50} nižšími ako 15 nM. V tejto tabulke zlúčenina A znamená dihydrochloridovú soľ *N*-[4-[1-acetimidoyl-4-piperidyloxy]fenyl]-*N*-[2-(3-amidinofenoxy)etyl]sulfamoyloctovej kyseliny, ktorá už bola popísaná vo WO 98/31661 (EP 976722).

Tabuľka 2

Testované zlúčeniny	Inhibičná aktivita proti faktoru Xa (IC_{50} (nM))
Zlúčenina z príkladu 4	10
Zlúčenina z príkladu 10	15
Zlúčenina z príkladu 12	13
Zlúčenina z príkladu 27	7,9
Zlúčenina z príkladu 28	6,4
Zlúčenina z príkladu 36	13
Zlúčenina z príkladu 38	12
Zlúčenina z príkladu 42	11
Zlúčenina z príkladu 45	7,9
Zlúčenina z príkladu 46	11
Zlúčenina z príkladu 47	6,1
Zlúčenina z príkladu 48	5,8
Zlúčenina z príkladu 49	6,8
Zlúčenina z príkladu 50	6,3
Zlúčenina z príkladu 51	6,9
Zlúčenina z príkladu 52	7,8
Zlúčenina z príkladu 53	6,8
Zlúčenina z príkladu 54	7
Zlúčenina z príkladu 56	10
Zlúčenina z príkladu 60	14

Zlúčenina z príkladu 65	12
Zlúčenina z príkladu 66	8,3
Zlúčenina z príkladu 67	15
Zlúčenina z príkladu 68	15
Zlúčenina z príkladu 72	9,8
Zlúčenina z príkladu 77	12
Zlúčenina z príkladu 78	11
Zlúčenina z príkladu 79	15
Zlúčenina z príkladu 80	11
Zlúčenina z príkladu 83	13
Zlúčenina z príkladu 86	15
Zlúčenina z príkladu 87	13
Zlúčenina z príkladu 89	11
Zlúčenina A	130

Testovanie - príklad 2

Stanovenie anti-trypsínovej aktivity

Anti-trypsínová aktivita sa stanovila čiastočne modifikovanými metódami podľa Taniuchi et al. (*Thromb. Haemost.*, 79, 543 (1998)). S-2222, farbiaci substrát (5 μ l, konečná koncentrácia 0,4 mM, Daiichi Pure Chemicals CO., Ltd.) a testované zlúčeniny (5 μ l) sa zmiešali v pufrovanom roztoku Tris-HCl (50 mM, 85 μ l, pH 8,4) obsahujúcim NaCl (0,9 %). K tomuto roztoku sa pridal hovädzí trypsín (5 μ l, výsledná koncentrácia 0,25 μ g proteín/ml, Sigma) a naštartovala sa reakcia. V kontrolnej skupine sa do Tris-pufrovaného roztoku namiesto testovanej zlúčeniny pridala destilovaná voda. Reakčná zmes (celkom 0,1 ml) sa inkubovala pri izbovej teplote. S použitím 96-jamkovej mikrodosťkovej čítačky (Model 550, BioRad) sa kontinuálne merala optická absorbancia pri 405 nm a nárast absorbancie po 5 min sa počítal ako indikátor trypsínovej aktivity. Na stanovenie antitrypsínových aktivít testovaných zlúčenín sa vypočítali koncentrácie testovaných zlúčenín potrebné na inhibíciu trypsínovej aktivity z 50 % (IC_{50}). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 3.

