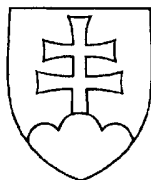


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **20. 5. 1998**
 (31) Číslo prioritnej prihlášky:
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky:
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority:
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 3. 2005**
 Vestník ÚPV SR č.: **3/2005**
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US98/10299**
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/59587**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1748-2000(13) Druh dokumentu: **A3**(51) Int. Cl.⁷:

C07D471/04,
A61K 31/44

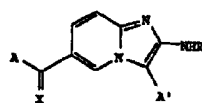
(71) Prihlasovateľ: **Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, US;**

(72) Pôvodca: **Ezquerro-Carrera Jesus, Madrid, ES;**
Gruber Joseph Michael, Brownsburg, IN, US;
Hamdouchi Hamdouchi Chafiq, Carmel, IN, US;
Holmes Richard Elmer, Indianapolis, IN, US;
Spitzer Wayne Alfred, Faywood, NM, US;

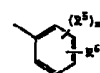
(74) Zástupca: **Bezák Marián, Ing., Bratislava, SK;**(54) Názov: **Antivírusové zlúčeniny, spôsob inhibície vírusov a farmaceutický prípravok**

(57) Anotácia:

Opisujú sa zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré inhibujú rast picornavírusov, vírusov hepatitídy, enterovírusov, kardiiovírusov, poliovírusov, coxsackievírusov skupín A a B, echo vírusov a Mengo vírusov. V uvedenom všeobecnom vzorci (I) A predstavuje fenyl, pyridyl, substituovaný fenyl, substituovaný pyridyl alebo benzyl; R predstavuje atóm vodíka, COR⁴ alebo COCF₃; X predstavuje N-OH, O alebo CHR¹; R¹ predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, CN, C₁-C₄ alkyl, -C≡CH, CO(C₁-C₄ alkyl), CO₂(C₁-C₄ alkyl) alebo CONR²R³; R² a R³ predstavujú nezávisle od seba atóm vodíka alebo C₁-C₄ alkyl; A' predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, C₁-C₆ alkyl, benzyl, naftyl, tienyl, fúryl, pyridyl, pyrolyl, COR⁴, S(O)nR⁴ alebo skupinu všeobecného vzorca (II); R⁴ predstavuje C₁-C₆ alkyl, fenyl alebo substituovaný fenyl; n sa rovná 0, 1 alebo 2; R⁵ predstavuje nezávisle v každom svojom výskyte atóm vodíka alebo atóm halogénu; m sa rovná 1, 2, 3 alebo 4; a R⁶ predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, CF₃, OH, CO₂H, NH₂, NO₂, CONHOCH₃, C₁-C₄ alkyl alebo CO₂(C₁-C₄ alkyl), C₁-C₄ alkoxy; alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.



(I)



(II)

ANTIVÍRUSOVÉ ZLÚČENINY, SPÔSOB INHIBÍCIE VÍRUSOV A FARMACEUTICKÝ PRÍPRAVOK

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka antivírusových zlúčenín a ich použitia vo farmaceutickej a lekárskej chémii.

Doterajší stav techniky

Výskyt vírusových ochorení horných ciest dýchacích, nazývaných nachladenie, je obrovský. Odhaduje sa, že len v Spojených štátoch sa ročne vyskytne jedna miliarda prípadov. Rinovírus, člen skupiny picornaviridae, je hlavnou príčinou výskytu nachladenia u človeka. Pretože sa identifikovalo viac ako 110 kmeňov rinovírusu, vývoj univerzálnej vakcíny proti rinovírusom nie je praktický. V dôsledku toho sa chemoterapia javí ako vhodnejší prístup. Ďalšie picornavírusy sú enterovírusy, ktoré zahrňujú približne 80 ľudských patogénov. Niektoré z týchto enterovírusov spôsobujú príznaky podobné nachladeniu; iné môžu spôsobovať závažnejšie ochorenia ako je detská obrna, konjunktivitída, aseptická meningitída a myokarditída.

Ochorenia vzťahujúce sa k rinovírusovým infekciám sa prejavujú nazálnym výtokom a obštrukciou. Okrem toho sa objavuje otitída, predispozícia k vývoju bronchitídy, exacerbuje sinusitída a zúčastňujú sa vzniku astmatického ochorenia. Hoci sa tieto ochorenia mnohými pokladajú len za nepríjemnosť, ich častý výskyt u inak zdravých osôb a z toho vznikajúce ekonomické dôsledky vytvorili z rinovírusových infekcií predmet intenzívneho výskumu.

Schopnosť chemických zlúčenín potláčať rast vírusov *in vitro* sa môže ľahko demonštrovať testom potlačenia vírusových plakov alebo testom cytopatického účinku (CPB), pozri Siminoff, Applied Microbiology, 9, 1, 66 (1961). Hoci sa zistil rad chemických zlúčenín, ktoré inhibujú Picornavírusy, veľa z nich je neprijateľných v dôsledku:

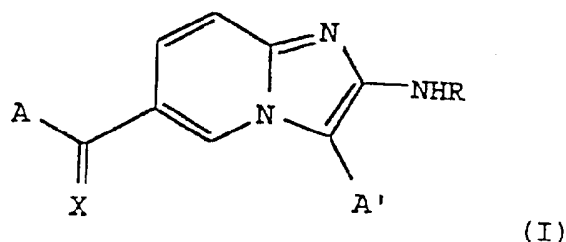
1. obmedzeného spektra účinku,
2. nežiaducich vedľajších účinkov alebo
3. neschopnosti prevencie infekcie alebo ochorenia u zvierat'a alebo človeka.

Pozri Textbook of Human Virology, editor Robert B. Belshe, kap. 16, „Rhinoviruses,, Roland A. Levandowski, 391 - 405 (1985). Preto i napriek uznávanému terapeutickému potenciálu predstavovaného inhibítormi rinovírusov a doteraz dosiahnutého výskumného úsilia sa doteraz neobjavilo vhodné terapeutické činidlo. Napríklad antivírusové benzimidazolové zlúčeniny boli opísané v U.S. patentoch č. 4,008,243, 4,018,790, 4,118,573, 4,118,742 a 4,174,454.

Predkladaný vynález preto prináša nové pyridoimidazolové zlúčeniny, ktoré inhibujú rast picornavírusov ako sú rinovírusy (hovädzí a ľudský) a podobne; enterovírusov ako sú poliovírusy a podobne; coxsackievírusov skupín A a B alebo echo vírusov; kardiovírusov ako je encefalomyokarditis vírus (EMC) a podobne; aptovírusov ako sú vírusy ochorenia nôh a úst a podobne; a Hepatitis vírusov, ako je vírus hepatitídy C a podobne.

Podstata vynálezu

Predkladaný vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca (I):



v ktorom:

A predstavuje fenyl, pyridyl, substituovaný fenyl, substituovaný pyridyl alebo benzyl,

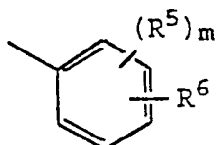
R predstavuje atóm vodíka, COR^4 alebo COCF_3 ,

X predstavuje N-OH, O alebo CHR^1 ,

R^1 predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, CN, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$ alebo CONR^2R^3 ,

R^2 a R^3 predstavujú nezávisle od seba atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl,

A' predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, benzyl, naftyl, tienyl, furyl, pyridyl, pyrilyl, COR^4 , $\text{S(O)}_n\text{R}^4$ alebo skupinu všeobecného vzorca:



R^4 predstavuje $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, fenyl alebo substituovaný fenyl;

n sa rovná 0, 1 alebo 2,

R^5 predstavuje nezávisle v každom svojom výskyte atóm vodíka alebo atóm halogénu,

m sa rovná 1, 2, 3 alebo 4, a

R^6 predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, CF_3 , OH, CO_2H , NH_2 , NO_2 , CONHOCH_3 , $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl alebo $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

Predložený vynález sa tiež týka farmaceutického prípravku, zahrňujúceho zlúčeninu podľa predloženého vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom, riedidlom alebo excipientom.

Predložený vynález sa tiež týka spôsobu inhibície picornavírusov, zahrňujúceho podávanie príjemcovi, ktorý ju potrebuje, účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

Predložený vynález sa tiež týka spôsobu inhibície vírusu hepatitídy C, zahrňujúceho podávanie príjemcovi, ktorý ju potrebuje, účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

Predložený vynález sa tiež týka použitia zlúčenín všeobecného vzorca (I) na inhibíciu picornavírusu, rinovírusu alebo vírusu Hepatitis.

Detailný opis vynálezu

Predložený vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako boli opísané vyššie, ktoré sú použiteľné ako antivírusové činidlá.

Všetky teploty uvádzané v predloženej prihláške vynálezu sú v stupňoch Celzia (°C). Všetky použité jednotky merania sú hmotnostné jednotky s výnimkou tekutín, u ktorých sa množstvo uvádza v jednotkách objemu.

Výraz „C₁-C₆ alkyl,, ako sa tu používa, predstavuje priamy alebo rozvetvený alkylový reťazec, ktorý má od 1 do 6 atómov uhlíka. Typické C₁-C₆ alkylové skupiny zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, *sek*-butyl, *terc*-butyl, pentyl, neopentyl, hexyl a podobne. Výraz „C₁-C₆ alkyl,, zahrňuje vo svojej definícii výraz „C₁-C₄ alkyl,, a zahrňuje vo svojej definícii cykloalkylové skupiny, v ktorých alkylová skupina tvorí kruh.

Výraz „atóm halogénu,, predstavuje chlór, fluór, bróm alebo jód.

Výraz „substituovaný fenyľ,, ak sa tu používa, predstavuje fenylový kruh substituovaný 1, 2 alebo 3 substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru, zahrňujúceho atóm halogénu, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ alkoxy alebo trifluórmetyl.

Výraz „substituovaný pyridyl,, ak sa tu používa, predstavuje pyridylový kruh substituovaný 1, 2 alebo 3 substituentmi, nezávisle zvolenými zo súboru, zahrňujúceho atóm halogénu, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₆ alkoxy alebo trifluórmetyl.

Ako je uvedené vyššie, predložený vynález zahrňuje farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín definované všeobecným vzorcom (I). Hoci sú všeobecne neutrálne, zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu mať dostatočne kyslé a dostatočne bázické alebo obe funkčné skupiny, a preto môžu reagovať s množstvom anorganických báz a anorganických kyselín a organických kyselín, kvôli vytváraniu farmaceuticky prijateľných solí.

Výraz „farmaceuticky prijateľná soľ“, ako sa tu používa, sa týka solí zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré sú v zásade netoxické pre živé organizmy. Typické farmaceuticky prijateľné soli zahrňujú tie soli, ktoré sú pripravené reakciou zlúčenín podľa predloženého vynálezu s anorganickými alebo organickými kyselinami alebo anorganickými bázami. Takéto soli sú známe ako adičné soli kyselín a báz.

Kyseliny bežne používané na vytváranie adičných solí kyselín zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom anorganické kyseliny ako sú kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a podobne; a organické kyseliny ako sú kyselina p-toluénsulfónová, kyselina metánsulfónová, kyselina šťaveľová, kyselina p-brómfenylsulfónová, kyselina uhličitá, kyselina jantárová, kyselina citrónová, kyselina benzoová, kyselina octová a podobne.

Príklady takýchto farmaceuticky prijateľných solí zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom sírany, hydrogensírany, siričitany, hydrogen-siričitany, fosforečnany, monohydrogenfosforečnany, dihydrogenfosforečnany, metafosforečnany, pyrofosforečnany, chloridy, bromidy, jodidy, octany, propiónany, dekanoáty, kapryláty, akryláty, mravčany, izomaslany, kapronáty, heptanoáty, propioláty, šťaveľany, malónany, jantarany, korkany, sebakany, fumarany, maleínany, butín-1,4-dioáty, hexín-1,6-dioáty, benzoáty, chlórbenzoáty, metylbenzoáty, dinitrobenzoáty, hydroxybenzoáty, metoxybenzoáty, ftaláty, sulfonáty, xylénsulfonáty, fenylacetáty, fenylpropionáty, fenylmaslany, citrónany, mliečnany, gama-hydroxymaslany, glykoláty, vínany, metánsulfonáty, propánsulfonáty, naftalén-1-sulfonáty, naftalén-2-sulfonáty, mandľany a podobne. Výhodné farmaceuticky prijateľné

adičné soli sú soli vytvorené s anorganickými kyselinami ako je kyselina chlorovodíková a bromovodíková a s organickými kyselinami ako sú kyselina maleínová a kyselina metánsulfónová.

Adičné soli báz zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom soli odvodené od anorganických báz ako je amoniak alebo hydroxidy alkalických kovov a kovov alkalických zemín, uhličitan, hydrogenuhličitan a podobne. Takéto bázy sú použiteľné na prípravu solí podľa predloženého vynálezu a zahrňujú teda hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid amónny, uhličitan draselný, uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný, hydroxid vápenatý, uhličitan vápenatý a podobne. Draselné a sodné soli sú obzvlášť výhodné.

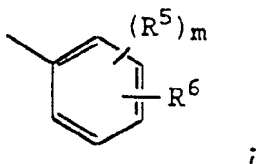
Je potrebné si uvedomiť, že konkrétny protión, vytvárajúci časť ktorejkoľvek soli podľa predloženého vynálezu nemá kritickú povahu, pokiaľ je soľ ako celok farmakologicky prijateľná a pokiaľ tento ión neprispieva k nežiaducim vlastnostiam soli ako celku.

Farmaceuticky prijateľné soli podľa predloženého vynálezu sa vytvárajú typicky reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (I) s ekvimolárnym množstvom alebo nadbytkom kyseliny alebo bázy. Reaktanty sa zvyčajne skombinujú v neutrálnom rozpúšťadle ako je dietyléter, benzén a podobne kvôli vytváraniu adičných solí kyselín alebo vo vode, alkoholoch a podobne pre adičné soli báz. Soly normálne precipitujú z roztoku v priebehu približne jednej hodiny až približne desiatich dní a môžu sa izolovať filtráciou alebo ďalšími bežnými spôsobmi.

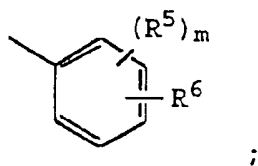
Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu vyskytovať v cis alebo trans konfigurácii, v ktorej cis označuje tie zlúčeniny, v ktorých substituent na alkénovej časti je v polohe cis vzhľadom ku kruhu označenému „A“, a trans označuje tie zlúčeniny, v ktorých substituent na alkénovej časti je v polohe trans ku kruhu označenému „A“. Oba izoméry a ich zmesi spadajú do rozsahu predmetu predloženého vynálezu.

Nasledujúce odseky, označené písmenami, predstavujú výhodné vyhotovenie predloženého vynálezu, je však zrejmé, že predložený vynález nie je obmedzený len na tieto vyhotovenia a zahrňuje tiež ďalšie vyhotovenia. Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sú tie, v ktorých:

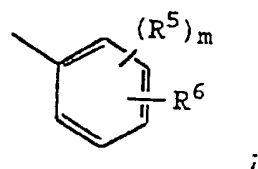
- a) A predstavuje fenyl, pyridyl, substituovaný fenyl alebo substituovaný pyridyl,
- b) A predstavuje fenyl alebo substituovaný fenyl,
- c) A predstavuje difluórfenyl alebo fluórfenyl,
- d) A predstavuje pyridyl, substituovaný fenyl alebo substituovaný pyridyl,
- e) R predstavuje atóm vodíka,
- f) R predstavuje COCF_3 ,
- g) X predstavuje NOH ,
- h) X predstavuje CHR^1 ,
- i) R^1 predstavuje CONR^2R^3 , $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$ alebo CN ,
- j) R^1 predstavuje CONR^2R^3 ,
- k) R^1 predstavuje $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$,
- l) R^2 a R^3 predstavujú nezávisle od seba metyl alebo atóm vodíka,
- m) A' predstavuje $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, naftyl, tienyl, COR^4 , $\text{S(O)}_n\text{R}^4$ alebo skupinu všeobecného vzorca



- n) A' predstavuje $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, COR^4 , $\text{S(O)}_n\text{R}^4$ alebo skupinu všeobecného vzorca



o) A' predstavuje skupinu všeobecného vzorca



p) A' predstavuje C₁-C₆ alkyl, COR⁴ alebo S(O)_nR⁴,

q) A' predstavuje COR⁴ alebo S(O)_nR⁴,

r) R⁵ predstavuje fluór a m sa rovná 5,

s) m sa rovná 1, 2, 3 alebo 5,

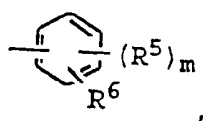
t) R⁶ predstavuje CF₃, OH, CO₂H, NH₂, NO₂, CONHOCH₃, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy,

u) R⁶ predstavuje CF₃, OH, CONHOCH₃, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, a

v) R⁶ predstavuje CF₃, OH, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy.

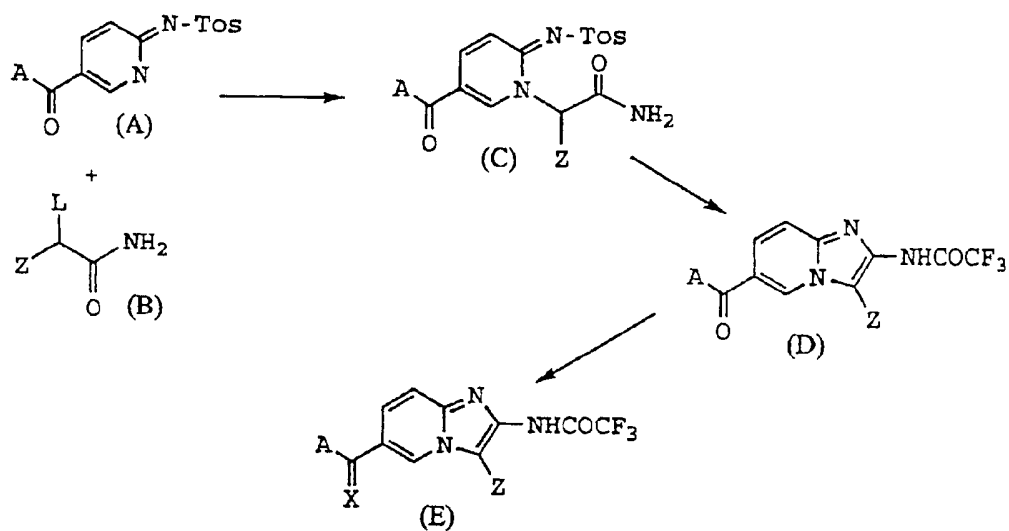
Schémy

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I) sa môžu pripraviť spôsobmi syntézy, známymi zo stavu techniky a spôsobmi, ktoré tu budú opísané. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom A' predstavuje atóm vodíka, C₁-C₆ alkyl, naftyl, tienyl, furyl, pyridyl, pyrolyl alebo skupinu všeobecného vzorca:



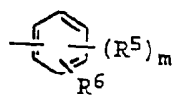
sa môžu pripraviť spôsobom podľa schémy I uvedenej nižšie.

Schéma I



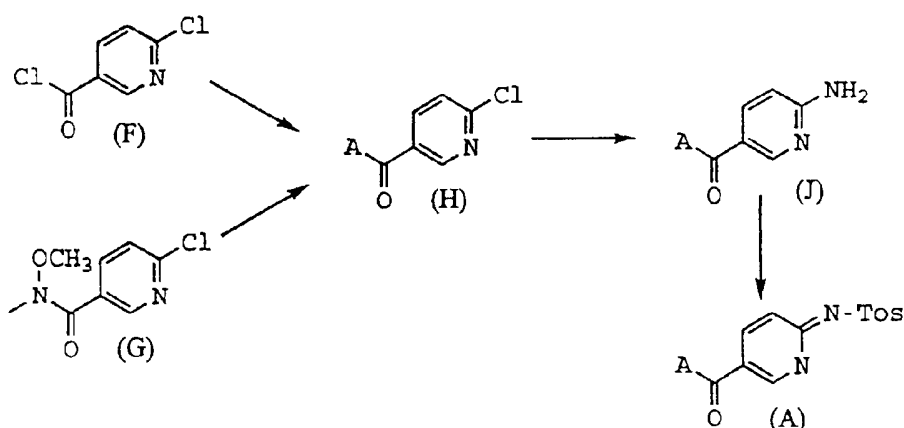
L predstavuje odštiepiteľnú skupinu zvolenú zo súboru zahrňujúceho: atóm halogénu, O-triflát, O-mesylát, O-tosylát a podobne.

Z predstavuje atóm vodíka, C_1 - C_6 alkyl, naftyl, tienyl, furyl, pyridyl, pyrolyl alebo skupinu všeobecného vzorca:



Zlúčeniny všeobecného vzorca (A) sa môžu pripraviť spôsobmi syntézy, známymi zo stavu techniky a spôsobmi, ktoré tu budú opísané. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (A) sa môžu pripraviť spôsobom podľa schémy II uvedenej nižšie.

Schéma II



Vhodne substituovaná arylová skupina sa môže acylovať za Friedel-Craftových podmienok, v prítomnosti Lewisovej kyseliny, s vhodne substituovaným anhydridom kyseliny, karboxylovou kyselinou alebo chloridom kyseliny kvôli vytvoreniu zlúčenín všeobecného vzorca (H) (pozri napríklad Friedel-Crafts and Related Reactions, ed. G. A. Olah, J. Wiley and Sons, N.Y., kapitoly 31, 32 (1964)). Vhodné katalyzátory tvorené Lewisovými kyselinami zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom anhydrid kyseliny trifluóroctovej/fosforečnej, trifluórmetánsulfónovú kyselinu, chlorid železitý, chlorid zinočnatý, triflát medi (CuOTf), oxychlorid fosforečný, trifluóroctovú kyselinu, chlorid hlinitý a podobne. Chlorid hlinitý je výhodná Lewisova kyselina. Vhodné rozpúšťadlá zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom metylénchlorid, acetonitril, 1,2-dichlóretán, nitrometán, nižšie alkoholy, acetonitril, dimetylsulfoxid a podobne. Reakcia sa výhodne vykonáva bez dodatočného

rozpúšťadla, používajúc substituovanú arylovú skupinu ako výhodné rozpúšťadlo. Substituovaná arylová skupina sa všeobecne používa v podstatnom molárnom nadbytku. Napríklad približne 3 až 10 násobný molárny nadbytok vzhľadom k 6-chlórnikotinoylchloridu sa používa všeobecne. Molárny nadbytok približne 3,8 je typicky výhodný. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote zhruba 80 °C.

Alternatívne zlúčeniny všeobecného vzorca (H) sa môžu pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca (G) s arylovým aniónom spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky. Weinrebove amidy všeobecného vzorca (G) sa môžu pripraviť zo zodpovedajúcej 1-chlór-5-nikotínovej kyseliny spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky. Podobne acylové anióny, používané na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (H) sú dobre známe zo stavu techniky a môžu sa pripraviť spôsobmi opísanými v stave techniky. Napríklad vhodne substituovaná brómová alebo jódomá arylová skupina sa môže vystaviť podmienkam výmeny kovu a halogénu, čo vytvorí arylový anión s kovom spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky a spôsobmi opísanými tu, pozri Organic Reactions, zv. 6, str. 339, (1951) pre všeobecnú diskusiu o podmienkach výmeny kovu a halogénu.

Vhodné rozpúšťadlá zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom toluén, dimetylformamid, metylénchlorid, dietyléter, acetonitril, tetrahydrofurán a podobne. Tetrahydrofurán je výhodné rozpúšťadlo. Vhodné zdroje kovu zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom molekulárne lítium, alkyllítium a podobne, do toho počítajúc predovšetkým výhodne t-butyllítium. N-butyllítium je výhodný zdroj kovu. Kov sa všeobecne používa v miernom molárnom nadbytku. Všeobecne sa používa napríklad približne 1 až 1,1 molárny nadbytok. Typicky výhodný je 1,03 molárny nadbytok. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote zhruba -78 °C počas približne 15 minút.

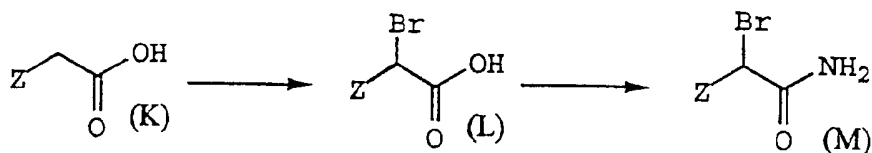
Zlúčeniny všeobecného vzorca (H) sa môžu aminovať amoniak za vysokých tlakov, čo poskytuje zlúčeniny všeobecného vzorca (J). Zlúčenina všeobecného vzorca (H) sa rozpustí vo vhodnom rozpúšťadle, pridá sa kvapalný amoniak a reakčná zmes sa uzatvorí v nádobe odolnej voči vysokým

tlakom. Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom toluén, nižšie alkoholy, acetonitril, etyléter, tetrahydrofurán, dimetylformamid, chloroform, metylénchlorid a podobne. Etanol je výhodné rozpúšťadlo. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote približne 145 °C počas približne 16 hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (A) sa môžu pripraviť spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky. Napríklad sa môže zlúčenina všeobecného vzorca (J) tosylovať v inertnom rozpúšťadle adíciou bázy a tosylchloridu. Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom tetrahydrofurán, nižšie alkoholy, etylacetát, metylénchlorid, acetonitril, chloroform a podobne. Vhodné bázy zahrňujú trietylamin, hydrogenuhličitan sodný, hydroxid sodný, imidazol a podobne. Pyridín je výhodná báza a rozpúšťadlo. Tosylchlorid sa všeobecne používa v miernom molárnom nadbytku. Používa sa všeobecne napríklad približne 1 až 2 molárny nadbytok, vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (J). 1,1 molárny nadbytok je typicky výhodný. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote približne 90 °C počas približne 16 hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (B) sa môžu pripraviť spôsobmi syntézy známymi zo stavu techniky a spôsobmi tu opísanými. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (B), v ktorom L je bromid, sa môžu pripraviť spôsobom podľa schémy III, uvedenej nižšie.

Schéma III



Vhodne substituovaná octová kyselina všeobecného vzorca (K) sa brómuje vo vhodnom rozpúšťadle v prítomnosti iniciátora radikálov, čo vytvorí zlúčeniny všeobecného vzorca (1). Vhodné brómujúce činidlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom molekulárny bróm, N-brómsukcínimid a podobne.

N-brómsukcínimid je výhodné brómujúce činidlo. Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom dietyléter, tetrahydrofurán, metylénchlorid, chloroform, acetonitril, benzén, dimetylsulfoxid, tetrachlórmétán a podobne. Tetrachlórmétán je výhodné rozpúšťadlo. Vhodné iniciátory radikálov zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom chlorid fosforečný, molekulárny fosfor, benzoylperoxid, UV žiarenie a podobne. Výhodné iniciátory sú benzoylperoxid a UV žiarenie. Brómujúce činidlo sa všeobecne používa v stechiometrickom množstve. Napríklad 1 ekvivalent vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (K) sa všeobecne používa a je typicky výhodný. Iniciátor sa všeobecne používa v katalytickom množstve. Napríklad približne 0,1 až 1 molárne percento vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (K) sa všeobecne používa. 0,4 molárnych % je typicky výhodných. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote približne 77 °C počas približne 5 hodín.

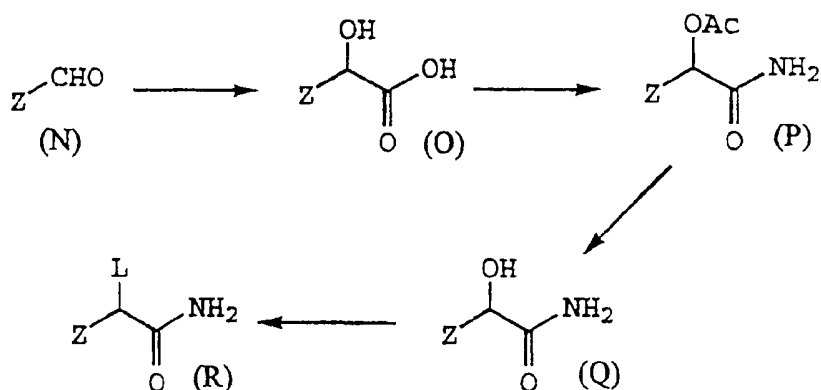
Zlúčeniny všeobecného vzorca (M) sa môžu pripraviť amidáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (1) spôsobmi známymi zo stavu techniky. Napríklad transformácia sa môže vykonávať rozpúšťaním alebo suspendovaním zlúčeniny všeobecného vzorca (1) vo vhodnom rozpúšťadle a potom pridaním nukleofilného zdroja chlóru, čo vytvorí zodpovedajúce chloridy kyseliny, ktoré sa môžu amidovať *in situ* plynným amoniak. Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom alkány, dimetylformamid, nižšie alkoholy, etylacetát, metylénchlorid, tetrahydrofurán, dietyléter, acetonitril, chloroform a podobne. Dimetylformamid, metylénchlorid, hexány a toluén sú výhodné rozpúšťadlá. Vhodné chloračné činidlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom tionylchlorid, chlorid fosforečný, bis(trichlórmetyl) uhličitan, alylchlórmravčan, chlorid fosforitý, trifosgén, oxalylchlorid a podobne. Oxalylchlorid je výhodné chloračné činidlo. Chloračné činidlo sa všeobecne používa v miernom molárnom nadbytku. Používa sa všeobecne napríklad približne 1 až 2 molárny nadbytok vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (1).

Typicky výhodný je 1,6 molárny nadbytok. Amoniak sa všeobecne používa v podstatnom molárnom nadbytku. Napríklad sa plynný čpavok výhodne prebubláva reakčnou zmesou počas približne jednej hodiny, čo

prináša nešpecifikované množstvo amoniaku. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote približne 0 °C v priebehu pridávania chloračného činidla a potom počas približne 3 hodín pri teplote približne 22 °C pred pridaním plynného čpavku v priebehu približne 1 hodiny pri teplote približne 22 °C.

Okrem toho sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca (B), v ktorom L predstavuje O-tosylát, pripraviť spôsobom podľa schémy IV uvedenej nižšie.

Schéma IV



Zlúčeniny všeobecného vzorca (O) sa môžu pripraviť z vhodne substituovaných aldehydov spôsobmi známymi zo stavu techniky. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca (N) sa zmieša s acylovým aniónovým ekvivalentom karboxylátu, ako je trimetylsilylkyanid, čo vytvorí po vykonaní hydrolýzy zlúčeniny všeobecného vzorca (O). Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom nižšie alkoholy, etylacetát, metylénchlorid, acetonitril, chloroform a podobne. Reakcia sa výhodne vykonáva bez dodatočného rozpúšťadla, pokiaľ aldehyd alebo ekvivalent acylového aniónu je kvapalina. Ekvivalent acylového aniónu sa všeobecne používa v stechiometrickom pomere. Napríklad 1 ekvivalent acylového aniónu vzhľadom k benzaldehydu sa všeobecne používa a je typicky výhodný. Reakcia sa

výhodne vykonáva pri teplote približne 25 °C počas približne 72 hodín po pridaní ekvivalentu acylového aniónu a potom pri teplote približne 100 °C počas približne 18 hodín, čo poskytne zlúčeninu všeobecného vzorca (O).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (P) sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca (O) spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky. Acetylácia hydroxykyseliny je opísaná v literatúre, napríklad pozri Greene T. W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1981).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Q) sa môžu pripraviť amidáciou zlúčenín všeobecného vzorca (P) spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky a tu opísanými. Amidácia sa v zásade analogickým spôsobom používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (M) zo zlúčenín všeobecného vzorca (1).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Q) sa môžu pripraviť odobratím acetylovej ochrannej skupiny v zlúčeninách všeobecného vzorca (P) spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky, napríklad pozri Greene, T. W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1981).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (R), ktoré obsahujú alkoholovú skupinu, premenenú na odštiepiteľnú skupinu, sa pripravujú spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky, napríklad pozri Stang a kol., *Synthesis*, str. 85 - 1266 (1982).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (C) sa môžu pripraviť spôsobmi známymi zo stavu techniky a spôsobmi tu opísanými. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca (A) sa skombinuje so zlúčeninou všeobecného vzorca (B), čo vytvorí zlúčeninu všeobecného vzorca (C). Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom toluén, tetrahydrofurán, metylénchlorid, dietyléter, acetonitril a podobne. Dimetylformamid je typické výhodné rozpúšťadlo. Vhodné bázy zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom fluorid cézny, uhličitán cézny, bránené alkylamíny a podobne, do toho počítajúc najmä diizopropyletylamín. Hydrid sodný je typická výhodná báza. Báza sa všeobecne používa v miernom molárnom nadbytku. Používa sa napríklad približne 1 až 1,25 molárny nadbytok vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (A). Typicky výhodný je 1,1 molárny nadbytok. Zlúčenina všeobecného vzorca (B) sa

všeobecne používa v miernom molárnom nadbytku. Všeobecne sa používa napríklad približne 1 až 1,1 molárny nadbytok, vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (A). Typicky výhodný je 1,05 molárny nadbytok. Deprotonizácia sa výhodne vykonáva pri teplote okolia počas približne 1,5 hodiny. Po pridaní zlúčeniny všeobecného vzorca (B) sa reakcia typicky výhodne vykonáva pri teplote okolia počas zhruba 7 dní.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (D) sa môžu pripraviť spôsobmi známymi zo stavu techniky a spôsobmi tu opísanými. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca (C) sa môže cyklizovať rozpustením zlúčeniny všeobecného vzorca (C) vo vhodnom rozpúšťadle a pridaním anhydridu kyseliny trifluóroctovej, čo vytvorí zlúčeniny všeobecného vzorca (D). Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom toluén, dimetylformamid, tetrahydrofurán, dietyléter, acetonitril a podobne. Metylénchlorid je typicky výhodné rozpúšťadlo. Anhydrid kyseliny trifluóroctovej sa všeobecne používa v podstatnom molárnom nadbytku. Používa sa napríklad približne 5 až 20 molárny nadbytok, vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (C). 12,4 molárny nadbytok je typicky výhodný. Reakcia sa typicky výhodne vykonáva pri zhruba teplote spätného toku metylénchloridu (40 °C) počas približne 3 hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (E) sa môžu pripraviť spôsobmi známymi zo stavu techniky a spôsobmi tu opísanými.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (E), v ktorých X predstavuje CHR^1 a R^1 predstavuje CONH_2 , $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, CONR^2R^3 alebo $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca (D) spôsobmi známymi zo stavu techniky rovnako tak ako spôsobmi tu opísanými. Napríklad vhodne substituovaný Horner-Emmonov reagent (pozri Organic Reactions, 1977, zv. 25, str. 73) sa deprotonizuje silnou bázou v aprotickom rozpúšťadle a pridá sa zlúčenina všeobecného vzorca (D), čo vytvorí zlúčeniny všeobecného vzorca (E). Vhodné silné bázy zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom alkyllítium, lítiumdiizopropylamín, lítiumbistrimetylsilylamid a podobne, t-butoxid draselný je výhodná báza. Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom dietyléter, tetrahydrofurán, metylénchlorid, chloroform, dimetylsulfoxid a

podobne. Dimetylformamid a tetrahydrofurán sú výhodné rozpúšťadlá. Horner-Emmonov reagent sa všeobecne používa v inertnom molárnom nadbytku. Bežný je napríklad od približne 1 do 2 molárneho nadbytku vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (D). Typicky výhodný je 1,1 molárny nadbytok. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote približne 0 °C v priebehu pridávania zlúčeniny všeobecného vzorca (A) a potom pri teplote približne 25 °C počas približne 1 hodiny.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (E), v ktorom X predstavuje NOH, sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca (D) spôsobmi známymi zo stavu techniky rovnako tak ako spôsobmi tu opísanými. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (D) sa môžu rozpustiť alebo suspendovať vo vhodnom rozpúšťadle s pridaním hydroxylamínu, čo vytvorí zlúčeniny všeobecného vzorca (E). Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom nižšie alkoholy, etylacetát, metylénchlorid, chloroform a podobne. Metanol alebo pyridín sú výhodné rozpúšťadlá.

Hydroxylamín sa všeobecne používa v podstatnom molárnom nadbytku. Bežný je napríklad od približne 3 do 10 molárneho nadbytku vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (E). Typicky výhodný je 5,0 molárny nadbytok. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote približne 25 °C počas približne 24 hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (E), v ktorom X predstavuje CHR^1 a R^1 predstavuje H alebo CN, sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca (D) spôsobmi známymi zo stavu techniky rovnako tak ako spôsobmi tu opísanými. Napríklad vhodne substituovaný Petersonov olefinačný reagent (pozri Organic Reactions, 1990, zv. 38, str. 1) sa môže rozpustiť vo vhodnom rozpúšťadle a deprotonovať silnou bázou. Zlúčenina všeobecného vzorca (D) sa môže pridať k produktu. Vhodné silné bázy zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom t-butoxid draselný, alkyllítium, lítiumdiizopropylamín, lítiumbistrimetylsilylamid a podobne. N-butyllítium je výhodná báza. Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom dietyléter, metylénchlorid, chloroform, dimetylformamid, dimetylsulfoxid a podobne. Tetrahydrofurán je výhodné

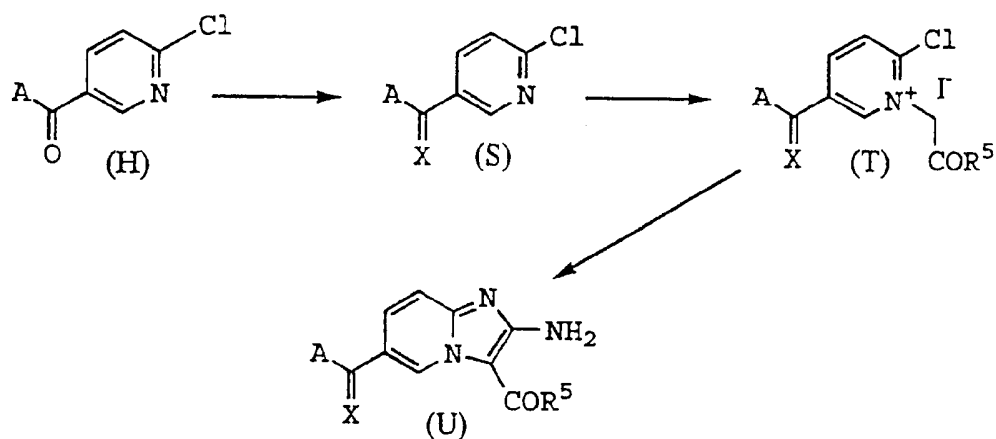
rozpúšťadlo. Petersonov reagent sa všeobecne používa v podstatnom molárnom nadbytku. Bežný je napríklad od približne 3 do 10 molárny nadbytok vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (D). Typicky výhodný je 5,0 molárny nadbytok. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote približne $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas deprotonizácie s Petersonovým reagentom a počas pridávania zlúčeniny všeobecného vzorca (D) a potom pri teplote približne $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas približne 24 hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (E), v ktorom X predstavuje CHR^1 a R^1 je atóm halogénu, sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca (E), v ktorom X predstavuje CH_2 , spôsobmi známymi zo stavu techniky rovnako tak ako spôsobmi tu opísanými. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca (E), v ktorom X predstavuje CH_2 , sa môže rozpustiť vo vhodnom rozpúšťadle a pridá sa vhodné halogenačné činidlo kvôli vytvoreniu produktu. Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom metylénchlorid, tetrahydrofurán, chloroform, acetonitril, kyselinu octovú a podobne. Tetrahydrofurán a tetrachlórmétán sú výhodné rozpúšťadlá. Vhodné halogenačné činidlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom benzénseleninylchlorid/chlorid hlinitý, tionylchlorid, molekulárny bróm, CsSO_4F , NTFh a podobne. Halogenačné činidlo sa používa všeobecne v miernom molárnom nadbytku, napríklad približne 1 až 2 molárny nadbytok, vzhľadom k východiskovému materiálu. Typicky výhodný je 1,1 molárny nadbytok. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote približne $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas pridávania halogenačného činidla a potom pri teplote približne $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ počas približne 1 hodiny.

Odborníkovi je zrejmé, že pomer cis/trans produktov vytvorených v tu opísaných schémach sa môže meniť v širokých medziach, od výhradne cis alebo trans až po rovnaký podiel oboch, v závislosti od východiskových materiálov, ktoré sa používajú a použitých reakčných podmienok.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom A' predstavuje COR^5 , sa môžu pripraviť spôsobom opísaným v schéme V podanej ďalej.

Schéma V



Zlúčeniny všeobecného vzorca (S) sa môžu pripraviť spôsobmi známymi zo stavu techniky a spôsobmi tu opísanými. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (H) sa môžu premeniť na zlúčeniny všeobecného vzorca (S) spôsobom v zásade analogickým spôsobu, ktorý bol opísaný pre premenu zlúčenín všeobecného vzorca (D) na zlúčeniny všeobecného vzorca (E).