Tabuľka 3

Testované zlúčeniny	Anti-trypsínová aktivita (IC ₅₀ (nM))
Zlúčenina z príkladu 27	540
Zlúčenina z príkladu 28	650
Zlúčenina z príkladu 42	7300
Zlúčenina z príkladu 47	790
Zlúčenina z príkladu 48	1200
Zlúčenina z príkladu 49	860
Zlúčenina z príkladu 50	1200
Zlúčenina z príkladu 53	2100
Zlúčenina z príkladu 54	2200
Zlúčenina z príkladu 60	3100
Zlúčenina z príkladu 65	2300
Zlúčenina z príkladu 66	5600
Zlúčenina z príkladu 72	4400
Zlúčenina z príkladu 77	3700
Zlúčenina z príkladu 78	5300
Zlúčenina z príkladu 87	3500
Zlúčenina z príkladu 89	2000

Príklad formulácie 1

Tvrde tobolky

50 mg Práškovkej zlúčeniny z príkladu 27 sa dobre promieša s 128,7 mg laktózy, 70 mg celulózy a 1,3 mg stearátu horečnatého a sfiltruje cez sito c. 60 mesh. Tobolka sa vyrába plnením filtrovaného prášku v množstve 250 mg do toboľiek č.3 z tvrdej želatíny.

Príklad formulácie 2

Tablety

50 mg Práškovej zlúčeniny z príkladu 27 sa dobre premieša s 124 mg laktózy, 25 mg kryštalickej celulózy a 1 mg stearátu horečnatého a stlačí v tabletovacom stroji do tablety s hmotnosťou 200 mg. Pokiaľ je to žiadúce, možno tabletu potiahnuť.

Príklad formulácie 3

Injekcie

Zlúčenina z príkladu 27 (1,5 hmot. %) sa rozmieša v propylén-glykole (10 objem. %) a objem sa upraví sterilnou destilovanou vodou pre injekcie na konštantný objem. Roztok sa sterilizuje na výrobu injekcií.

Priemyselná využiteľnosť

Zlúčeniny všeobecného vzorca 1, ich farmaceuticky prijateľné soli a proliečivá podľa predkladaného vynálezu vykazujú vynikajúcu inhibičnú aktivitu proti aktivovanému X faktoru zrážania krvi a nízku toxicitu a sú užitočné ako liečivá (hlavne ako činidlá na prevenciu alebo liečenie (hlavne liečenie) chorôb súvisiacich so zrážaním krvi (napríklad trombotické ochorenia ako je cerebrálny embolus, infarkt myokardu a periférne obehové choroby)).

V prípadoch, kedy sa zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu alebo ich farmaceuticky prijateľné soli používajú ako činidlo na prevenciu alebo liečbu vyššie uvedených chorôb, vyššie popísané zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľné soli sa podávajú sami o sebe orálne vo formuláciách ako sú tablety, tobolky, granule, prášky alebo sirupy, alebo neorálne vo formuláciách ako sú injekcie alebo čípky, v prípade nutnosti po zmiešaní s farmakologicky prijateľným riedidlom a excipientom, atď.

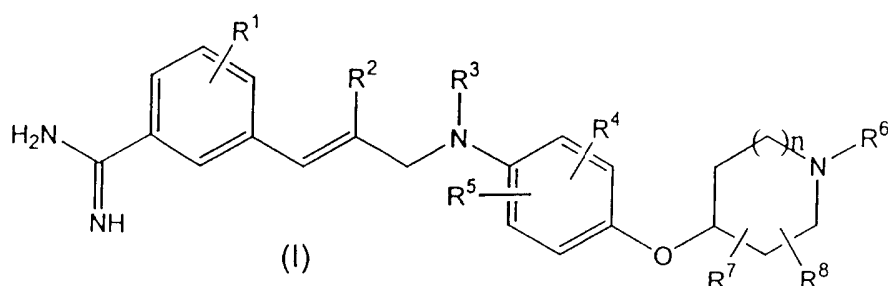
Prípravky sa pripravujú bežne známymi spôsobmi s použitím prísad ako sú excipienty (napríklad organické excipienty vrátane derivátov cukrov ako je laktóza, sacharóza, glukóza, manitol a sorbitol; derivátov škrobu ako je kukuričný škrob, zemiakový škrob, α -škrob a dextrín; derivátov celulózy ako je kryštalická celulóza; arabská guma; dextrán; pululan; a anorganické excipienty vrátane kremičitanových derivátov ako je ľahká bezvodá kyselina ortokremičitá, syntetický kremičitan hlinitý, kremičitan vápenatý alebo hlinitanmetakremičitan horečnatý;