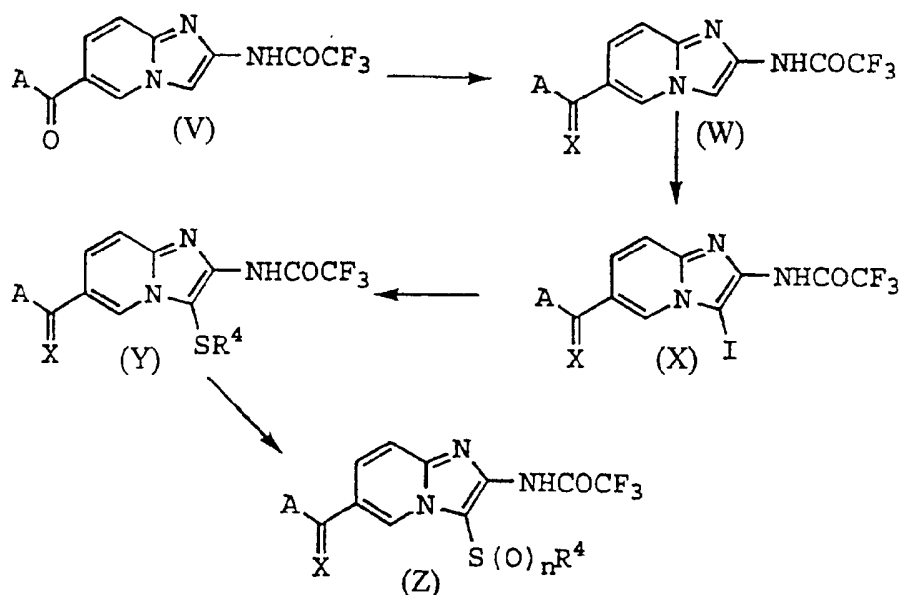
Zlúčeniny všeobecného vzorca (T) sa môžu pripraviť spôsobmi známymi zo stavu techniky a spôsobmi tu opísanými. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca (S) a zlúčenina všeobecného vzorca $\text{BrCH}_2\text{COR}^5$ sa môžu rozpustiť vo vhodnom rozpúšťadle v prítomnosti aniónu jódu, čo vytvorí zlúčeniny všeobecného vzorca (T). Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom toluén, dimetylformamid, metylénchlorid, tetrahydrofurán, dietyléter, acetonitril a podobne. Acetonitril je výhodné rozpúšťadlo. Vhodné zdroje aniónu jódu zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom jodidové soli ako sú jodid sodný, draselný a amónny a podobne. Jodid sodný je výhodným zdrojom aniónu jódu. Všeobecne sa používa v podstatnom molárnom nadbytku zlúčenina všeobecného vzorca $\text{BrCH}_2\text{COR}^5$. Všeobecne sa používa napríklad približne 2 až 10 molárny nadbytok vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (S). 3,7

molárny nadbytok je typicky výhodný. Anión jódu sa všeobecne používa v podstatnom molárnom nadbytku. Napríklad sa používa približne 2 až 10 molárny nadbytok vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (S). 3,8 molárny nadbytok je typicky výhodný. Reakcia sa výhodne vykonáva pri zhruba teplote spätného toku rozpúšťadla počas približne 40 hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (U) sa môžu pripraviť spôsobmi známymi zo stavu techniky a spôsobmi tu opísanými. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca (T), aminonitril a báza sa môžu skombinovať a rozpustiť vo vhodnom rozpúšťadle, čo vytvorí zlúčeniny všeobecného vzorca (U). Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom toluén, dimetylformamid, metylénchlorid, tetrahydrofurán, dietyléter, acetonitril a podobne. Acetonitril je výhodné rozpúšťadlo. Vhodné bázy zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom uhličitany, hydroxidy a podobne. Uhličitan draselný je výhodná báza. Aminonitril sa všeobecne používa v miernom molárnom nadbytku. Všeobecne sa používa napríklad približne 1 až 1,05 molárny nadbytok vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (T). Typicky výhodný je 1,02 molárny nadbytok. Báza sa všeobecne používa v podstatnom molárnom nadbytku. Všeobecne sa používa napríklad približne 2 až 5 molárny nadbytok vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (T). 3,05 molárny nadbytok je typicky výhodný. Reakcia sa typicky výhodne vykonáva pri zhruba teplote spätného toku rozpúšťadla počas približne 14 hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom A' predstavuje $S(O)_nR^5$, sa môžu pripraviť spôsobom podľa schémy VI uvedenej nižšie.

Schéma VI



Zlúčeniny všeobecného vzorca (W) sa môžu pripraviť spôsobmi známymi zo stavu techniky a spôsobmi tu opísanými. Napríklad zlúčeniny všeobecného vzorca (V) sa môžu premeniť na zlúčeniny všeobecného vzorca (W) spôsobom v zásade analogickým ku spôsobu, ktorý bol opísaný na premenu zlúčenín všeobecného vzorca (D) na zlúčeniny všeobecného vzorca (E).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (X) sa môžu pripraviť spôsobmi známymi zo stavu techniky a spôsobmi tu opísanými. Napríklad sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca (W) rozpustiť vo vhodnom rozpúšťadle a môže sa pridať jodičné činidlo kvôli vytvoreniu zlúčeniny všeobecného vzorca (X). Vhodné rozpúšťadlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom toluén, dimetylformamid, metylénchlorid, tetrahydrofurán, dietyléter, acetonitril a podobne. Výhodné rozpúšťadlo je acetonitril. Vhodné jodičné činidlá zahrňujú neobmedzujúcim spôsobom molekulárny jód, N-jódsukcínimid a podobne. N-jódsukcínimid je výhodné jodičné činidlo. Jodičné činidlo sa všeobecne a výhodne používa v stechiometrickom alebo ekvimolárnom množstve vzhľadom k zlúčenine

všeobecného vzorca (W). Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote zhruba 0 °C počas približne 15 minút.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Y) sa môžu pripraviť spôsobmi známymi zo stavu techniky a v ňom opísanými. Napríklad sa môžu vhodne substituované sulfidy nechať reagovať s imidazopyridylovým aniónom alebo ekvivalentom aniónu spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky. Vhodné sulfidy zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom symetrické sulfidy, nesymetrické disulfidy a tiolsulfonáty. Tiolsulfonáty sa môžu pripraviť zo všeobecne komerčne dostupných disulfidov spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky a opísanými v J. Am. Chem. Soc., 1977, 4405.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Y) sa môžu pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca (X) spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky a spôsobmi tu opísanými. Napríklad reakcia výmeny kovu a halogénu so zlúčeninou všeobecného vzorca (X), ktorá je v zásade analogická spôsobu prípravy zlúčenín všeobecného vzorca (H), nasledovaná adíciou vhodne substituovaného sulfidu.

Odborník ľahko pozná, že na rozdiel od prípravy fenylového aniónu, ktorý sa používa na vytvorenie zlúčenín všeobecného vzorca (H), u ktorých neexistujú kyslé protóny, analogické zlúčeniny všeobecného vzorca (X) majú jeden kyslý protón, a preto by sa mali deprotonizovať bázou pred pokusom vykonať reakciu výmeny kovu a halogénu. Vhodné bázy zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom molekulárne lítium, alkyllítium, lítiumamíny ako je lítiumdiizopropylamín, hydrid lítny a podobne. Fenyllítium je výhodná báza, t-butyllítium je výhodný zdroj kovu. Vhodné rozpúšťadlá zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom toluén, dimetylformamid, metylénchlorid, acetonitril, dietyléter, tetrahydrofurán a podobne. Tetrahydrofurán je výhodné rozpúšťadlo. Báza sa všeobecne používa v miernom až podstatnom molárnom nadbytku. Všeobecne sa používa napríklad približne 1,5 až 3 násobný molárny nadbytok vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (X). Typicky výhodný je 2,2 molárny nadbytok.

Kov sa všeobecne používa v miernom až podstatnom molárnom nadbytku. Všeobecne sa používa napríklad približne 1,5 až 3 molárny nadbytok vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (X). Typicky výhodný je 2,5 molárny nadbytok. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote približne -78°C počas približne 3 minút po pridaní bázy, počas približne 10 minút po pridaní zdroja kovu a počas približne 30 minút po pridaní sulfidu.

Alternatívne sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca (Y) pripraviť z ekvivalentu imidazopyridylového aniónu, pripraveného zo zlúčeniny všeobecného vzorca (X) za podmienok podobných Ullmannovým kopulačným podmienkam, pozri *Synthesis*, 9 - 21 (1974) kvôli prehľadu Ullmannovej reakcie. Napríklad zlúčenina všeobecného vzorca (X) sa môže rozpustiť vo vhodnom rozpúšťadle a pridať zdroj medi, nasledovaný vhodne substituovaným sulfidom. Vhodné rozpúšťadlá zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom toluén, dimetylformamid, metylénchlorid, acetonitril, dietyléter, tetrahydrofurán, pyridín a podobne. Pyridín je výhodné rozpúšťadlo. Vhodné zdroje medi zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom molekulárnu meď, oxid meďný a podobne. Medený bronz alebo prášková meď sú výhodné zdroje. Meď sa všeobecne používa v miernom až podstatnom molárnom nadbytku. Všeobecne sa používa napríklad 1,2 až 3 molárny nadbytok vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (X). Typicky výhodný je 1,5 molárny nadbytok. Sulfid sa všeobecne používa v miernom molárnom deficite. Používa sa napríklad približne 50 až 95 molárnych % vzhľadom k zlúčenine všeobecného vzorca (X). Typicky výhodných je 78 molárnych %. Reakcia sa výhodne vykonáva pri teplote približne 100°C počas približne 80 hodín.

Ako ďalšia alternatíva sa môžu zlúčeniny všeobecného vzorca (Y) pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca (X) použitím paládiom katalyzovanej krížovej kopulačnej reakcie medzi zlúčeninou všeobecného vzorca (X) a vhodne substituovaným trimetyl-tio-cínom, t.j. $\text{R}^4\text{S-Sn(alkyl)}_3$, pozri napríklad *Synth. Commun.*, 22, 5, s. 683 (1992).

Zlúčeniny všeobecného vzorca (Z) sa môžu pripraviť oxidáciou zlúčenín všeobecného vzorca (Y) spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky a

spôsobmi tu opísanými. Kvôli všeobecnému prehľadu oxidácie sulfidov na sulfóny pozri *Comprehensive Organic Synthesis*, zv. 7, kap. 6.2, str. 762, Pergamon Press Inc., New York (1991).

Odborníkovi je zrejmé, že môže byť výhodné, i keď nie nutné, odstrániť trifluóracetylovú ochrannú skupinu, ktorá sa nachádza vo vyššie uvedených schémach, a to v rôznych etapách syntézy zlúčenín podľa predloženého vynálezu. Odstránenie tejto ochrannej skupiny sa môže vykonať spôsobmi dobre známymi zo stavu techniky a tu spôsobmi opísanými. Napríklad sa môže trifluóracetylová skupina odstrániť rozpustením zlúčenín všeobecného vzorca (D), (E), (V), (W), (X), (Y) alebo (Z) vo vhodnom rozpúšťadle a potom pridaním bázy, čo vytvorí zodpovedajúce deprotektované produkty. Vhodné bázy zahŕňujú neobmedzujúcim spôsobom hydroxidy, uhličitany, amíny a podobne. Výhodná báza je diizopropyletylamín. Alternatívne sa môže ochranná skupina hydrolyzovať na silikagélovom nosiči, pozri tiež Greene, T. W., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1981).

Všeobecne sú reakcie podľa schém I - VI v zásade skončené po uplynutí približne 15 minút až 72 hodín, ak sú vykonávané v teplotnom rozsahu od približne -78 °C do teploty spätného toku reakčnej zmesi. Odborníkovi je jasné, že rýchlosť reakcie všeobecne narastá s nárastom teploty. Často je výhodné, i keď nie nutné, vykonávať reakcie pomalším spôsobom, aby sa mohol lepšie riadiť počet a množstvo vytváraných vedľajších produktov. Voľba reakčného rozpúšťadla nie je kritická, pokiaľ používané rozpúšťadlo je inertné vzhľadom k prebiehajúcej reakcii a reakčné zložky sú dostatočne rozpustené na to, aby mohla prebehnúť požadovaná reakcia. Len čo je reakcia skončená, medziproduktová zlúčenina sa môže izolovať, ak sa to požaduje, spôsobmi známymi zo stavu techniky. Napríklad sa zlúčenina môže kryštalizovať a potom zhromaždiť filtráciou alebo reakčné rozpúšťadlo sa môže odstrániť extrakciou, odparením alebo usadzovaním. Medziprodukt sa môže ďalej čistiť, ak sa to požaduje, rekryštalizáciou alebo chromatografiou na pevných nosičoch ako sú silikagél alebo oxid hlinitý. Zlúčeniny všeobecného vzorca A - Z sú výhodne izolované pred použitím v následných reakciách.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce Prípravy a Príklady ďalej ilustrujú špecifické vyhotovenia predloženého vynálezu. Je však zrejmé, že tieto príklady sú uvedené iba ako ilustrácie vynálezu a nemyslia sa ako obmedzenie rozsahu predloženého vynálezu akýmkoľvek spôsobom a nemôžu sa ako obmedzenie chápať.

Zlúčeniny používané ako východiskové materiály pri syntéze zlúčenín podľa predloženého vynálezu sú známe zo stavu techniky a ak nie sú komerčne dostupné, môžu sa ľahko pripraviť štandardnými spôsobmi používanými podľa stavu techniky.

Odborník chápe, že pri vykonávaní spôsobov opísaných vyššie môže byť žiaduce vložiť chemické ochranné skupiny do molekúl reakčných zložiek, aby sa zabránilo priebehu sekundárnych reakcií. Napríklad ľubovoľná amínová, alkoholová, alkylamínová alebo karboxy skupina, ktorá sa v reakčnej zložke môže nachádzať, sa môže chrániť použitím štandardných ochranných skupín, ktoré neovplyvňujú nepriaznivým spôsobom schopnosť zvyšku molekuly reagovať požadovaným spôsobom. Rôzne ochranné skupiny potom môžu byť odstránené súčasne alebo postupne použitím spôsobov známych zo stavu techniky.

Formy cis a trans zlúčenín podľa predloženého vynálezu sa môžu separovať použitím stĺpcovej chromatografie, napríklad HPLC s obrátenými fázami. Zlúčeniny sa môžu vymývať z kolóny použitím vhodných pomerov acetonitrilu a vody alebo metanolu a vody.

V nasledujúcich Prípravách a Príkladoch sú výrazy teplota topenia, nukleárne magnetické rezonančné spektrum, elektrónové impaktné hmotové spektrum, hmotové spektrum desorpcie poľa (FD), hmotové spektrum s rýchlym bombardovaním atómov (FAB), hmotové spektrum s vysokým rozlíšením (HR), infračervené spektrum, ultrafialové spektrum, elementárna analýza, vysokovýkonná kvapalinová chromatografia, chromatografia na tenkej vrstve, dusík, voda, etylacetát, etyléter, dichlórmétán, dimetylformamid, chloroform,

metanol, etanol, acetonitril, tetrahydrofurán, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrogenuhličitan sodný, kyselina sírová, kyselina bromovodíková, kyselina chlorovodíková, hydroxid amónny, siričitan sodný, hydrogensiričitan sodný, dusitan sodný, síran sodný, nasýtený chlorid sodný, bromid sodný, chlorid amónny, síran sodný, octan sodný a teplota okolia sa označujú „teplota topenia“, „NMR“, „EIMS“, „MS (FD)“, „MS (FAB)“, „MS (HR)“, „IR“, „UV“, „Analýza“, „HPLC“, a „TLC“, „N₂“, „H₂O“, „EtOAc“, „E₂O“, „CH₂Cl₂“, „DMF“, „CHCl₃“, „MeOH“, „EtOH“, „CH₃CN“, „THF“, „NaOH“, „KOH“, „NaHCO₃“, „H₂SO₄“, „HBr“, „HCl“, „NH₄OH“, „Na₂SO₃“, „NaHSO₃“, „NaNO₂“, „Na₂SO₄“, „soľanka“, „NaBr“, „NH₄Cl“, „MgSO₄“, „NaOAc“, a „RT“. Hodnoty udávané ako MS (FD) zodpovedajú hmotnostným číslam, ak nie je uvedené inak. Okrem toho sú absorpčné maximá uvádzané pre IR spektrum iba tie, ktoré sú v danom prípade zaujímavé a nie všetky pozorované maximá.

NMR spektrá sa získali na prístroji Brüker Corp. 270 MHz alebo na prístroji General Electric QE-300 300 MHz. Chemické posuny sú vyjadrené ako hodnoty delta (delta) (ppm - pokles v častiach na milión proti tetrametylsilánu). MS (FD) spektrum sa meralo na spektrometri Varian - MAT 731 použitím uhlíkových emitorov. EIMS spektrum sa získalo na prístroji CEC 21-110 spoločnosti Consolidated Electrodynamics Corporation. IR spektrum sa získalo na zariadení Perkin - Elmer 281. UV spektrum sa získalo na prístroji Cary 118. TLC sa vykonávala na E. Merck silikagélových doskách. Teploty topenia sú nekorigované.

V súvislosti s NMR spektrom sa používajú nasledujúce skratky: „s“, predstavuje singlet, „d“, predstavuje dublet, „dd“, predstavuje dublet dubletov, „t“, predstavuje triplet, „q“, predstavuje kvartet, „m“, predstavuje multiplet, „dm“, predstavuje dublet multipletov a „br. s.“, „br. d.“, „br. t.“ a „br. m.“ sú široký singlet, dublet, triplet a multiplet. „J“, označuje kopulačnú konštantu v Hertzoch (Hz). Pokiaľ nie je uvedené inak, NMR dáta sa vzťahujú k voľnej báze danej zlúčeniny.

Pokiaľ sú uvedené v Prípravách výrazy „MS“, „Analýza“, „IR“, „UV“, a „NMR“, označujú, že zodpovedajúce hmotnostné spektrum, elementárna

analýza, infračervené spektrum, ultrafialové spektrum a nukleárne magnetické rezonančné spektrum boli v súlade so štruktúrou požadovaného produktu.

Príprava 1

2-chlór-5-benzoylpyridín

Chlorid hlinitý (100 g, 0,730 mol) sa suspendoval v 200 ml benzénu pod atmosférou N_2 . Roztok 6-chlórnikotinoylchloridu (53 g, 0,30 mol) v 100 ml benzénu sa pridal do rýchlo miešanej suspenzie a potom zahrieval na teplotu spätného toku cez noc. Reakčná zmes bola chladená na teplotu okolia, pridal sa 1 l EtOAc a pH sa upravilo na hodnotu 8,5 pomocou 5N NaOH. Hlinité soli precipitovali a odfiltrovali sa. Filtrát sa premýval H_2O , sušil nad Na_2SO_4 a koncentroval za zníženého tlaku. Výsledná hnedá pevná látka sa rekryštalizovala zo zmesi 3 : 2 Et_2O : hexány, čo poskytlo 54,6 g (83 %) produktu vo forme hnedých kryštálov. EA, MS (FD).

Príprava 2

2-chlór-5-(4-fluórbenzoyl)pyridín

Fluórbenzén (150 ml, 1,60 mmol) a 6-chlórnikotinoylchlorid (17,7 g, 100 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 1, čo poskytlo 15,2 g (66,1 %). EA, MS (FD), NMR.

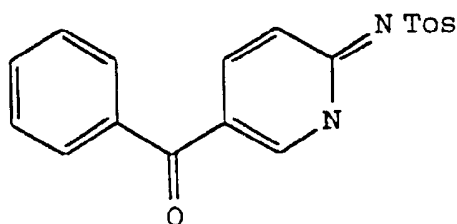
Príprava 3

2-amino-5-benzoylpyridín

2-chlór-5-benzoylpyridín (100 g, 0,460 mol) sa rozpustil v 500 ml 3A EtOH a 400 ml bezvodého amoniaku, vložil do bomby, potom zahrieval na teplotu 145 °C počas 16 hodín. Rozpúšťadlá boli odstránené za zníženého tlaku a zvyšná hnedá pevná látka sa rekryštalizovala z EtOH/ H_2O , čo poskytlo 77,4 g (85 %) produktu vo forme hnedej pevnej látky. EA, MS (FD).

Príprava 4**2-amino-5-(4-fluórbenzoyl)pyridín**

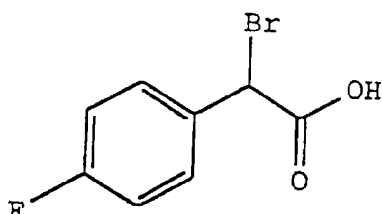
2-chlór-5-(4-fluórbenzoyl)pyridín (59,1 g, 251 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 3, čo poskytlo 35,4 g (65,3 %). EA, MS (FD).

Príprava 5**1,2-dihydro-2-toluénsulfónimido-5-benzoylpyridín**

2-amino-5-benzoylpyridín (77,44 g, 0,390 mol) a p-toluénsulfonylchlorid (82,03 g, 0,43 mol) sa skombinovali v 300 ml pyridínu a zahrievali na 90 °C pod atmosférou N₂ počas 16 hodín. Pyridín sa odstránil za zníženého tlaku a pevné látky sa miešali v 1,5 l H₂O počas 1 hodiny. Pevné látky sa odfiltrovali a rekryštalizovali z EtOAc, čo poskytlo 118,7 g (86 %) produktu vo forme šedobielych kryštálov. EA, MS (FD).

Príprava 6**1,2-dihydro-2-toluénsulfónimido-5-(4-fluórbenzoyl)pyridín**

2-amino-5-(4-fluórbenzoyl)pyridín (35,0 g, 162 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 5, čo poskytlo 47,7 g (79,6 %). MS (FD), NMR.

Príprava 7 α -bróm-(4-fluórfenyl)octová kyselina

4-fluórfenylloctová kyselina (20 g, 0,13 mol), benzoylperoxid (130 mg, 0,540 mmol) a N-brómsukcínimid (23,1 g, 0,130 mol) sa skombinovali v 500 ml tetrachlórmetánu pod atmosférou N_2 a zahrievali na teplotu spätného toku pod UV ožarovaním (GE sunlamp) počas 5 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu okolia a sukcinimid sa odfiltraval. Tetrachlórmetán sa odstránil za zníženého tlaku a zvyšný olej sa rekryštalizoval z hexánov, čo poskytlo 26,2 g (87 g) produktu vo forme svetložltej pevnej látky. EA, MS (FD).

Príprava 8 α -bróm-(4-metoxyfenyl)octová kyselina

4-metoxyfenylloctová kyselina (25,0 g, 150 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 36,6 g (100 %). MS (FD), NMR.

Príprava 9 α -bróm-(naft-2-yl)octová kyselina

(naft-2-yl)octová kyselina (37,2 g, 200 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 34,5 g (65 %). MS (FD), NMR.

Príprava 10

α -bróm-naftyloctová kyselina

Naftyloctová kyselina (37,2 g, 200 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 32,4 g (60,8 %). MS (FD), NMR.

Príprava 11

α -bróm-(2-fluórfenyl)octová kyselina

(2-fluórfenyl)octová kyselina (19,9 g, 129 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 24,0 g (79,9 %).

Príprava 12

α -bróm-(3-fluórfenyl)octová kyselina

(3-fluórfenyl)octová kyselina (20,0 g, 130 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 24,3 g (80,0 %).

Príprava 13

α -bróm-(2,4-difluórfenyl)octová kyselina

2,4-difluórfenyloctová kyselina (21,3 g, 124 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 24,8 g (79,5 %). NMR.

Príprava 14

α -bróm-(3,5-difluórfenyl)octová kyselina

(3,5-difluórfenyl)octová kyselina (20,4 g, 118 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 21,0 g (70,9 %). NMR.

Príprava 15

α -bróm-(2,5-difluórfenyl)octová kyselina

(2,5-difluórfenyl)octová kyselina (20,5 g, 119 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 27,3 g (91,0 %). NMR.

Príprava 16

α -bróm-(3-trifluórmetylfenyl)octová kyselina

(3-trifluórmetylfenyl)octová kyselina (20 g, 90 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 27,7 g (100 %). NMR.

Príprava 17

α -bróm-(4-brómfenyl)octová kyselina

(4-brómfenyl)octová kyselina (25,8 g, 120 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 30,2 g (85,7 %). NMR.

Príprava 18

α -bróm-(2,3,4-trifluórfenyl)octová kyselina

(2,3,4-trifluórfenyl)octová kyselina (9,55 g, 50,3 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 13,5 g (100 %). NMR.

Príprava 19

α -bróm-(3,4-difluórfenyl)octová kyselina

(3,4-difluórfenyl)octová kyselina (15,2 g, 88,2 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 22,2 g (100 %). NMR.

Príprava 20

α -bróm-(3,4-dichlórfenyl)octová kyselina

(3,4-dichlórfenyl)octová kyselina (25,0 g, 122 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 34,6 g (100 %). NMR.

Príprava 21

α -bróm-(2,4,5-trifluórfenyl)octová kyselina

(2,4,5-trifluórfenyl)octová kyselina (9,56 g, 50,3 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 13,6 g (100 %). NMR.

Príprava 22

α -bróm-(2-chlórfenyl)octová kyselina

(2-chlórfenyl)octová kyselina (25,3 g, 148 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 22,8 g (62,0 %). MS (FD), NMR.

Príprava 23

α -bróm-(3-chlórfenyl)octová kyselina

(3-chlórfenyl)octová kyselina (20,9 g, 123 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 30,5 g (104 %). NMR.

Príprava 24

α -bróm-(4-chlórfenyl)octová kyselina

(4-chlórfenyl)octová kyselina (25,0 g, 147 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 21,7 g (60,0 %). NMR.

Príprava 25

α -bróm-(4-trifluórmetyoxyfenyl)octová kyselina

(4-trifluórmetyoxyfenyl)octová kyselina (9,91 g, 45,1 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 13,5 g (100 %). NMR.

Príprava 26

α -bróm-(3-trifluórmetyoxyfenyl)octová kyselina

(3-trifluórmetyoxyfenyl)octová kyselina (9,75 g, 44,3 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 13,3 g (100 %). NMR.

Príprava 27

α -bróm-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)octová kyselina

(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)octová kyselina (9,56 g, 43,1 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 13,0 g (100 %). NMR.

Príprava 28

α -bróm-(2-metoxyfenyl)octová kyselina

(2-metoxyfenyl)octová kyselina (25,0 g, 150 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 26,5 g (72 %). MS (FD), NMR.

Príprava 29

α -bróm-(4-nitrofenyl)octová kyselina

(4-nitrofenyl)octová kyselina (25,5 g, 141 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 7, čo poskytlo 36,6 g (100 %). NMR.

Príprava 30

α -bróm-(3-tienyl)octová kyselina

(tiofén-3-yl)mandľová kyselina (8,60 g, 54,4 mmol) sa rozpustila v 100 ml 30 % HBr v kyseline octovej. Roztok sa miešal počas 18 hodín pri teplote okolia. Číry čierny roztok sa vliat do 2,5 l ľadovej vody a okamžite extrahoval Et₂O (4 x 400 ml). Éter sa sušil nad Na₂SO₄ a spracoval kvôli ofarbeniu uhlím. Et₂O sa odparil a rezíduum sa azeotropovalo pomocou toluénu kvôli odstráneniu zvyšnej kyseliny octovej. Surový pevný produkt sa rekryštalizoval

z hexánov, čo poskytlo 9,07 g (75 %). EA, MS (FD).

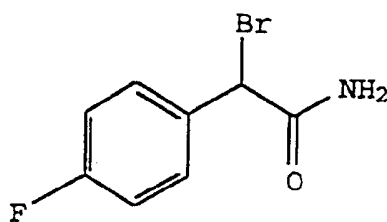
Príprava 31

α -bróm-benzyloctová kyselina

Do roztoku 1-fenylalanínu (55,0 g, 330 mmol) a NaBr (130 g, 1,09 mol) rozpustených v 550 ml 3N H_2SO_4 ochladenej na teplotu 0 °C sa pomaly pridal NaNO_2 (32,0 g, 469 mmol) udržiavajúc teplotu reakčnej zmesi medzi 0 a 5 °C. Miešanie pokračovalo pri teplote asi 0 °C počas 1 hodiny a potom počas 1,5 hodiny pri teplote okolia. Zmes sa extrahovala Et_2O (4 x 300 ml). Et_2O sa premývalo nasýteným roztokom chloridu sodného (2 x 500 ml), sušil nad MgSO_4 a potom odstránil za zníženého tlaku. Rezíduum sa rekryštalizovalo z 50 ml cyklohexánu kvôli získaniu fenylalanínového východiskového materiálu vo forme kryštálov. Pevné látky sa filtrovali a filtrát sa koncentroval za zníženého tlaku, čo poskytlo 64 g surového produktu, ktorý sa mohol používať bez ďalšieho čistenia (84,7 %).

Príprava 32

α -bróm-(4-fluórfenyl)acetamid



α -bróm-(4-fluórfenyl)octová kyselina (26,1 g, 112 mmol) v 175 ml bezvodého CH_2Cl_2 a 3 kvapky DMF sa ochladili v ľadovom kúpeli pod atmosférou N_2 . Oxalylchlorid (25,0 g, 224 mmol) v 25 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa pridal po kvapkách v priebehu 25 minút. Ľadový kúpeľ sa odstránil a reakčná

zmes sa miešala počas 3 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, potom azeotropovalo toluénom (3 x 25 ml). Zvyšný olej sa rozpustil v 300 ml toluénu a 300 ml hexánov a miešal intenzívne mechanickým miešadlom.

Plynný čpavok sa potom prebublával trubicou v hornej časti tohto roztoku počas 1 hodiny. Výsledná pevná látka sa filtrovala a rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku. Pevná látka sa rozpustila v EtOAc/H₂O a premývala 1N HCl, nasýteným NaHCO₃, nasýteným roztokom chloridu sodného, potom sušila nad Na₂SO₄. Na₂SO₄ sa filtroval a EtOAc sa odstránil za zníženého tlaku. Zvyšná pevná látka sa rekryštalizovala z EtOAc/hexány, čo poskytlo 19,6 g (75 %) požadovaného produktu. MS (FD), NMR.

Príprava 33

α -bróm-(4-metoxyfenyl)acetamid

α -bróm-(4-metoxyfenyl)octová kyselina (36,6 g, 150 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 13,5 g (37 %). MS (FD), NMR.

Príprava 34

α -bróm-(naft-2-yl)fenylacetamid

α -bróm-(naft-2-yl)octová kyselina (34,5 g, 130 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 11,5 g (33,5 %). EA, MS (FD).

Príprava 35

α -bróm-naftylacetamid

α -bróm-naftylactová kyselina (32,4 g, 122 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32,

čo poskytlo 14,6 g (46 %). MS (FD), NMR.

Príprava 36

α -bróm-(2-fluórfenyl)acetamid

α -bróm-(2-fluórfenyl)octová kyselina (24,0 g, 103 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 14,0 g (60 %). MS (FD), NMR.

Príprava 37

α -bróm-(3-fluórfenyl)acetamid

α -bróm-(3-fluórfenyl)octová kyselina (24,3 g, 104 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 16,3 g (67,0 %). MS (FD), NMR.

Príprava 38

α -bróm-(2,4-difluórfenyl)acetamid

α -bróm-(2,4-difluórfenyl)octová kyselina (23,3 g, 93,0 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 7,88 g (34,3 %). NMR.

Príprava 39

α -bróm-(3,5-difluórfenyl)acetamid

α -bróm-(3,5-difluórfenyl)octová kyselina (21,0 g, 83,8 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 14,4 g (68,7 %). NMR.

Príprava 40

α -bróm-(2,5-difluórfenyl)acetamid

α -bróm-(2,5-difluórfenyl)octová kyselina (27,3 g, 109 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 18,5 g (68,0 %). MS (FD), NMR.

Príprava 41

α -bróm-(3-trifluórmetylfenyl)acetamid

α -bróm-(3-trifluórmetylfenyl)octová kyselina (27,7 g, 98,0 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 14,2 g (51,4 %). MS (FD), NMR.

Príprava 42

α -bróm-(4-brómfenyl)acetamid

α -bróm-(4-brómfenyl)octová kyselina (30,2 g, 103 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 23,5 g (78,1 %). MS (FD), NMR.

Príprava 43

α -bróm-(2,3,4-trifluórfenyl)acetamid

α -bróm-(2,3,4-trifluórfenyl)octová kyselina (13,5 g, 50,3 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 10,2 g (75,7 %). MS (FD), NMR.

Príprava 44

α -bróm-(3,4-difluórfenyl)acetamid

α -bróm-(3,4-difluórfenyl)octová kyselina (22,2 g, 88,0 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 7,88 g (35,7 %). MS (FD), NMR.

Príprava 45

α -bróm-(3,4-dichlórfenyl)acetamid

α -bróm-(3,4-dichlórfenyl)octová kyselina (34,6 g, 122 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 11,8 g (34,2 %). MS (FD), NMR.

Príprava 46

α -bróm-(2,4,5-trifluórfenyl)acetamid

α -bróm-(2,4,5-trifluórfenyl)octová kyselina (13,6 g, 50,3 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 7,34 g (54,4 %). NMR.

Príprava 47

α -bróm-(2-chlórfenyl)acetamid

α -bróm-(2-chlórfenyl)octová kyselina (22,8 g, 91,7 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 17,5 g (77 %). MS (FD), NMR.

Príprava 48

α -bróm-(3-chlórfenyl)acetamid

α -bróm-(2-chlórfenyl)octová kyselina (30,5 g, 123 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 17,8 g (59 %). MS (FD), NMR.

Príprava 49

α -bróm-(4-chlórfenyl)acetamid

α -bróm-(4-chlórfenyl)octová kyselina (21,7 g, 86,9 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 15,7 g (73 %). MS (FD), NMR.

Príprava 50

α -bróm-(4-trifluórmetoxyfenyl)acetamid

α -bróm-(4-trifluórmetoxyfenyl)octová kyselina (13,5 g, 45,1 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 11,1 g (83 %). MS (FD), NMR.

Príprava 51

α -bróm-(3-trifluórmetoxyfenyl)acetamid

α -bróm-(3-trifluórmetoxyfenyl)octová kyselina (13,3 g, 44,3 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 9,43 g (71 %). MS (FD), NMR.

Príprava 52

α -bróm-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)acetamid

α -bróm-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)octová kyselina (13,0 g, 43,1 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 11,1 g (86 %). MS (FD), NMR.

Príprava 53

α -bróm-fenylacetamid

α -bróm-fenylacetová kyselina (21,5 g, 100 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 16,8 g (78 %). NMR.

Príprava 54

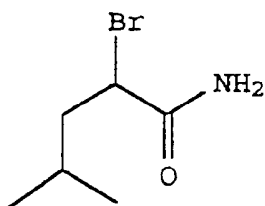
α -bróm-(tiofén-3-yl)acetamid

α -bróm-(tiofén-3-yl)octová kyselina (9,07 g, 41,0 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 6,50 g (72,0 %). MS, NMR.

Príprava 55

α -bróm-(2-metoxyfenyl)acetamid

α -bróm-(2-metoxyfenyl)octová kyselina (26,5 g, 108 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 21,6 g (82,0 %). NMR.

Príprava 56 α -bróm-izobutylacetamid

α -bróm-(4-metyl)pentánová kyselina (35,0 g, 179 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 20,9 g (60,1 %). EA, MS (EI).

Príprava 57 α -bróm-benzylacetamid

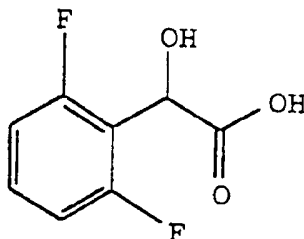
α -bróm-benzylactová kyselina (64,0 g, 279 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 22,5 g (35,4 %). EA, MS (FD).

Príprava 58 α -bróm-(4-nitrofenyl)acetamid

α -bróm-(4-nitrofenyl)octová kyselina (36,6 g, 141 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 32, čo poskytlo 19,3 g (52,9 %). NMR.

Príprava 59

2,6-difluórmándľová kyselina



2,6-difluórbenzaldehyd (25,0 g, 176 mmol) a jodid zinočnatý (5,0 mg, 0,02 mmol) sa vložili do plameňom sušenej 250 ml trojhrdlovej banky pod atmosférou N_2 . Trimetylsilylkyanid (17,45 g, 176,0 mmol) sa pridal po kvapkách v priebehu 20 minút a reakčná zmes sa nechala miešať počas 72 hodín. 9N HCl (200 ml) sa pridal a roztok sa zahrieval na teplotu spätného toku cez noc. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu okolia a extrahovala Et_2O . Et_2O sa extrahoval nasýteným $NaHCO_3$ a potom okyselil na pH 1 pomocou 5N HCl. Kyslý roztok sa extrahoval Et_2O a organická vrstva sa sušila nad Na_2SO_4 . Na_2SO_4 sa filtroval a Et_2O sa odstránil za zníženého tlaku, čo poskytlo bielu pevnú látku, ktorá sa rekryštalizovala z $CHCl_3$, čo poskytlo 23,6 g (71 %) produktu vo forme bielej pevnej látky. NMR, MS, IR, EA.

Príprava 60

2,3,4,5,6-pentafluórmándľová kyselina

2,3,4,5,6-pentafluórbenzaldehyd (49,4 g, 252 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 59, čo poskytlo 52,3 g (86,0 %). EA, MS (FD).

Príprava 61

2-trifluórmetylmandľová kyselina

2-trifluórmetylbenzaldehyd (43,9 g, 252 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 59, čo poskytlo 39,1 g (70,5 %). EA, MS (FD).

Príprava 62

Tiofén-3-ylmandľová kyselina

Tiofén-3-ylkarboxaldehyd (28,3 g, 252 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 59, čo poskytlo 13,4 g (33,8 %). EA, MS (FD).

Príprava 63

2-trifluórmetyl-4-fluórmandľová kyselina

2-trifluórmetyl-4-fluórbenzaldehyd (48,4 g, 252 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 59, čo poskytlo 50,1 g (84 %). EA, MS (FD).

Príprava 64

2-fluór-6-trifluórmetylmandľová kyselina

2-fluór-6-trifluórmetylbenzaldehyd (48,4 g, 252 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 59, čo poskytlo 49,7 g (84 %). EA, MS (FD).

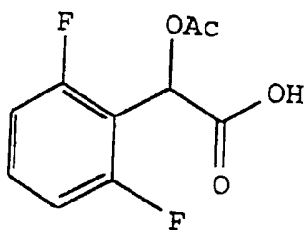
Príprava 65

4-karboxymandľová kyselina

4-kyanobenzaldehyd (33,0 g, 252 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 59, čo poskytlo 27,0 g (54,6 %). MS (FD), NMR.

Príprava 66

α -O-acetyl-(2,6-difluórfenyl)octová kyselina



30 % HBr v octovej kyseline (150 ml) sa pridal do kyseliny 2,6-difluórmandľovej (16,9 g, 89,9 mmol) v 50 ml kyseliny octovej a miešal sa cez noc. Reakčná zmes sa vliala do 1,5 l ľadovej vody a miešala počas 1 hodiny. Vodný roztok sa extrahoval Et₂O a organická vrstva sa sušila nad Na₂SO₄. Na₂SO₄ sa filtroval a Et₂O sa odstránil za zníženého tlaku, čo nechalo bielu pevnú látku, ktorá sa rekryštalizovala zo zmesi Et₂O/hexány, čo poskytlo 18,54 g (90 %) produktu vo forme bielej pevnej látky. EA, MS (FD).

Príprava 67

α -O-acetyl-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)octová kyselina

2,3,4,5,6-pentafluórmandľová kyselina (70,5 g, 291 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 66, čo poskytlo 82,8 g (100 %). EA, MS (FD).

Príprava 68

α -O-acetyl-(2-trifluórmetylfenyl)octová kyselina

2-trifluórmetylmandľová kyselina (19,8 g, 90,0 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 66, čo poskytlo 20,8 g (88,0 %). EA, MS (FD).

Príprava 69

α -O-acetyl-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)octová kyselina

2-trifluórmetyl-4-fluórmandľová kyselina (49,4 g, 208 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 66, čo poskytlo 58,1 g (100 %). EA, MS (FD).

Príprava 70

α -O-acetyl-(2-fluór-6-trifluórmetylfenyl)octová kyselina

2-fluór-6-trifluórmetylmandľová kyselina (48,4 g, 252 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 66, čo poskytlo 50,1 g (84 %). EA, MS (FD).

Príprava 71

α -O-acetyl-(4-trifluórmetylfenyl)octová kyselina

4-trifluórmetylmandľová kyselina (19,8 g, 89,9 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 66, čo poskytlo 20,3 g (86 %). MS (FD), NMR.

Príprava 72

α -O-acetyl-(4-karboxyfenyl)octová kyselina

4-karboxymandľová kyselina (27,0 g, 138 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 66, čo poskytlo 27,5 g (83,9 %). MS (FD), NMR.

Príprava 73

α -O-acetyl-(2,6-difluórfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(2,6-difluórfenyl)octová kyselina (18,5 g, 80,4 mmol) v 200 ml bezvodého CH_2Cl_2 a 3 kvapky DMF sa ochladili v ľadovom kúpeli pod atmosférou N_2 . Oxalylchlorid (50,0 g, 448 mmol) v 50 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa pridal po kvapkách v priebehu 25 minút. Ľadový kúpeľ sa odstránil a reakčná zmes sa nechala za miešania počas 3 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, potom azeotropovalo toluénom (3 x 25 ml). Zvyšný olej sa rozpustil v 100 ml toluénu a 700 ml hexánov a miešal intenzívne mechanickým miešadlom. Plynné čpavok sa potom prebublával trubicou v hornej časti tohto roztoku počas 1 hodiny. Výsledná pevná látka sa filtrovala a rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku. Pevná látka sa rozpustila v EtOAc/ H_2O a organická vrstva sa premývala 1N HCl, nasýteným NaHCO_3 , nasýteným roztokom chloridu sodného, potom sušila nad Na_2SO_4 . Na_2SO_4 sa filtroval a EtOAc odstránil za zníženého tlaku. Zvyšná pevná látka sa rekryštalizovala zo zmesi EtOAc/hexány, čo poskytlo 16,7 g (90 %) požadovaného produktu.

Príprava 74

α -O-acetyl-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)octová kyselina (106 g, 373 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 73, čo poskytlo 94,0 g (89 %). EA, MS (FD).

Príprava 75

α -O-acetyl-(2-trifluórmetylfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(2-trifluórmetylfenyl)octová kyselina (20,8 g, 79,4 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 73, čo poskytlo 18,8 g (90,7 %). EA, MS (FD).

Príprava 76

α -O-acetyl-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)octová kyselina (58,1 g, 208 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 73, čo poskytlo 52,4 g (90,0 %). EA, MS (FD).

Príprava 77

α -O-acetyl-(2-fluór-6-trifluórmetylfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)octová kyselina (53,4 g, 191 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 73, čo poskytlo 47,9 g (90 %). EA, MS (FD).

Príprava 78

α -O-acetyl-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(4-trifluórmetylfenyl)octová kyselina (20,3 g, 77,3 mmol) sa premenila na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 73, čo poskytlo 18,8 g (93 %).