fosforečnanov ako je hydrogénfosforečnan vápenatý; uhličitanov ako je uhličitan vápenatý; síranov ako je síran vápenatý), lubrikanty (napríklad kyselina stearová, kovové soli stearovej kyseliny ako je stearát vápenatý alebo stearát horečnatý; talok; koloidný oxid kremičitý; vosky ako je včelí vosk a vorvaňovina; kyselina boritá; kyselina adipová; sírany ako je síran sodný; glykol; kyselina fumarová; benzoát sodný; DL-leucín; laurylsulfáty ako je laurylsulfát sodný a laurylsulfát horečnatý; kremičitany ako je anhydrid kyseliny kremičitej a hydrát kyseliny kremičitej; a vyššie popísané škrobové deriváty), spojivá (napríklad hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, polyvinylpyrolidón, Macrogol a podobné vyššie popísané excipienty), disintegrátory (napríklad deriváty celulózy ako je hydroxypropylcelulóza s nízkym stupňom substitúcie, karboxymetylcelulóza, vápenatá soľ karboxymetylcelulózy a sodná soľ vnútorne zosieťovanej karboxymetylcelulózy; chemicky modifikované deriváty škrob-celulózy ako je karboxymetyl-škrob, sodná soľ karboxymetyl-škrobu, zosieťovaný polyvinylpyrolidón), emulgátory (napríklad koloidný íl ako je bentonit avegum; hydroxidy kovu ako je hydroxid horečnatý alebo hydroxid hlinitý; aniónové surfaktanty ako je laurylsulfát sodný a stearát vápenatý; kationové surfaktanty ako je benzalkónium-chlorid; a neiónové surfaktanty ako sú polyoxyetylén-alkyl-étery, polyoxyetylén-sorbitan-estery mastných kyselín, a sacharóz-estery mastných kyselín), stabilizátory (napríklad paraoxybenzoáty ako je metyl-parahydroxy-benzoát a propyl-parahydroxybenzoát; alkoholy ako je chlórbutanol, benzylalkohol a fenetylalkohol; benzalkónium-chlorid; fenoly ako je fenol a krezol; timerozal; dehydrooctová kyselina a sorbitová kyselina), príchute (napríklad bežne používané sladidlá, kyslé látky a príchute), a riedidlá, atď.

Používané množstvo sa líši v závislosti na pacientových symptómoch, veku, atď. Napríklad v prípade orálneho podávania je žiadúce podávať 1 mg (výhodne 10 mg) ako minimálne množstvo a 1000 mg (výhodne 500 mg) ako množstvo maximálne v jednej dávke pre dospelého jedinca jeden až šesťkrát denne v závislosti na symptómoch. V prípade intravenózneho podávania je žiadúce podávať 0,5 mg (výhodne 5 mg) ako minimálne množstvo a 500 mg (vhodne 250 mg) ako množstvo maximálne v jednej dávke pre dospelého jedinca jeden až šesťkrát denne v závislosti na symptómoch.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I.



kde R^1 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, C_1 - C_6 alkylovú skupinu alebo hydroxylovú skupinu;

R^2 znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu;

R^3 znamená atóm vodíka; C_1 - C_6 alkylovú skupinu; C_1 - C_6 alkylovú skupinu substituovanú hydroxylovú skupinou, C_2 - C_7 karboxyalkylovú skupinu, C_3 - C_{13} alkoxykarbonylalkylovú skupinu, C_1 - C_6 alkylsulfonylovú skupinu, C_3 - C_{13} alkoxykarbonylalkylsulfonylovú skupinu, C_2 - C_7 karboxyalkylsulfonylovú skupinu alebo C_3 - C_8 karboxyalkylkarbonylovú skupinu;