Príprava 79

Metyl-(α -hydroxy-4-karbometoxybenzyl)acetát

α -O-acetyl-(4-karboxyfenyl)octová kyselina (23,2 g, 97,3 mmol) sa suspendovala v 300 ml CH_2Cl_2 a pridali sa 3 kvapky DMF, zatiaľ čo reakčná zmes sa miešala pod atmosférou N_2 v ľadovom kúpeli. Oxalylchlorid (50,0 g, 448 mmol) v 50 ml bezvodého CH_2Cl_2 sa pridal po kvapkách v priebehu 20 minút. Ľadový kúpeľ sa odstránil a reakčná zmes sa miešala pri teplote okolia počas zhruba 5 hodín (kým všetky pevné látky nevstúpili do roztoku). Rozpúšťadlá sa odstránili a rezíduum 200 ml MeOH sa umiestnilo do prídavného lievika a miešalo cez noc. Rozpúšťadlá sa potom odstránili a rezíduum vybralo v EtOAc. EtOAc sa premýval NaHCO_3 (3 x 100 ml), nasýteným roztokom chloridu sodného a potom sušil nad Na_2SO_4 . EtOAc sa odstránil za zníženého tlaku kvôli získaniu 22 g oleja (100 %). EA, MS (FD).

Príprava 80

α -hydroxy-(2,6-difluórfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(2,6-difluórfenyl)acetamid (16,7 g, 73,0 mmol) sa rozpustil v 125 ml metanolu a 35 ml diizopropyletylamínu a potom zahrieval na teplotu spätného toku počas 3 hodín. Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku a zvyšná pevná látka sa rekryštalizovala zo zmesi EtOAc/hexány, čo poskytlo 11,42 g (84 %) produktu vo forme bielej pevnej látky. EA, MS (FD).

Príprava 81

α -hydroxy-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)acetamid (83,0 g, 293 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 80, čo poskytlo 66,6 g (94 %). EA, MS (FD).

Príprava 82

α -hydroxy-(2-trifluórmetylfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(2-trifluórmetylfenyl)acetamid (18,4 g, 70,6 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 80, čo poskytlo 14,3 g (92,4 %). MS (FD), NMR.

Príprava 83

α -hydroxy-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)acetamid (50,4 g, 181 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 80, čo poskytlo 40,9 g (95 %). EA, MS (FD).

Príprava 84

α -hydroxy-(2-fluór-6-trifluórmetylfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(2-fluórmetyl-6-trifluórmetylfenyl)acetamid (44,6 g, 150 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 80, čo poskytlo 32,1 g (85 %). EA, MS (FD).

Príprava 85

α -hydroxy-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid

α -O-acetyl-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid (18,8 g, 65,3 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 80, čo poskytlo 13,8 g (96,1 %). EA, MS (FD).

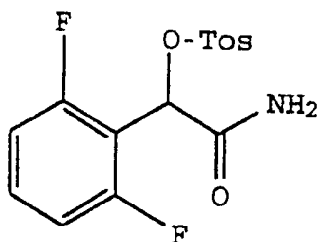
Príprava 86

α -hydroxy-(4-karbometoxyfenyl)acetamid

Čerstvo pripravený amoniak v metanole (300 ml) sa pridal do metyl-(α -hydroxy-4-karbometoxybenzyl)acetátu (21,8 g, 97,3 mmol) a miešal cez noc. Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku a rezíduum sa rekryštalizovalo z CH_2Cl_2 kvôli získaniu 17,5 g produktu (85,7 %). EA, MS (FD).

Príprava 87

α -O-toluénsulfonylimido-(2,6-difluórfenyl)acetamid



α -hydroxy-(2,6-difluórfenyl)acetamid (9,80 g, 52,4 mmol), 4-dimetylaminopyridín (500 mg, 4,10 mmol) a diizopropyletylamín (10,04 ml, 57,6 mmol) sa skombinovali v 300 ml bezvodého CH_2Cl_2 pod atmosférou N_2 . Pridal sa p-toluénsulfonylchlorid (11,0 g, 57,6 mmol) a reakčná zmes sa miešala cez noc. Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku a zvyšné pevné látky sa rozpustili v EtOAc. EtOAc sa premýval 1N HCl, nasýteným NaHCO_3 , nasýteným roztokom chloridu sodného, potom sušil nad Na_2SO_4 . Na_2SO_4 sa odfiltroval a EtOAc sa odstránil za zníženého tlaku, čo nechalo bielu pevnú látku. Pevné látky sa rekryštalizovali zo zmesi EtOAc/hexány, čo poskytlo 15,8 g (88 %) požadovaného produktu vo forme bieleho prášku. EA, MS (FD).

Príprava 88

α -O-toluénsulfonylimido-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)acetamid

α -hydroxy-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)acetamid (12,1 g, 50,0 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 87, čo poskytlo 18,3 g (92 %). EA, MS (FD).

Príprava 89

α -O-toluénsulfonylimido-(2-trifluórmetylfenyl)acetamid

α -hydroxy-(2-trifluórmetylfenyl)acetamid (14,3 g, 65,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 87, čo poskytlo 21,0 g (86 %). EA, MS (FD).

Príprava 90

α -O-toluénsulfonylimido-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)acetamid

α -hydroxy-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)acetamid (11,9 g, 50,0 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 87, čo poskytlo 17,0 g (87 %). EA, MS (FD).

Príprava 91

α -O-toluénsulfonylimido-(2-fluór-6-trifluórmetylfenyl)acetamid

α -hydroxy-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)acetamid (11,9 g, 50,0 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 87, čo poskytlo 17,8 g (91 %). EA, MS (FD).

Príprava 92

α -O-toluénsulfonylimido-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid

α -hydroxy-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid (9,35 g, 42,7 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 87, čo poskytlo 12,7 g (80 %). EA, MS (FD).

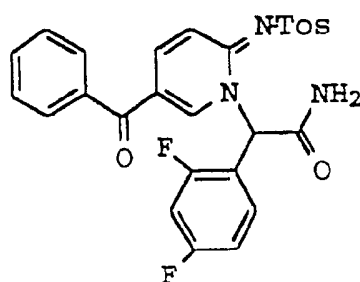
Príprava 93

α -O-toluénsulfonylimido-(4-karbometoxyfenyl)acetamid

α -hydroxy-(4-karbometoxyfenyl)acetamid (10,5 g, 50,0 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 87, čo poskytlo 14,6 g (80,2 %). EA, MS (FD).

Príprava 94

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,4-difluórfenyl]karbamoyl-metyl)pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) sa rozpustil v 75 ml DMF a miešal v plameňom sušenej banke pod atmosférou N_2 . Pridal sa hydrid sodný (1,32 g, 33,0 mmol) a roztok sa miešal počas 1,5 hodiny. α -bróm-(2,4-difluórfenyl)acetamid (7,88 g, 31,5 mmol) sa potom pridal a roztok sa nechal za miešania pri teplote okolia počas 7 dní. Reakčná zmes sa spracovala vliatím roztoku do 2,5 l H_2O a miešaním počas 1 hodiny. Výsledný

precipitát sa zhromaždil filtráciou. Filtračný koláč sa rekryštalizoval zo zmesi EtOAc/hexán, čo poskytlo 13,2 g (84 %). EA, MS (FD).

Príprava 95

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-fluórfenyl]karbamoylmetyl)-pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (27,1 g, 77,0 mmol) a α -bróm-(4-fluórfenyl)acetamid (19,6 g, 84,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 35,0 g (90,4 %). EA, MS (FD).

Príprava 96

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-metoxifyenyl]karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(4-metoxifyenyl)acetamid (8,05 g, 33,0 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, s tou výnimkou, že sa použil fluorid cézny namiesto hydridu sodného a pridal sa jodid sodný (4,50 g, 30,0 mmol), čo poskytlo 6,32 g (41,0 %). EA, MS (FD).

Príprava 97

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[naft-2-yl]karbamoylmetyl)-pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (18,5 g, 52,7 mmol) a α -bróm-(naft-2-yl)acetamid (14,6 g, 55,3 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 15,0 g (53,3 %). EA, MS (FD).

Príprava 98

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-naftylkarbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (14,6 g, 41,5 mmol) a α -bróm-(naft-1-yl)acetamid (11,5 g, 43,6 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 14,3 g (64 %). EA, MS (FD).

Príprava 99

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-fluórfenyl]karbamoylmetyl)-pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (12,3 g, 35,1 mmol) a α -bróm-(2-fluórfenyl)acetamid (8,54 g, 36,8 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 16,5 g (93,6 %). EA, MS (FD).

Príprava 100

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3-fluórfenyl]karbamoylmetyl)-pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (23,6 g, 66,9 mmol) a α -bróm-(3-fluórfenyl)acetamid (16,3 g, 70,3 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 29,8 g (88,5 %). EA, MS (FD).

Príprava 101

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3,5-difluórfenyl]karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(3,5-difluórfenyl)acetamid (7,88 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 14,2 g (91,0 %). EA, MS (FD).

Príprava 102

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,5-difluórfenyl]karbamoyl-metyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(2,5-difluórfenyl)acetamid (7,88 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 15,3 g (98 %). EA, MS (FD).

Príprava 103

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3-trifluórmetylfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(3-trifluórmetylfenyl)acetamid (8,88 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 12,7 g (76 %). EA, MS (FD).

Príprava 104

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-brómfenyl]karbamoyl-metyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(4-brómfenyl)acetamid (9,23 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 13,7 g (81 %). EA, MS (FD).

Príprava 105

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,3,4-trifluórfenyl]karbamoyl-metyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(2,3,4-trifluórfenyl)acetamid (8,44 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 11,3 g (70 %).

Príprava 106

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3,4-difluórfenyl]karbamoyl-metyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(3,4-difluórfenyl)acetamid (7,88 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 9,53 g (61 %). EA, MS (FD).

Príprava 107

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3,4-dichlórfenyl]karbamoyl-metyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(3,4-dichlórfenyl)acetamid (9,00 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 13,8 g (83 %). EA, MS (FD).

Príprava 108

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,4,5-trifluórfenyl]karbamoyl-metyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (9,18 g, 26,1 mmol) a α -bróm-(2,4,5-trifluórfenyl)acetamid (7,34 g, 27,4 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 11,6 g (83 %). MS (FAB), NMR.

Príprava 109

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-chlórfenyl]karbamoyl-metyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-2-chlórfenylacetamid (7,83 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 10,4 g (69 %). EA, MS (FD).

Príprava 110

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3-chlórfenyl]karbamoyl-metyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(3-chlórfenyl)acetamid (7,83 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 13,4 g (77 %). EA, MS (FD).

Príprava 111

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-chlórfenyl]karbamoyl-metyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(4-chlórfenyl)acetamid (7,81 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt

z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 13,8 g (88 %). EA, MS (FD).

Príprava 112

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-trifluórmetoxyfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(4-trifluórmetoxyfenyl)acetamid (9,83 g, 33,0 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, s tou výnimkou, že sa použil fluorid cézny namiesto hydridu sodného, čo poskytlo 13,2 g (77 %). EA, MS (FD).

Príprava 113

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3-trifluórmetoxyfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(3-trifluórmetoxyfenyl)acetamid (9,43 g, 31,6 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 12,5 g (73 %). EA, MS (FD).

Príprava 114

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-fluór-4-trifluórmetylfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (7,04 g, 20,0 mmol) a α -bróm-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)acetamid (6,50 g, 21,7 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 10,1 g (88 %). EA, MS (FD).

Príprava 115

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-fenylkarbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -brómfenylacetamid (6,74 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, s tou výnimkou, že sa použil fluorid cézny namiesto hydridu sodného, čo poskytlo 13,3 g (91 %). EA, MS (FD).

Príprava 116

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-trifluórmetylfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,0 g, 28,5 mmol) a α -O-toluénsulfonylimido-(4-trifluórmetylfenyl)acetamid (11,1 g, 29,9 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 13,9 g (88 %). EA, MS (FD).

Príprava 117

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-fluór-6-trifluórmetylfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -O-toluénsulfonylimido-(2-trifluórmetyl-6-fluórfenyl)acetamid (12,9 g, 33,0 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, s tou výnimkou, že sa použil diizopropyletylamín namiesto hydridu sodného a reakcia sa vykonávala pri teplote v rozmedzí medzi 90 a 100 °C, čo poskytlo 2,90 g (16,9 %). MS (FD), NMR.

Príprava 118

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,3,4,5,6-pentafluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (5,28 g, 15,0 mmol) a α -O-toluénsulfonylimido-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)acetamid (5,93 g, 15,0 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, s tou výnimkou, že sa použil uhličitán cézny namiesto hydridu sodného a reakcia sa vykonávala pri teplote 60 °C, čo poskytlo 5,07 g (59 %). EA, MS (FD).

Príprava 119

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,6-difluórfenyl]karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -O-toluénsulfonylimido-(2,6-difluórfenyl)acetamid (10,7 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, s tou výnimkou, že sa reakcia vykonávala pri teplote 60 °C, čo poskytlo 7,44 g (48 %). EA, MS (FD).

Príprava 120

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-trifluórmetylfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -O-toluénsulfonylimido-(2-trifluórmetylfenyl)acetamid (11,8 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, s tou výnimkou, že reakcia sa vykonávala pri teplote 70 °C, čo poskytlo 7,37 g (44,4 %). EA, MS (FD).

Príprava 121

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[tiofén-3-yl]karbamoylmetyl)-pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (9,90 g, 28,1 mmol) a α -O-toluénsulfonylimido-(tiofén-3-yl)acetamid (6,50 g, 29,6 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 11,3 g (81,7 %). EA, MS (FD).

Príprava 122

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -O-toluénsulfonylimido-(2-trifluórmetyl-6-fluórfenyl)acetamid (12,9 g, 33,0 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, s tou výnimkou, že sa použil diizopropyletylamín namiesto hydridu sodného a reakcia sa vykonávala pri teplote v rozmedzí medzi 50 a 60 °C, čo poskytlo 14,5 g (84 %). EA, MS (FD).

Príprava 123

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-benzylkarbamoylmetyl)-pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -brómbenzylacetamid (7,52 g, 33,0 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 802 mg (5,36 %). MS (FD), NMR.

Príprava 124

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-izobutylkarbamoylmetyl)-pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (7,04 g, 20,0 mmol) a α -brómizobutylacetamid (8,54 g, 44,0 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, s tou výnimkou, že sa použil uhličitan cézny namiesto hydridu sodného, čo poskytlo 3,35 g (36,0 %). EA, MS (FD).

Príprava 125

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-metoxifynyl]karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -O-toluénsulfonylimido-(2-metoxifynyl)acetamid (7,69 g, 31,5 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 10,4 g (68 %). EA, MS (FD).

Príprava 126

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-karbometoxifynyl]karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (12,0 g, 34,2 mmol) a α -O-toluénsulfonylimido-(4-karbometoxifynyl)acetamid (13,0 g, 35,9 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 15,5 g (83 %). EA, MS (FD).

Príprava 127

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-nitrofenyl]karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (10,6 g, 30,0 mmol) a α -bróm-(4-nitrofenyl)acetamid (8,55 g, 33,0 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 15,3 g (96,2 %). MS (FD), NMR.

Príprava 128

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-(4-fluórbenzoyl)-N-(1-[4-fluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-(4-fluórbenzoyl)pyridín (7,40 g, 20,0 mmol) a α -bróm-(4-fluórfenyl)acetamid (5,10 g, 22,0 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, čo poskytlo 9,15 g (88 %). EA, MS (FD).

Príprava 129

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-(4-fluórbenzoyl)-N-(1-[2-fluór-4-trifluórmetylfenyl]karbamoylmetyl)pyridín

1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoylpyridín (7,40 g, 20,0 mmol) a α -bróm-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)acetamid (8,60 g, 22,0 mmol) sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 94, s tou výnimkou, že sa použil diizopropyletylamín namiesto hydridu sodného, čo poskytlo 8,95 g (76 %). EA, MS (FD).

Príprava 130

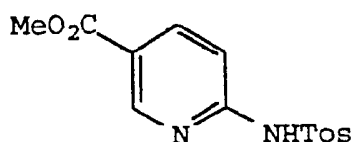
2-amino-5-karbometoxypyridín

6-aminonikotínová kyselina (50,0 g, 0,362 mol) sa rozpustila v 3,5 l MeOH pod atmosférou N_2 a ochladila na 0 °C. Plynný chlorovodík sa prebublával roztokom počas 45 minút, pričom teplota roztoku sa udržiavala medzi 0 - 15 °C. Reakčná zmes sa potom zahrievala na teplotu 65 °C počas 4

hodín. MeOH sa odstránil za zníženého tlaku a rezíduum sa vybralo v 400 ml H₂O. pH sa upravilo na hodnotu zhruba 6,3 nasýteným NaHCO₃ kvôli získaniu precipitátu. Precipitát sa filtroval a premýval H₂O. Filtračný koláč sa sušil za zníženého tlaku pri teplote 80 °C kvôli získaniu 48,9 g produktu (88,7 %). EA, MS (FD).

Príprava 131

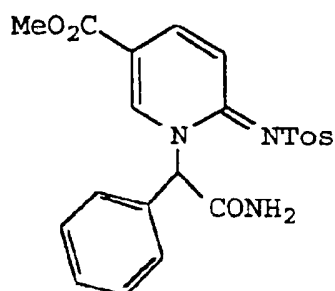
2-toluénsulfonylimido-5-karbometoxypyridín



2-amino-5-karbometoxypyridín (48,9 g, 0,321 mol) sa rozpustil v 400 ml pyridínu pod atmosférou N₂. Pridala sa kyselina p-toluénsulfónová (73,5 g, 0,386 mol) a roztok sa zahrieval na teplotu zhruba 77,5 °C počas 16 hodín. Objem sa znížil na 3/4 za zníženého tlaku a pridalo sa 3,5 l H₂O. Výsledný precipitát sa filtroval, premýval H₂O a sušil na vzduchu kvôli získaniu 78,4 g produktu (79,7 %). MS (FD), NMR.

Príprava 132

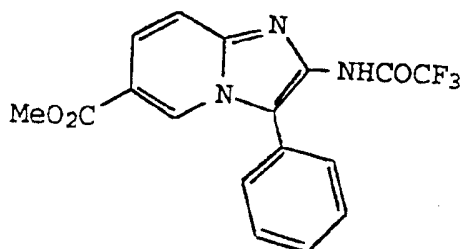
1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-karbometoxy-(1-fenylkarbamoylmetyl)-pyridín



2-toluénsulfonylimido-5-metoxycarbonylpyridín (73,4 g, 0,240 mol) sa suspendoval v 465 ml DMF pod atmosférou N_2 . Hydrid sodný (60 %, 10,1 g, 0,253 mol) sa pridal v dvoch častiach. Keď všetky reaktanty vstúpili do roztoku (okolo 45 minút), pridal sa α -brómfenylacetamid (53,8 g, 0,252 mol) a roztok sa nechal miešať počas 64 hodín. Objem sa znížil na 2/3 za zníženého tlaku a zmes sa vliala do 3 l H_2O a zmes sa miešala počas 2 hodín. Precipitát sa filtroval a premýval H_2O . Filtračný koláč sa sušil za zníženého tlaku pri teplote 60 °C kvôli získaniu 103,4 g produktu (98,2 %). MS (FD), NMR.

Príprava 133

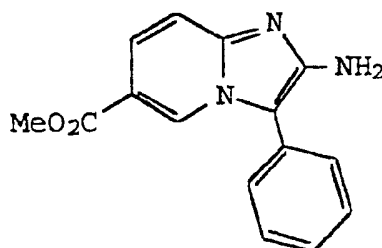
2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-(karbometoxy)imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-karbometoxy-N-(1-fenylkarbamoylmetyl)pyridín (103,3 g, 0,235 mol), anhydrid kyseliny trifluóroctovej (286 ml, 2,03 mol) a 573 ml CH_2Cl_2 sa skombinovalo pod atmosférou N_2 a zahrievalo na teplotu spätného toku. Roztok sa zahrieval na teplotu spätného toku počas 6 hodín pred koncentrovaním za zníženého tlaku. Rezíduum sa rozpustilo v 1,5 l CH_2Cl_2 a premývalo nasýteným $NaHCO_3$ (3 x 500 ml), nasýteným roztokom chloridu sodného (2 x 500 ml), sušilo nad Na_2SO_4 a filtrovalo. Matečná tekutina sa koncentrovala za zníženého tlaku, rezíduum sa vybralo v 250 ml horúceho EtOAc a produkt sa precipitoval so 700 ml hexánov. Precipitujúca zmes sa uložila do chladničky na dobu 18 hodín, potom filtrovala, premývala hexánom a sušila za zníženého tlaku pri teplote 40 °C kvôli získaniu 75,3 g produktu (kvantitatívny výťažok). NMR.

Príprava 134

2-amino-3-fenyl-6-(karbometoxy)imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-(karbometoxy)imidazo[1,2-a]pyridín (136 g, 0,440 mol) sa rozpustil v 845 ml MeOH. Pridal sa diizopropyletylamín (280 ml, 1,61 mol) v priebehu 15 minút. Reakčná zmes sa pomaly zahrievala na teplotu spätného toku a miešala počas 68 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu 0 °C a precipitát sa filtroval. Filtračný koláč sa premýval studeným MeOH a sušil na vzduchu kvôli získaniu 84,0 g produktu (71,4 %). EA, MS (FD).

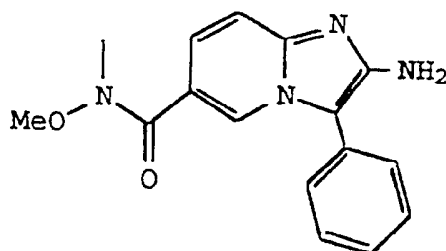
Príprava 135

2-amino-3-fenyl-6-(karboxy)imidazo[1,2-a]pyridín

2-amino-3-fenyl-6-(karbometoxy)imidazo[1,2-a]pyridín (83,9 g, 0,314 mol), monohydrát hydroxidu lítneho (65,9 g, 1,57 mol), 1113 ml THF a 371 ml H₂O sa skombinovalo a miešalo počas 18 hodín pri teplote okolia. Reakčná zmes sa koncentrovala za zníženého tlaku a rezíduum sa vybralo v 5 l H₂O. pH sa upravilo na hodnotu 5 pomocou 5N HCl. Výsledný precipitát sa filtroval a sušil na vzduchu počas 72 hodín kvôli získaniu 80,5 g produktu (kvantitatívny výťažok). NMR, MS (FD).

Príprava 136

2-amino-3-fenyl-6-(N-metyl-N-metoxycarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-fenyl-6-(karboxy)imidazo[1,2-a]pyridín (80,4 g, 0,317 mol) a hydrochlorid N,O-dimetylhydroxylamínu (92,8 g, 0,951 mol) sa rozpustili v 500 ml DMF pod atmosférou N_2 . Pridal sa diizopropyletylamín (123 g, 0,951 mol) a zmes sa miešala počas 30 minút pri teplote okolia. Pridal sa hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu (122 g, 0,634 mol) a nechal sa za miešania počas 19 hodín pri teplote okolia. DMF sa odstránil za zníženého tlaku a rezíduum sa vlialo do 4 l H_2O . Vodná vrstva sa extrahovala CH_2Cl_2 (3 x 500 ml) a organické extrakty sa premývali nasýteným roztokom chloridu sodného, sušili nad Na_2SO_4 , filtrovali a koncentrovali za zníženého tlaku. Rezíduum sa vybralo v 400 ml EtOAc a miešalo počas 1 hodiny pri teplote okolia kvôli vytvoreniu precipitátu. Precipitát sa filtroval a premýval studeným EtOAc. Filtračný koláč sa sušil za zníženého tlaku pri teplote $40\text{ }^{\circ}C$, čo poskytlo 55,5 g produktu (59,2 %). MS (FD), NMR.

Príprava 137

2-jódpyridín

Zmes 2-brómpyridínu (48,0 g, 303 mmol) a 240 ml 47 % roztoku kyseliny jodovodíkovej sa zahrievala na teplotu spätného toku počas 8 hodín a potom miešala pri teplote okolia počas 3,5 dní. Reakčná zmes sa vliala do vodného

NaOH (240 ml 40 % NaOH a 250 g ľadu). Zmes sa extrahovala Et₂O (3 x 200 ml) a éter sa premýval 100 ml nasýteného roztoku chloridu sodného, sušil nad Na₂SO₄, filtroval a koncentroval za zníženého tlaku. Rezíduum sa dvakrát destilovalo za zníženého tlaku zhromažďujúc frakcie pri teplotách 83 a 88 °C, čo poskytlo 18,6 g produktu (30 %). EA, MS (FD).

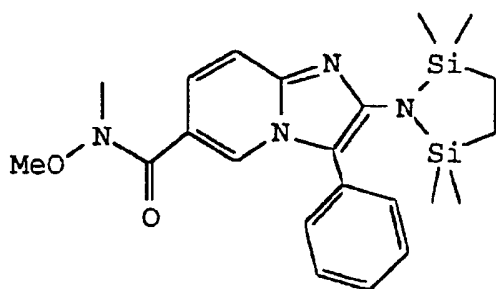
Príprava 138

4-jódpyridín

4-brómpyridínhydrochlorid (50,0 g, 257 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 137, čo poskytlo 32,9 g (62,4 %). MS (FD), NMR.

Príprava 139

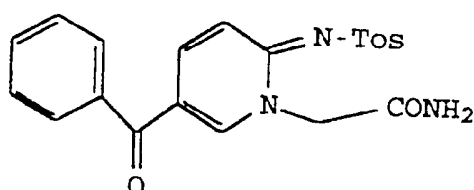
N-(3-fenyl-6-[N-metyl-N-karbamoyl]imidazo[1,2-a]pyridín-2-yl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentán



2-amino-3-fenyl-6-(N-metyl-N-metoxycarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridín (0,592 g, 2,00 mmol) sa suspendoval v 20 ml xylénu. Pridali sa 1,1'-etylén-bis(N,N,1,1-tetrametylsilánamín) (1,227 g, 5,28 mmol) a jodid zinočnatý (10 mg, 0,031 mmol) a zmes sa zahrievala na teplotu spätného toku počas 4 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a surový produkt sa použil v následných reakciách bez ďalšieho čistenia.

Príprava 140

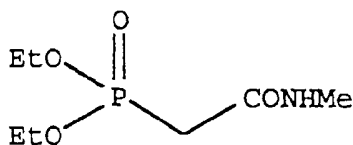
1-karbamoylmetyl-1,2-dihydro-2-toluénsulfónimido-6-benzoylpyridín



Do miešanej suspenzie 1,2-dihydro-2-toluénsulfónimido-5-benzoylpyridínu (11,65 g, 32,10 mmol) v 100 ml bezvodého DMF sa pridal diizopropyletylamín (6,34 ml, 34,2 mmol). Po uplynutí 15 minút sa roztok stal čírym. Potom sa pridal jódacetamid (6,749, 34,2 mmol). Zmes sa miešala počas 24 hodín a potom vliala do H₂O (2 l) a miešala počas ďalšej hodiny. Pevné látky sa zhromaždili a sušili na vzduchu, čo poskytlo 13,15 g (97 %) bielej pevnej látky. EIMS, NMR.

Príprava 141

Dietyl-(N-metylkarbamoylmetyl)fosfonát



Roztok 4,12 ml 40 % metylamínu (vodný, 47 mmol) v 8,3 ml MeOH sa ochladil na teplotu -78 °C. Po kvapkách sa pridal trietylfosfonoacetát (8,85 ml, 44,2 mmol) v priebehu 10 minút. Reakčná zmes sa nechala zahriať na teplotu

okolia a potom sa miešala pri tejto teplote počas 29 hodín (TLC : MeOH/CH₂Cl₂ : 1/9). Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku pri teplote 35 °C a výsledná bezfarebná kvapalina sa čistila destiláciou (0,5 mmHg/130 °C) (87 %). NMR.

Príprava 142

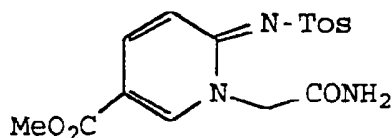
Izopropyl izopropantiolsulfonát

iPr-S(O)₂-S-(iPr)

Do roztoku diizopropylpropantiolsulfonátu (10,0 g, 66,5 mmol) v 55 ml kyseliny octovej sa pridal po kvapkách 33 % peroxid vodíka (14,4 g, 140 mol) v priebehu 30 minútovej periódy pri teplote 0 °C. Po uplynutí miešania počas 24 hodín pri teplote okolia sa rozpúšťadlá odparili do sucha a surový olej sa čistil stĺpcovou chromatografiou (EtOAc/hexán) kvôli získaniu 8,5 g bezfarebného olejovitého produktu (70 %). ¹H NMR, ¹³C-NMR.

Príprava 143

1-karbamoylmetyl-1,2-dihydro-2-toluénsulfónimido-6-(karbometoxy)pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfónimido-5-metoxycarbonylpyridín (20 g, 65,3 mmol) sa suspendoval v bezvodom DMF (120 ml) a miešal pod argónovou atmosférou. Diizopropyletylamín (125,2 ml, 71,82 mmol) a 2-jódacetamid (13,28 g, 71,82 mmol) sa pridali do reakčnej zmesi a tá sa miešala pri teplote okolia počas 24 hodín. Reakčná zmes sa vliala do H₂O (60 ml) a miešala počas

90 minút. Pevná látka sa zhromaždila filtráciou, premývala H₂O (1 l), Et₂O (200 ml) a sušila za zníženého tlaku kvôli získaniu 21,8 g (91,7 %) požadovaného produktu vo forme bielej pevnej látky. MS (FAB), NMR.

Príprava 144

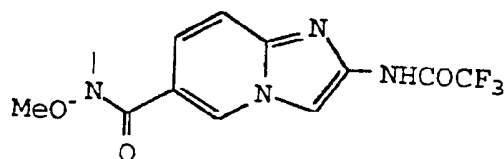
2-trifluóracetamido-6-karbometoxyimidazo[1,2-a]pyridín



Do suspenzie 1-karbamoylmetyl-1,2-dihydro-2-toluénsulfónimido-6-(karbometoxy)pyridínu (5,00 g, 13,8 mmol) v bezvodom CH₂Cl₂ (75 ml), pod argónovou atmosférou sa pridal anhydrid kyseliny trifluóroctovej (60 ml, 425 mmol). Výsledný roztok sa zahrieval na teplotu spätného toku počas 3 hodín. Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku. Rezíduum sa vybralo v EtOAc (150 ml) a suspenzia sa miešala počas 30 minút. Pevné látky sa zhromaždili, vliali do H₂O (50 ml) a miešali počas 30 minút. Pevné látky sa zhromaždili a sušili za zníženého tlaku kvôli získaniu 1,92 g (49 %) produktu vo forme bielej pevnej látky. MS (FAB), NMR.

Príprava 145

2-trifluóracetamido-6-(N-metoxy-N-metylamido)-imidazo[1,2-a]pyridín

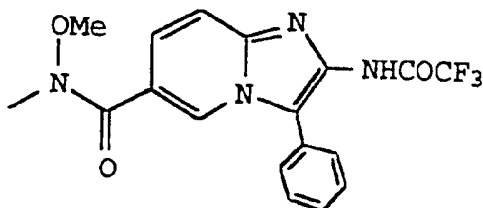


Do chladeného roztoku (-20 °C) 2-trifluóracetamido-6-karbometoxyimidazo[1,2-a]pyridínu (1,50 g, 5,23 mmol) a N,O-dimetylaminohydrochloridu (893 mg, 9,15 mmol) v 30 ml THF sa pridal po kvapkách izopropylchlorid horečnatý (12,0 ml, 24,1 mmol) v priebehu 20 minút. Reakčná zmes sa miešala pri teplote -20 °C počas 1 hodiny. Rozpúšťadlo sa odstránilo a rezíduum sa rozpustilo v EtOAc a premývalo nasýteným NH₄Cl. Skombinované organické extrakty sa sušili (Na₂SO₄) a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku kvôli získaniu 1,23 g bielej pevnej látky (75 %).

HRMS vypočítané pre C²H¹N₄O₃F₃: 316,0783. Nájdené: 316,0782.

Príprava 146

2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-(N-metyl-N-metoxycarbamoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-karbometoxyimidazo[1,2-a]pyridín (12,0 g, 33 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 189, čo poskytlo 8,0 g (68 %). MS (FAB), NMR.

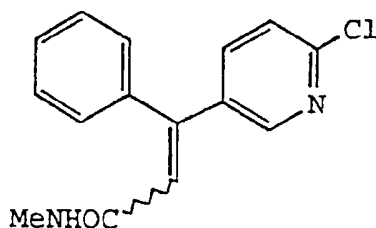
Príprava 147

2-chlór-5-(N-metyl-N-metoxycarbamoyl)pyridín

Do roztoku 2,6-dichlórníkotínu (880 mg, 5 mmol) v 20 ml acetónu sa pridal N-metoxý-N-metylamo hydrochlorid (500 mg, 5,13 mmol) a diizopropyletylamín (1,33 g, 10,2 mol). Reakčná zmes sa miešala počas 10 minút. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a výsledné rezíduum sa čistilo stĺpcovou chromatografiou kvôli získaniu 950 mg produktu vo forme oleja (95 %).

Príprava 148

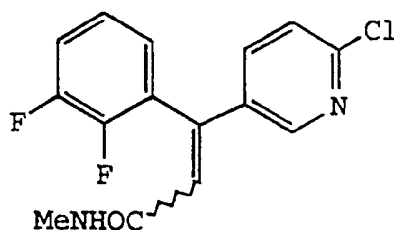
2-chlór-5-(1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny)pyridín



Do roztoku hexametyldisilazidu draselného (9,2 g, 46 mmol) v 25 ml bezvodého DMF pod argónovou atmosférou pri teplote 0 °C sa pridal roztok dietyl-(N-metylkarbamoylmetyl)fosfonátu (4,81 g, 23,0 mmol) v 50 ml bezvodého DMF. Reakčná zmes sa miešala pri teplote 0 °C počas zhruba 2 hodín. Roztok 2-chlór-5-benzoylpyridínu (2,5 g, 11,5 mmol) v 25 ml bezvodého DMF sa pridal kanylou. L'adový kúpeľ sa odstránil a výsledný hnedý roztok sa nechal zahriať na teplotu okolia a miešal sa počas 16 hodín. Reakcia sa zastavila nasýteným NH_4Cl (30 ml) a reakčná zmes sa extrahovala EtOAc. Organické vrstvy sa skombinovali a premývali nasýteným NH_4Cl a potom nasýteným roztokom chloridu sodného. Po sušení nad Na_2SO_4 sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku a výsledné rezíduum sa nechalo prechádzať chromatografickou kolónou (Hex/AcOEt 1 : 1) kvôli získaniu 1,5 g (50 %) zmesi izomérov E : Z v pomere 1 : 1,5. Izoméry sa separovali kryštalizáciou. Z-izomér, IR, NMR a E-izomér, IR, NMR.

Príprava 149**2-chlór-5-(2,3-difluórbenzoyl)pyridín**

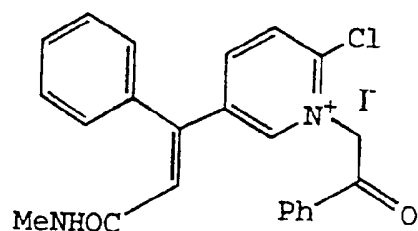
Do roztoku 1-bróm-2,3-difluórbenzénu (0,114 g, 0,746 mmol) v 3 ml bezvodého THF sa pridalo pri teplote -78°C n-butyllítium (1,6 M v hexáne, 0,47 ml, 0,749 mmol). Reakčná zmes sa miešala pri tejto teplote počas 1 hodiny. Roztok 6-chlór-N-metoxy-N-metyl-nikotínamidu (0,13 g, 0,68 mmol) v 5 ml THF sa pridala a reakčná zmes sa nechala zahriať na teplotu okolia a miešala počas 6 hodín. Pridal sa nasýtený NH_4Cl a zmes sa extrahovala CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). Organické vrstvy sa skombinovali, premývali nasýteným roztokom chloridu sodného a sušili nad Na_2SO_4 . Rozpúšťadlá boli odstránené za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo stĺpcovou chromatografiou (Hex/AcOEt 9 : 1) kvôli získaniu 130 mg (77 %) olejovitého produktu. IR, NMR.

Príprava 150**2-chlór-5-(1-(2,3-difluórfenyl)-2-N-metylkarbamoylviny)pyridín**

2-chlór-5-(2,3-difluórbenzoyl)pyridín sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 203 kvôli získaniu zmesi dvoch izomérov. Po kryštalizácii z EtOAc sa Z izomér izoloval s výťažkom 35 % výťažok, IR, NMR, zatiaľ čo E izomér sa získal z filtrátu s výťažkom 17 %, IR, NMR.

Príprava 151

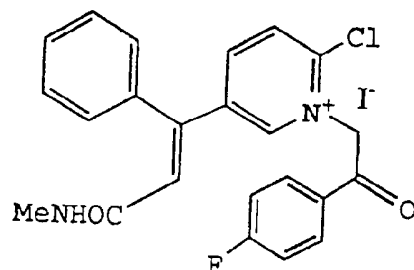
1-(2-oxo-2-fenyletyl)-2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-metylkarbamoylviny]pyridinium jodid



Do zmesi 2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]pyridínu (100 mg, 0,367 mmol) a brómacetofenónu (0,270 g, 1,35 mmol) v 5 ml CH₃CN sa pridal NaI (0,21 g, 1,4 mmol). Reakčná zmes sa zahrievala na teplotu spätného toku počas 40 hodín. CH₃CN sa odstránil za zníženého tlaku a výsledné rezíduum sa rozpustilo v horúcom EtOH (40 - 45 °C). Po rýchlej filtrácii sa filtrát odstránil za zníženého tlaku a výsledná pevná látka sa premývala 100 ml Et₂O a potom studeným EtOAc, čo poskytlo produkt vo forme pevnej látky s výtťažkom 85 %. IR, NMR.

Príprava 152

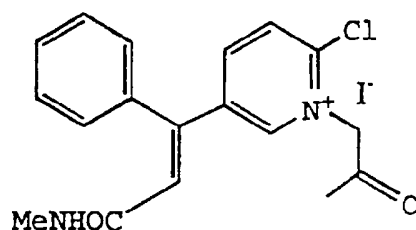
1-[2-oxo-2-(4-fluórfenyl)etyl]-2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-metylkarbamoylviny]-pyridinium jodid



2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]pyridín (300 mg, 1,10 mmol) a 4-fluórbrómacetofenón sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 151, čo poskytlo 395 mg (67 %). IR, NMR.

Príprava 153

1-[2-oxopropyl]-2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-metylkarbamoylviny]pyridínium jodid



2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]pyridín (300 mg, 1,10 mmol) a chlórpropanón sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 151, čo poskytlo 297 mg (60 %). NMR.

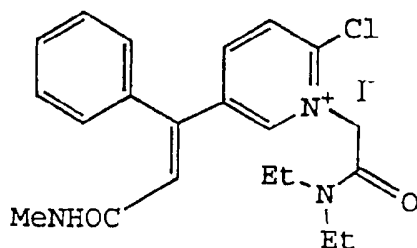
Príprava 154

1-[2-oxo-3,3-dimetylbutyl]-2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-metylkarbamoylviny]-pyridínium jodid

2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]pyridín (300 mg, 1,10 mmol) a chlórpinakolón sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 151 kvôli získaniu 141 mg (26 %). IR.

Príprava 155

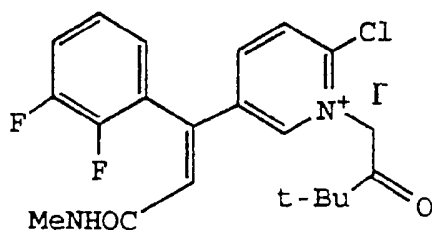
1-(N,N-dietylacetamidyl)-2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-metylkarbamoylviny]pyridínium jodid



2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]pyridín (140 mg, 0,514 mmol) a 2-chlór-N,N-dietylacetamid sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 151 kvôli získaniu 75 mg (29 %). NMR.

Príprava 156

1-[2-oxo-3,3-dimetylbutyl]-2-chlór-5-[(E)-1-(2,3-difluórfenyl)-2-N-metylkarbamoylviny]pyridínium jodid

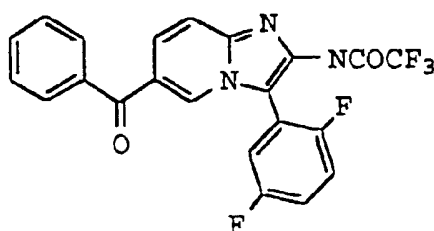


2-chlór-5-[(E)-1-(2,3-difluórfenyl)-2-N-metylkarbamoylviny]pyridín (250 mg, 0,810 mmol) a chlórpinakolón sa premenili na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 151 kvôli získaniu 199 mg (46 %). IR.

Príklady

Príklad 1

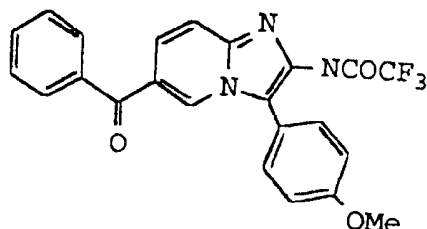
2-trifluóracetamido-3-(2,5-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,5-difluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (14,9 g, 28,6 mmol) sa rozpustil v 400 ml CH_2Cl_2 a pridal sa anhydrid kyseliny trifluóroctovej (50 ml, 354 mmol). Roztok sa zahrieval na teplotu spätného toku (kondenzátor so suchým ľadom sa použil na udržanie prchavých látok pri teplote spätného toku) a nechal sa miešať počas 3 hodín. Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku a rezíduum sa vybralo v 700 ml EtOAc. Roztok sa premýval nasýteným NaHCO_3 (3 x 100 ml), nasýteným roztokom chloridu sodného (3 x 100 ml), sušil nad Na_2SO_4 , filtroval a koncentroval za zníženého tlaku. Surový produkt sa rekryštalizoval zo zmesi EtOAc/hexány, čo poskytlo 12,1 g (94,6 %). EA, MS (FD).

Príklad 2

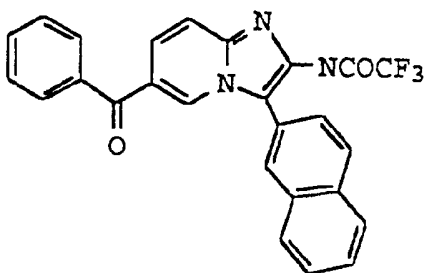
2-trifluóracetamido-3-(4-metoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-metoxifyfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (13,2 g, 23,3 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 10,6 g (92 %). EA, MS (FD).