R^4 a R^5 sú zhodné alebo rozdielne a každé znamená atóm vodíka, atóm halogénu, C_1 - C_6 alkylovú skupinu, C_1 - C_6 alkylovú skupinu substituovanú atómom halogénu, C_1 - C_6 alkoxy skupinu, karboxylovú skupinu, C_2 - C_7 alkoxykarbonylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, C_2 - C_7 monoalkylkarbamoylovú skupinu alebo C_3 - C_{13} dialkylkarbamoylovú skupinu;

R^6 znamená atóm vodíka, C_1 - C_6 alkylovú skupinu, C_3 - C_8 cykloalkylovú skupinu, C_7 - C_{16} aralkylovú skupinu, C_1 - C_6 alkylovú skupinu substituovanú heterocyklom, C_2 - C_7

karboxyalkylovú skupinu, C₃-C₁₃ alkoxykarbonylalkylovú skupinu, C₂-C₇ alifatickú acylovú skupinu, C₇-C₁₁ aromatickú acylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, C₁-C₆ alkylsulfonylovú skupinu, C₆-C₁₀ arylovú skupinu, heterocyklus, formimidoylovú skupinu, C₃-C₇ 1-iminoalkylovú skupinu, C₂-C₇ *N*-alkylformimidoylovú skupinu alebo C₇-C₁₁ iminoarylmetylovú skupinu;

každé z R⁷ a R⁸ znamená atóm vodíka alebo C₁-C₆ alkylovú skupinu; alebo

R⁶ spoločne s R⁷ alebo R⁷ spoločne s R⁸ tvorí C₂-C₅ alkylénovú skupinu; a

n znamená 0, 1 alebo 2, alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ alebo proliečivo.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde R¹ je atóm vodíka alebo hydroxylová skupina, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ alebo proliečivo.
3. Zlúčenina podľa nároku 1 alebo 2, kde R² je atóm vodíka, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ alebo proliečivo.
4. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 3, kde R³ je C₃-C₁₃ alkoxykarbonylalkylsulfonylová skupina alebo C₂-C₇ karboxyalkylsulfonylová skupina, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ alebo proliečivo.
5. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 3, kde R³ je etoxykarbonylmetánsulfonylová skupina alebo karboxymetánsulfonylová skupina, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ alebo proliečivo.
6. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 5, kde R⁴ a R⁵ sú zhodné alebo rozdielne a každé znamená atóm vodíka, atóm halogénu, C₁-C₆ alkylovú skupinu, C₁-C₆ alkylovú skupinu substiutovanú atómom halogénu alebo karbamoylovú skupinu, alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ alebo proliečivo.
7. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 5, kde R⁴ a R⁵ sú zhodné alebo rozdielne a každé znamená atóm vodíka, atóm chlóru, metylovú skupinu,

trifluórmetylovú skupinu alebo karbamoylovú skupinu, alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ alebo proliečivo.

8. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 7, kde R^6 je C_1 - C_6 alkylová skupina, C_3 - C_8 cykloalkylová skupina, C_7 - C_{16} aralkylová skupina, C_1 - C_6 alkylová skupina substituovaná heterocyklom, C_6 - C_{10} arylová skupina, heterocyklus, formimidoylová skupina, C_3 - C_7 1-iminoalkylová skupina, C_7 - C_{11} iminoarylmetylová skupina alebo C_2 - C_7 *N*-alkylformimidoylová skupina, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ alebo proliečivo.
9. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 7, kde R^6 je metylová, etylová alebo izopropylová skupina, cyklopentylová skupina, benzylová alebo fenetylová skupina, 2-pyridylmetylová, 3-pyridylmetylová, 4-pyridylmetylová, 2-(2-pyridyl)etylová, 2-(3-pyridyl)etylová alebo 2-(4-pyridyl)etylová skupina, fenylová skupina, 4,5-dihydro-3*H*-pyrol-2-ylová, 2,3,4,5-tetrahydropyridín-6-ylová, 4,5-dihydrooxazol-2-ylová, 5,6-dihydro-2*H*-[1,4]tiazín-3-ylová alebo 4-pyridylová skupina, formimidoylová skupina, 1-iminopropylová skupina, iminofenylmetylová skupina alebo *N*-etylformimidoylová skupina, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ alebo proliečivo.
10. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 9, kde každé R^7 a R^8 znamená atóm vodíka alebo C_1 - C_6 alkylovú skupinu, alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ alebo proliečivo.
11. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 9, kde R^6 spoločne s R^7 alebo R^7 spoločne s R^8 tvorí C_2 - C_5 alkenylovú skupinu, alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ alebo proliečivo.
12. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 9, kde R^6 spoločne s R^7 alebo R^7 spoločne s R^8 tvorí etylénovú alebo trimetylénovú skupinu, alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ alebo proliečivo.