Príklad 3

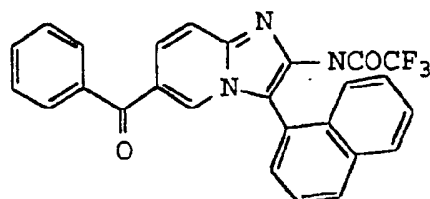
2-trifluóracetamido-3-(naft-2-yl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[naft-2-yl]karbamoylmetyl)pyridín (14,7 g, 27,4 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 10,4 g (82,4 %). EA, MS (FD).

Príklad 4

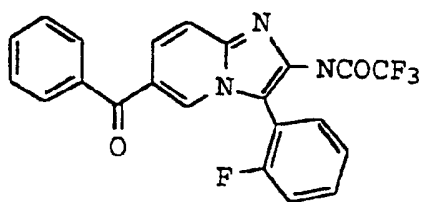
2-trifluóracetamido-3-naftyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-naftylkarbamoylmetyl)-pyridín (11,3 g, 22,0 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1 kvôli získaniu 8,25 g (82 %). EA, MS (FD).

Príklad 5

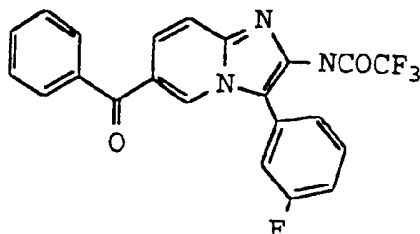
2-trifluóracetamido-3-(2-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydrotoluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-fluórfenylkarbamoyl-metyl]pyridín (12,3 g, 24,5 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1 kvôli získaniu 10,2 g (97 %). EA, MS (FD).

Príklad 6

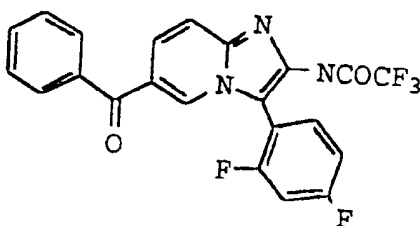
2-trifluóracetamido-3-(3-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3-fluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (26,6 g, 52,8 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1 kvôli získaniu 21,6 g (95,8 %). EA, MS (FD).

Príklad 7

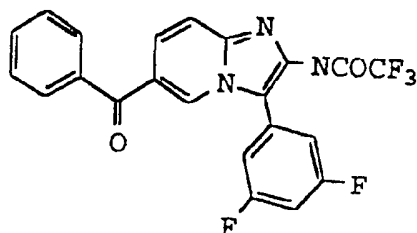
2-trifluóracetamido-3-(2,4-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,4-difluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (11,0 g, 21,1 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 9,24 g (98,5 %). EA, MS (FD).

Príklad 8

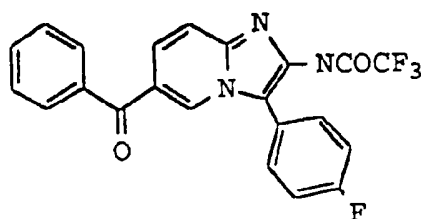
2-trifluóracetamido-3-(3,5-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3,5-difluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (13,3 g, 25,6 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 10,2 g (90,1 %). EA, MS (FD).

Príklad 9

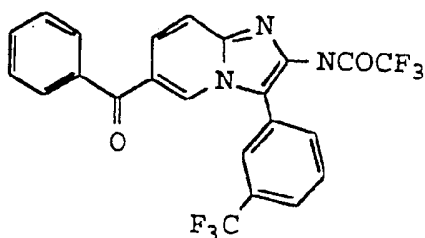
2-trifluóracetamido-3-(4-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-fluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (35,0 g, 69,6 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 18,6 g (62,7 %). EA, MS (FD).

Príklad 10

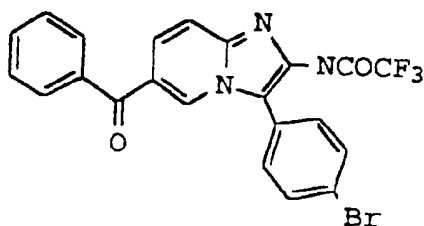
2-trifluóracetamido-3-(3-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3-trifluórmetylfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (13,3 g, 24,1 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 9,08 g (80 %). EA, MS (FD).

Príklad 11

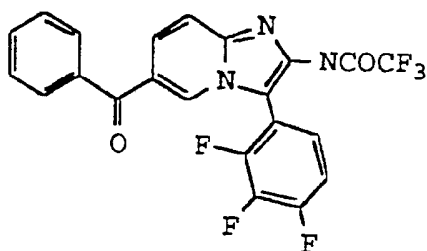
2-trifluóracetamido-3-(4-brómfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-brómfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (12,7 g, 22,5 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 10,5 g (95,4 %). EA, MS (FD).

Príklad 12

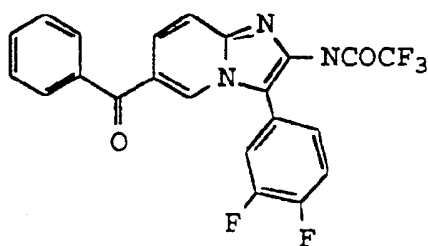
2-trifluóracetamido-3-(2,3,4-trifluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,3,4-trifluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (11,3 g, 20,9 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 8,43 g (87 %). EA, MS (FD).

Príklad 13

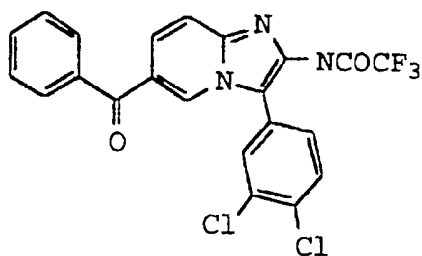
2-trifluóracetamido-3-(3,4-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3,4-fluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (9,53 g, 18,3 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 7,44 g (91 %). EA, MS (FD).

Príklad 14

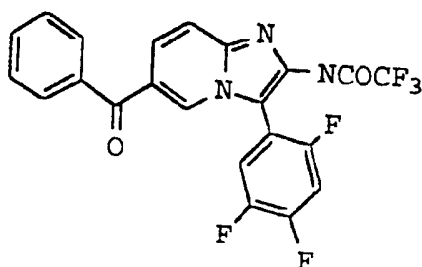
2-trifluóracetamido-3-(3,4-dichlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3,4-dichlórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (13,8 g, 24,9 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 9,91 g (83 %). EA, MS (FAB).

Príklad 15

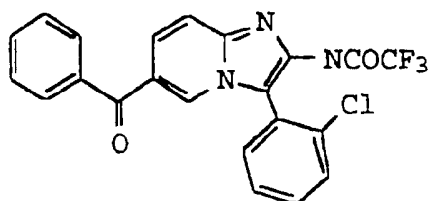
2-trifluóracetamido-3-(2,4,5-trifluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,4,5-trifluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (11,6 g, 21,5 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 9,28 g (93 %). EA, MS (FD).

Príklad 16

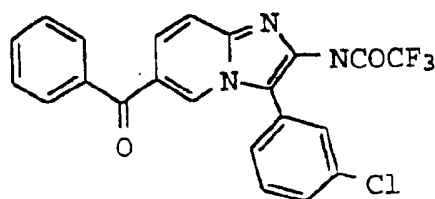
2-trifluóracetamido-3-(2-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-chlórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (14,2 g, 27,3 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 10,8 g (88 %). EA, MS (FD).

Príklad 17

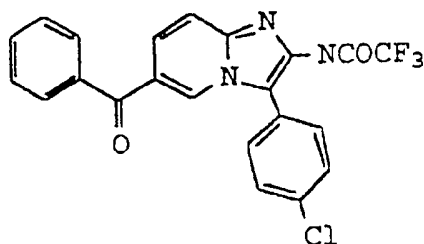
2-trifluóracetamido-3-(3-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3-chlórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (12,0 g, 23,1 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 8,97 g (88 %). EA, MS (FD).

Príklad 18

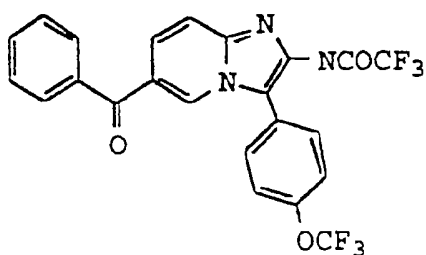
2-trifluóracetamido-3-(4-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-chlórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (13,8 g, 26,5 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 10,7 g (91 %). EA, MS (FD).

Príklad 19

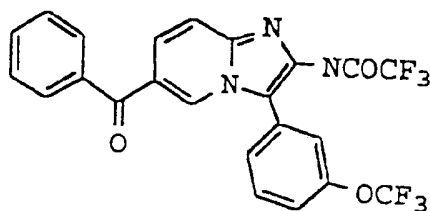
2-trifluóracetamido-3-(4-trifluórmetyoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-trifluórmetyoxyfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (13,2 g, 23,3 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 10,6 g (92 %). EA, MS (FD).

Príklad 20

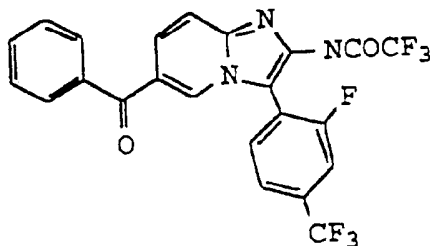
2-trifluóracetamido-3-(3-trifluórmetoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[3-trifluórmetoxyfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (12,5 g, 22,0 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 10,4 g (96 %). EA, MS (FD).

Príklad 21

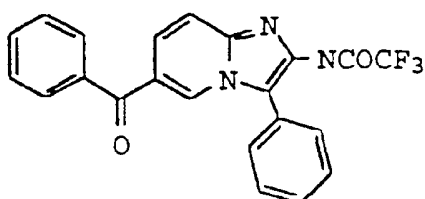
2-trifluóracetamido-3-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-fluór-4-trifluórmetylfenyl]karbamoylmetyl)pyridín (10,1 g, 17,7 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 8,03 g (92 %). EA. MS (FD).

Príklad 22

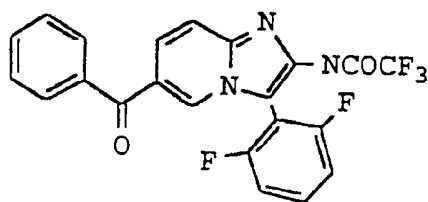
2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-fenyl-karbamoylmetyl)pyridín (13,3 g, 27,3 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 10,0 g (90 %). EA, MS (FD).

Príklad 23

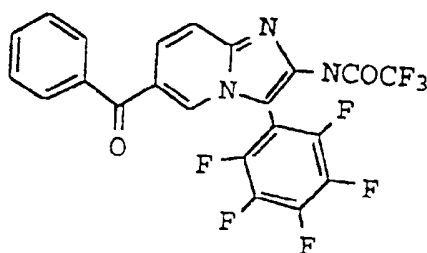
2-trifluóracetamido-3-(2,6-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,6-difluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (7,44 g, 14,3 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 5,26 g (82,8 %). EA, MS (FD).

Príklad 24

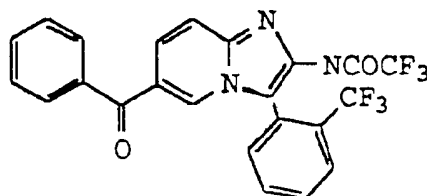
2-trifluóracetamido-3-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2,3,4,5,6-pentafluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (3,00 g, 5,22 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 1,58 g (60,8 %). EA, MS (FD).

Príklad 25

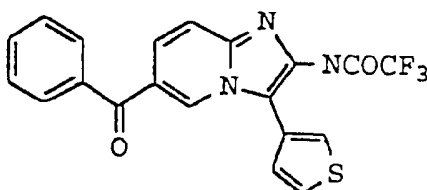
2-trifluóracetamido-3-(2-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-trifluórmetylfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (7,37 g, 13,3 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 6,22 g (98 %). EA, MS (FD).

Príklad 26

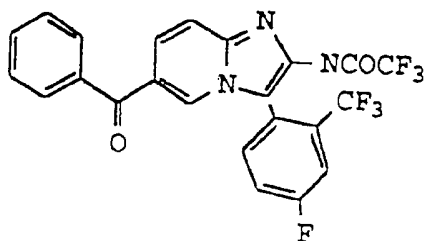
2-trifluóracetamido-3-(tiofén-3-yl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[tiofén-3-yl]-karbamoylmetyl)pyridín (11,4 g, 23,1 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 8,88 g (92,6 %). EA, MS (FD).

Príklad 27

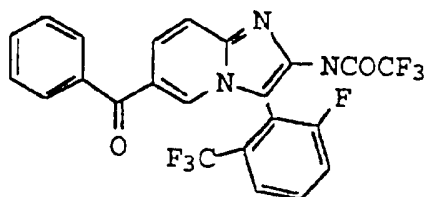
2-trifluóracetamido-3-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl]karbamoylmetyl)pyridín (14,5 g, 25,3 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 11,0 g (88 %). EA, MS (FD).

Príklad 28

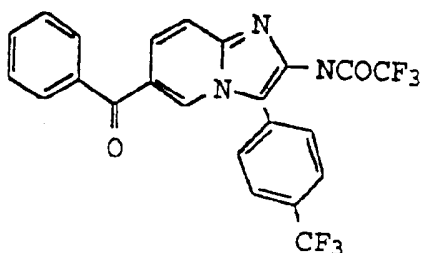
2-trifluóracetamido-3-(2-fluór-6-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-fluór-6-trifluórmetylfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (2,90 g, 5,08 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 2,37 g (94 %). EA, MS (FD).

Príklad 29

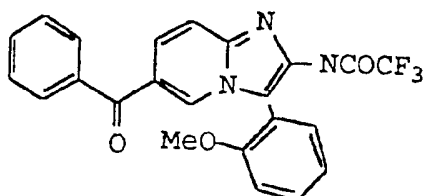
2-trifluóracetamido-3-(4-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[4-trifluórmetylfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (13,3 g, 24,1 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 10,1 g (88,1 %). EA, MS (FD).

Príklad 30

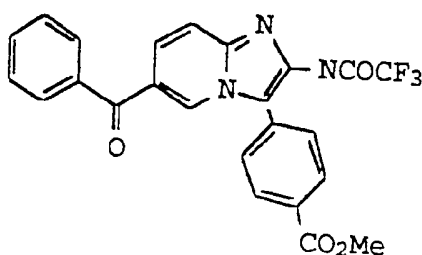
2-trifluóracetamido-3-(2-metoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-metoxyfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (10,4 g, 20,3 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 7,40 g (83 %). EA, MS (FD).

Príklad 31

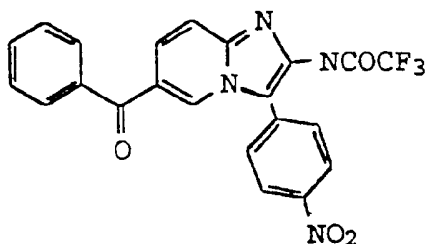
2-trifluóracetamido-3-(4-karbometoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-metoxyfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (15,5 g, 28,5 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 12,6 g (94,5 %). EA, MS (FD).

Príklad 32

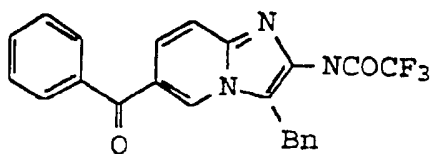
2-trifluóracetamido-3-(4-nitrofenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-[2-metoxifyfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (15,3 g, 28,9 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 11,2 g (85,1 %). EA, MS (FD).

Príklad 33

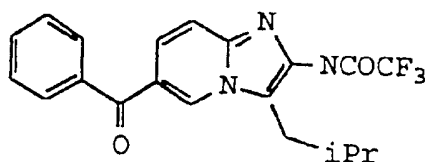
2-trifluóracetamido-3-benzyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-benzylkarbamoylmetyl)pyridín (3,44 g, 6,89 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 2,19 g (74 %). EA, MS (FD).

Príklad 34

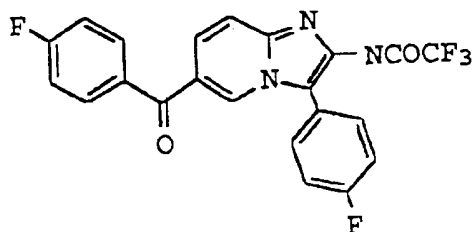
2-trifluóracetamido-3-izobutyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-benzoyl-N-(1-izobutylkarbamoyl-metyl)pyridín (3,30 g, 7,09 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 2,37 g (85,9 %). EA, MS (FD).

Príklad 35

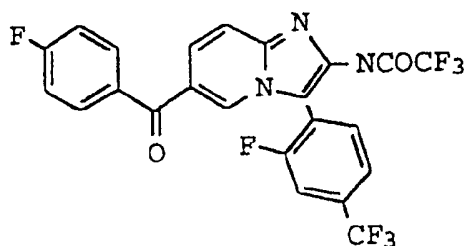
2-trifluóracetamido-3-(4-fluórfenyl)-6-(4-fluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-(4-fluórbenzoyl)-N-(1-[4-fluórfenyl]-karbamoylmetyl)pyridín (9,15 g, 17,6 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 7,11 g (91 %). EA, MS (FD).

Príklad 36

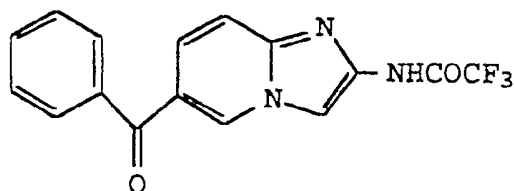
2-trifluóracetamido-3-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-6-(4-fluórbenzoyl)-imidazo-
[1,2-a]pyridín



1,2-dihydro-2-toluénsulfonylimido-5-(4-fluórbenzoyl)-N-(1-[2-fluór-4-trifluórmetylfenyl]karbamoylmetyl)pyridín (8,95 g, 15,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 1, čo poskytlo 6,75 g (87 %). EA, MS (FD).

Príklad 37

2-trifluóracetamido-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín

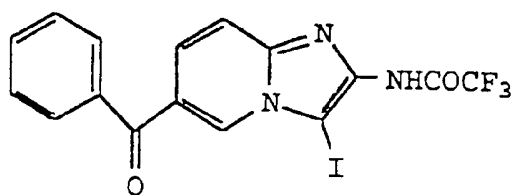


Do suspenzie 1-karbamoylmetyl-1,2-dihydro-2-toluénsulfónimido-6-benzoylpyridínu (7,15 g, 17,46 mmol) v 85 ml bezvodého CH₂Cl₂ sa pridal anhydrid kyseliny trifluóroctovej (62 ml, 439 mmol). Zmes sa miešala počas 2,5

hodiny pri teplote 30 °C pod argónovou atmosférou. Rozpúšťadlá boli odstránené za zníženého tlaku a pena sa vybrala v EtOAc (600 ml), potom premývala NaHCO₃ (2 x 250 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (1 x 250 ml). Organická vrstva sa sušila nad (Na₂SO₄) a rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku, čo vytvorilo 5,5 g (92 %) produktu vo forme bielej pevnej látky. EIMS, NMR.

Príklad 38

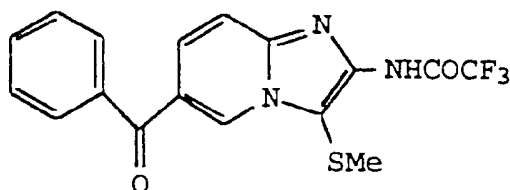
2-trifluóracetamido-3-jód-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



Do roztoku 2-trifluóracetamido-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridínu (2,0 g, 6,0 mmol) v 50 ml bezvodého CH₃CN ochladenom pri teplote 0 °C, sa pridal N-jódsukcínimid (1,35 g, 6,0 mmol) po častiach. Zmes sa miešala počas 10 minút. Acetonitril sa odstránil za zníženého tlaku a rezíduum sa rozpustilo v EtOAc (250 ml), premýval NaHSO₃ (40 % p/v, 2 x 200 ml) a NaHCO₃ (2 x 200 ml). Organická vrstva sa sušila nad (Na₂SO₄) a EtOAc sa odstránil za zníženého tlaku, čo vytvorilo 2,60 g (95 %) produktu vo forme žltej pevnej látky. EIMS, NMR.