13. Zlúčenina podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 12, kde *n* je 1, alebo jej farmakologicky prijateľná soľ alebo proliečivo
14. Zlúčenina podľa nároku 1, ktorá je vybraná zo skupiny obsahujúcej
- dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu,
 - dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-formimidoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoylacetátu,
 - dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(1-iminopropyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu,
 - dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoylacetátu,
 - dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-metylfenyl]sulfamoylacetátu,
 - dihydrochlorid etyl-*N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoylacetátu,
 - dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-izopropylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 - dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4-pyridyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 - dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-cyklopentylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 - dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(indolizín-7-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 - dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-(1-formimidoylpiperidín-4-yloxy)fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 - dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(1-iminopropyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 - dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,

dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-metylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-(1-metylpiperidín-4-yloxy)-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-trifluórmetylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydro-3*H*-pyrrol-2-yl)piperidín-4-yloxy]-3-karbamoylfenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[4-[1-(4,5-dihydrooxazol-2-yl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny
 a dihydrochlorid *N*-[3-(3-amidinofenyl)-2-(*E*)-propenyl]-*N*-[3-chlór-4-[1-(*N*-etylformimidoyl)piperidín-4-yloxy]fenyl]sulfamoyloctovej kyseliny,
 alebo jej farmakologicky prijateľná soľ alebo proliečivo.

15. Farmaceutický prípravok, *vyznačujúci sa tým*, že obsahuje na liečbu alebo prevenciu účinné množstvo zlúčeniny ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 14, alebo jej farmakologicky prijateľnej soli alebo proliečiva.
16. Farmaceutický prípravok na prevenciu alebo liečbu choroby súvisiacej so zrážaním krvi, *vyznačujúci sa tým*, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 14, alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ alebo proliečivo.
17. Farmaceutický prípravok na prevenciu alebo liečbu cerebrálneho embolu, *vyznačujúci sa tým*, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 14, alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ alebo proliečivo.

18. Farmaceutický prípravok na prevenciu alebo liečbu infarktu myokardu, *vyznačujúci sa tým*, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 14, alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ alebo proliečivo.
19. Farmaceutický prípravok na prevenciu alebo liečbu periférnej obehovej choroby, *vyznačujúci sa tým*, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 14, alebo jej farmakologicky prijateľnú soľ alebo proliečivo.
20. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 14 alebo jej farmakologicky prijateľnej soli alebo proliečiva na prípravu liečiva na prevenciu alebo liečbu choroby súvisiacej so zrážaním krvi.
21. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 14, alebo jej farmakologicky prijateľnej soli alebo proliečiva, na prípravu liečiva na prevenciu alebo liečbu cerebrálneho embolu.
22. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 14, alebo jej farmakologicky prijateľnej soli alebo proliečiva, na prípravu liečiva na prevenciu alebo liečbu infarktu myokardu.
23. Použitie zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z predchádzajúcich nárokov 1 až 14, alebo jej farmakologicky prijateľnej soli alebo proliečiva, na prípravu liečiva na prevenciu alebo liečbu periférnej obehovej choroby.