Príklad 39

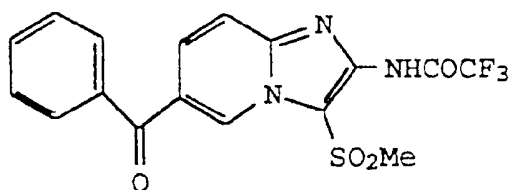
2-trifluóracetamido-3-metyltio-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-jód-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (1,00 g, 2,17 mmol) sa rozpustil v 20 ml pyridínu (vopred sušený nad KOH a potom molekulárnymi sitami 3A, 0,04 % H₂O) pod argónovou atmosférou. Pridal sa medený bronz (207 mg, 3,25 mmol). Do zlatej suspenzie v hnedom roztoku sa pridala striekačkou metyldisulfid (160 μ l, 2,17 mmol). Reakčná zmes sa zahrievala počas 1 hodiny pri teplote 104 °C a potom 68 hodín pri teplote 100 °C. Vývoj reakcie sa sledoval pomocou Nal (zakaždým sa odobrala vzorka, hydrolyzovala a premývala zmesou amoniak/NH₄Cl (1 : 9) pred kontrolou pomocou NMR). Keď reakcia sa skončila, reakčná zmes bola zriedená v 3 l EtOAc a miešala sa počas 15 minút. Dva litre NH₄OH/NH₄Cl 1 : 9 sa pridali a zmes sa silno miešala počas 30 minút v 10 l lieviku. Vrstvy sa oddelili a 2 l NH₄OH/NH₄Cl (1 : 9) sa pridali do organickej vrstvy. Zmes sa znova miešala počas 30 minút a potom nechala bez miešania počas 5 až 10 minút. Vrstvy sa oddelili a organická vrstva sa premývala nasýteným roztokom chloridu sodného. Organické vrstvy sa odstránili za zníženého tlaku a výsledná hnedá pevná látka sa vystavila veľmi rýchlejšie stĺpcovej chromatografii (MeOH/CH₂Cl₂, 2 : 98) kvôli získaniu 670 mg (81 %) žltej pevnej látky. NMR.

Príklad 40

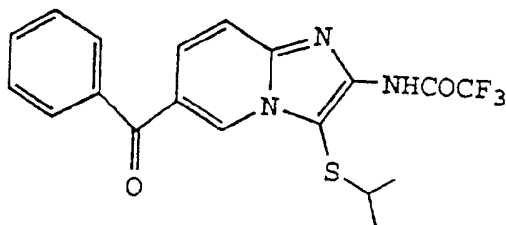
2-trifluóracetamido-3-metylsulfonyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-metyltio-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (500 mg, 1,37 mmol) sa zmiešal s mCPBA (563 mg, 2,62 mmol) v 20 ml bezvodého CH₂Cl₂. Reakčná zmes sa miešala počas 3 hodín pri teplote 0 °C a potom premývala 1 ml nasýteného NaHCO₃. Zmes sa filtrovala cez celit a premývala EtOAc. Filtrát sa odstránil za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo stĺpcovou chromatografiou, čo poskytlo 385 mg (67 %) bieložltej pevnej látky. NMR.

Príklad 41

2-trifluóracetamido-3-izopropyltio-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín

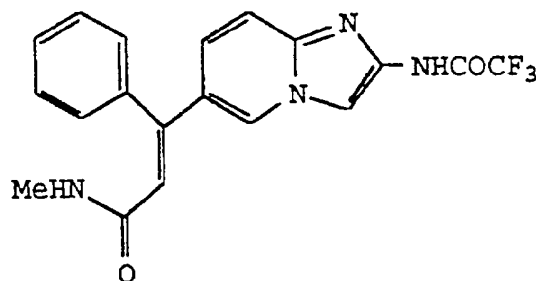


2-trifluóracetamido-3-jód-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (100 mg, 0,22 mmol) sa rozpustil v bezvodom pyridíne (10 ml) pri teplote okolia pod

argónovou atmosférou. Pridal sa medený bronz (21 mg, 0,33 mmol) nasledovaný diizopropyldisulfidom (35 μ l, 0,22 mmol). Zmes sa miešala a zahrievala na teplotu 100 - 102 °C počas 83 hodín. Reakčná zmes sa ochladila na teplotu okolia, vliala do 1 l EtOAc a miešala počas 1 hodiny. Potom sa pridal 9 : 1 roztok $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (750 ml) a zmes sa miešala počas 15 minút mechanickým miešadlom. Vodná vrstva zmenila farbu na svetlomodrú a organický extrakt sa premýval znova 750 ml 9 : 1 roztoku $\text{NH}_4\text{Cl}/\text{NH}_4\text{OH}$ (15 minút) nasledovaným nasýteným roztokom chloridu sodného (750 ml). EtOAc sa odstránilo za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo okamžitou chromatografiou EtOAc : hexán 1 : 1). Produkt sa získal vo forme hnedého oleja s výťažkom 20 % (18 mg). ^1H NMR, ^{13}C -NMR.

Príklad 42

2-trifluóracetamido-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]imidazo[1,2-a]pyridín

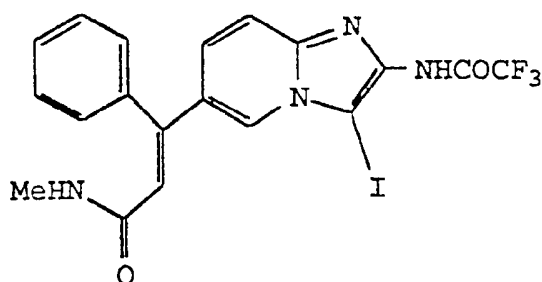


Dietyl-(N-metylkarbamoylmetyl)fosfonát (1,88 g, 9,00 mmol) a 250 ml bezvodého THF sa vložili do plameňom sušenej banky pod argónovou atmosférou. Roztok sa ochladil na teplotu -78 °C pred adíciou po kvapkách hexametyldisilazidu draselného (30 ml, 22,5 mmol, 0,5 M v toluéne). Zmes sa miešala počas 2 hodín pri teplote -78 °C. Roztok 2-trifluóracetamido-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridínu (2,00 g, 6,00 mmol) v 100 ml bezvodého THF sa pridal po kvapkách. Reakčná zmes sa miešala pri teplote -78 °C počas 2 hodín a potom nechala zahriať sa na teplotu okolia. Výsledný hnedý roztok sa miešal pri teplote okolia počas 60 hodín. THF sa odstránil za zníženého tlaku a

rezíduum sa vybralo v 400 ml EtOAc a premývalo nasýteným NH_4Cl (2 x 100 ml) a raz nasýteným roztokom chloridu sodného. Po sušení nad MgSO_4 sa rozpúšťadlá odstránili za zníženého tlaku kvôli získaniu hnedej pevnej látky. NMR analýza surového produktu ukázala iba izomér „E„ spolu s niektorými vedľajšími produktmi, ktoré neboli identifikované. Surový produkt sa čistil stĺpcovou chromatografiou $\text{CH}_3\text{CN} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2 : 1) kvôli získaniu 920 mg (40 % produktu. EIMS, NMR.

Príklad 43

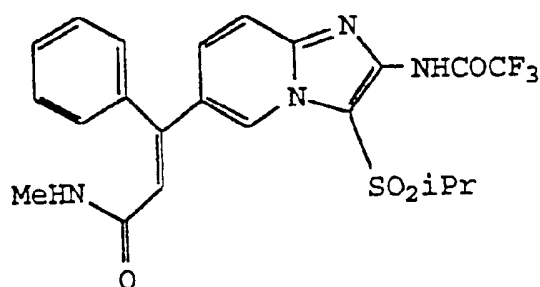
2-trifluóracetamido-3-jód-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



Do roztoku 2-trifluóracetamido-6-[(E)-2-N-metylkarbamoyl-1-fenylviny]-imidazo[1,2-a]pyridínu (423 mg, 1,22 mmol) v 20 ml bezvodého CH_3CN ochladeného na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridal po častiach N-jódsukcínimid (1,34 mmol, 302 mg) a zmes sa miešala počas 10 minút. Požadované precipitáty produktu vo forme bielej pevnej látky, ktorá sa filtrovala a sušila na vzduchu, poskytlí 375 mg surového produktu. CH_3CN sa odstránil za zníženého tlaku a rezíduum sa rozpustilo v EtOAc (50 ml). EtOAc sa premýval NaHCO_3 (40 % p/v) (2 x 50 ml) a NaHCO_3 (2 x 50 ml). Organická vrstva sa sušila nad (Na_2SO_4) a EtOAc sa odstránil za zníženého tlaku, čo poskytlo 240 mg (98 % celkový výťažok) produktu vo forme bielej pevnej látky. EIMS, NMR.

Príklad 44

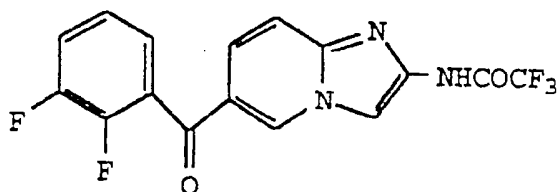
2-trifluóracetamido-3-izopropylsulfonyl-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylvinyl]-imidazo[1,2-a]pyridín



Do roztoku 2-trifluóracetamido-3-jód-6-[(E)-2-N-metylkarbamoyl-1-fenylvinyl]-imidazo[1,2-a]pyridínu (70 mg, 0,15 mmol) v 5 ml THF ochladeného na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridal fenyllítium (230 μl , 0,33 mmol) pod argónovou atmosférou. Reakčná zmes sa miešala počas 3 minút pred injekciou t-butyllítia (310 μl , 0,38 mmol). Po miešaní počas 10 minútovej periódy sa pridal roztok izopropylizopropántiol-sulfonátu (109 mg, 0,60 mmol) v 5 ml THF. Reakčná zmes sa miešala počas 30 minút pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom sa reakcia skončila s 2 kvapkami H_2O a 10 ml THF. Pridal sa etylacetát (15 ml) a zmes sa nechala zahriať na teplotu okolia. Roztok sa filtroval cez celit a rozpúšťadlá boli odstránené za zníženého tlaku. Rezíduum sa potom rozpustilo v bezvodom CH_2Cl_2 (10 ml) a ochladilo na teplotu $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Vopred vysušený mCPBA (208 mg, 5 ekvivalentov prebytku vypočítaný k 100 % teoretickému výťažku sulfidového kopulačného produktu) rozpustený v CH_2Cl_2 (40 ml) sa potom pridával po kvapkách, kým východiskový materiál sa úplne nepremenil na sulfón (monitorované pomocou TLC). Roztok sa potom premýval Na_2SO_3 (50 ml) a NaHCO_3 (2 x 50 ml). Organické zložky sa sušili (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo okamžitou chromatografiou v silikagéli ($\text{CH}_3\text{CN} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$ 1 : 1) kvôli získaniu 47 mg produktu vo forme bielej pevnej látky (63 %). NMR.

Príklad 45

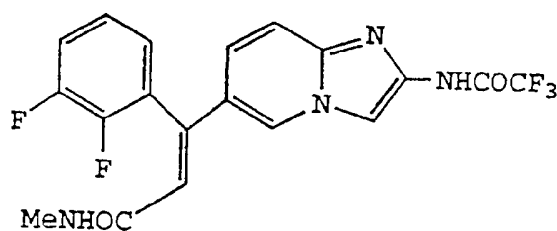
2-trifluóracetamido-6-(2,3-difluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



Do roztoku 1-bróm-2,3-difluórbenzénu (480 ml, 4,32 mmol) v THF sa pridalo n-butyllítium (2,05 ml, 4,42 mmol) v 10 ml bezvodého THF pri teplote -78°C pod argónovou atmosférou. Po uplynutí 10 minút miešania sa pridala po kvapkách roztok 2-trifluóracetamido-6-(N-metoxymetylamido)-imidazo[1,2-a]pyridínu (513 mg, 1,88 mmol) v THF (15 ml). Reakčná zmes sa miešala pri teplote -78°C počas 1 hodiny. NH_4Cl sa potom pridala a reakčná zmes sa extrahovala EtOAc (25 ml) a premývala NH_4Cl (2 x 20 ml). Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo okamžitou chromatografiou na silikagéli (CH_2Cl_2 : CH_3CN 2,5 : 1), čo poskytlo 395 mg produktu vo forme bielej pevnej látky (57 %). EIMS, NMR.

Príklad 46

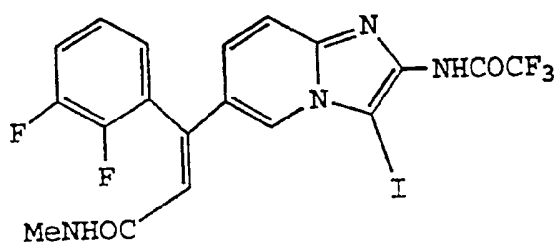
2-trifluóracetamido-6-[(E)-1-(2,3-difluórfenyl-2-N-metylkarbamoylvinyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-6-(2,3-difluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín (0,454 g, 1,27 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Prípravy 183, čo poskytlo 120 mg (23 %). $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$.

Príklad 47

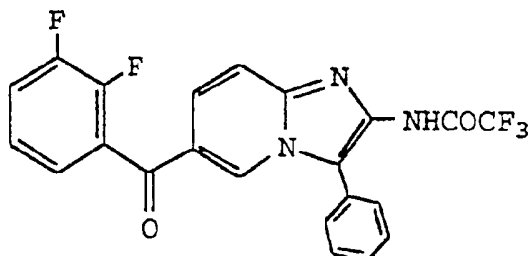
2-trifluóracetamido-3-jód-6-[(E)-1-(2,3-difluórfenyl)-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



Do roztoku 2-trifluóracetamido-6-[(E)-1-(2,3-difluórfenyl)-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridínu (116 mg, 0,27 mmol) v 10 ml bezvodého CH_3CN ochladeného na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$ sa pridal N-jódsukcínimid (67 mg, 0,30 mmol) po častiach. Reakčná zmes sa miešala počas 15 minút. Rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, rezíduum sa rozpustilo v EtOAc (25 ml), premývalo NaHCO_3 (40 % p/v, 2 x 25 ml) a potom NaHCO_3 (2 x 25 ml). Organická vrstva sa sušila nad (Na_2SO_4) a EtOAc sa odstránil za zníženého tlaku, čo poskytlo 130 mg (86 %) produktu. $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$.

Príklad 48

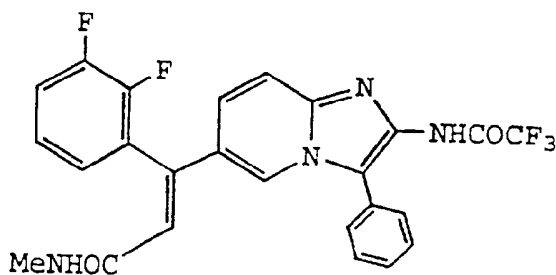
2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-(2,3-difluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



Do roztoku 2,3-difluórbrómbenzénu (471 ml, 4,206 mmol) v bezvodom THF (20 ml) sa pridal roztok n-butyllítia (1,6 M v hexánoch, 2,63 ml) pri teplote -78 °C. Výsledný žltý roztok sa miešal pri tej istej teplote počas 70 minút, potom sa pridal po kvapkách roztok 2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-(N-metyl-N-metoxycarbamoyl)-imidazo[1,2-a]pyridínu (0,500 g, 1,28 mmol) v bezvodom THF (20 ml) kanylou. Červenooranžový roztok sa nechal zahriať v priebehu 60 minút. Pridal sa nasýtený NH_4Cl a zmes sa miešala počas 25 minút pred extrakciou EtOAc. Organická vrstva sa premývala nasýteným roztokom chloridu sodného, sušila nad Na_2SO_4 , koncentrovala za zníženého tlaku a čistila stĺpcovou chromatografiou ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ 4/1) kvôli získaniu 390 mg oranžovej pevnej látky (69 %). MS (FAB), NMR.

Príklad 49

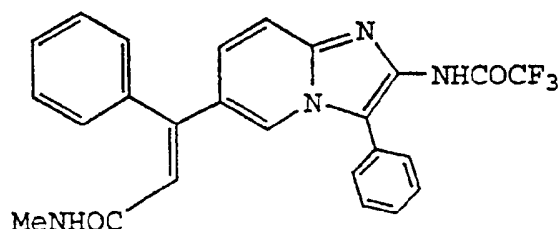
2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-[(E)-1-(2,3-difluórfenyl)-2-metylkarbamoylvinyl]-imidazo[1,2-a]pyridín



Dietyl-(N-metylkarbamoylmetyl)fosfonát (217 mg, 1,04 mmol) v 250 ml bezvodého THF sa vložil do plameňom sušenej banky pod argónovou atmosférou. Roztok sa ochladil na teplotu -78°C pred adíciou po kvapkách hexametyldisilazidu draselného (5,13 ml, 2,56 mmol; 0,5 M v toluéne). Zmes sa miešala počas 2 hodín pri teplote -78°C . Roztok 2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-(2,3-difluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridínu (300 mg, 0,693 mmol) v 100 ml bezvodého THF sa pridal po kvapkách. Reakčná zmes sa miešala pri teplote -78°C počas 2 hodín a potom sa nechala zahriať na teplotu okolia. Výsledný hnedý roztok sa miešal pri teplote okolia počas 48 hodín (za povšimnutie stojí, že je potrebný veľký objem rozpúšťadla, aby sa predišlo spracovávaní heterogénneho média, len čo sa reagenty zmiešali). THF sa odstránil za zníženého tlaku a zmes sa zriedila v 400 ml EtOAc a premývala nasýteným NH_4Cl (2 x 100 ml) a raz nasýteným roztokom chloridu sodného. Po sušení nad MgSO_4 sa rozpúšťadlá odstránili za zníženého tlaku kvôli získaniu hnedej pevnej látky. Rezíduum sa čistilo stĺpcovou chromatografiou ($\text{CH}_3\text{CN} : \text{CH}_2\text{Cl}_2$, 2 : 1) kvôli získaniu 57,6 mg produktu (22 %). ^1H NMR, ^{13}C NMR.

Príklad 50

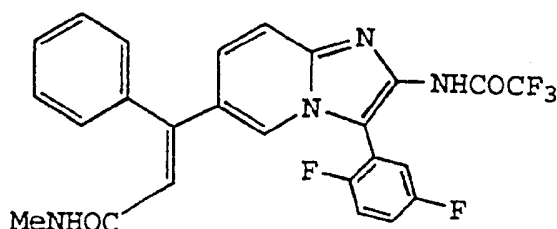
2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (618 mg, 1,27 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 49, čo poskytlo 526 mg (75 %). EIMS, NMR.

Príklad 51

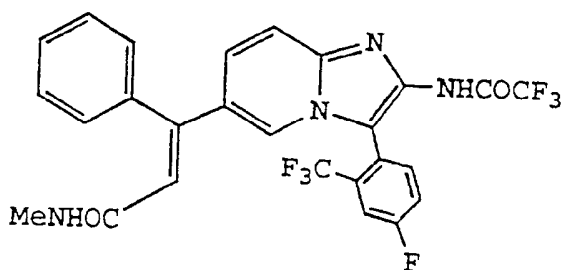
2-trifluóracetamido-3-(2,5-difluórfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2,5-difluórfenyl)-6-benzoylimidazo[1,2-a]pyridín (500 mg, 1,15 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 49 kvôli získaniu 483 mg (86 %). EIMS, NMR.

Príklad 52

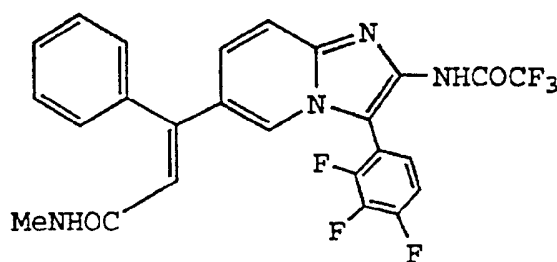
2-trifluóracetamido-3-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-6-benzoylimidazo[1,2-a]pyridín (500 mg, 1,04 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 49 kvôli získaniu 439 mg (79 %). EIMS, NMR.

Príklad 53

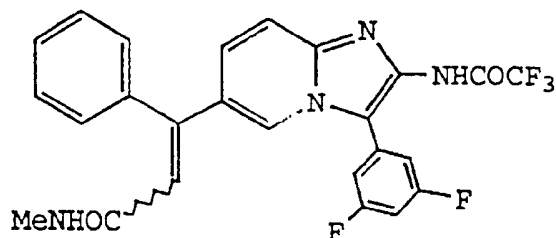
2-trifluóracetamido-3-(2,3,4-trifluórfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoyl-vinyl]imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2,3,4-trifluórfenyl)-6-benzoylimidazo[1,2-a]pyridín (303 mg, 0,672 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 49 kvôli získaniu 168 mg (50 %). NMR.

Príklad 54

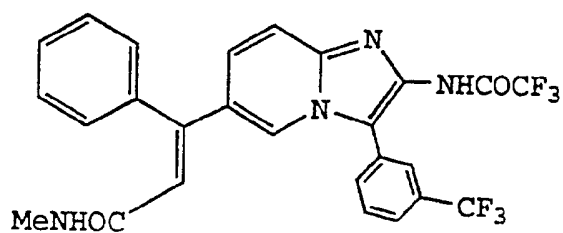
2-trifluóracetamido-3-(3,5-difluórfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylvinyl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(3,5-difluórfenyl)-6-benzoylimidazo[1,2-a]pyridín
(240 mg, 0,554 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade
analogickým spôsobu podľa Príkladu 49 kvôli získaniu 161 mg dvoch izomérov
E : Z v pomere 1 : 1. Výťažok: 60 %. EIMS, NMR.

Príklad 55

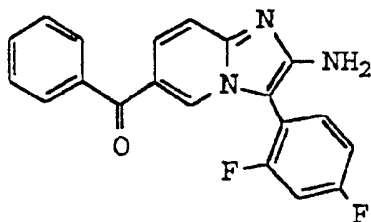
2-trifluóracetamido-3-(3-trifluórmetylfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoyl-
vinyl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(3-trifluórmetylfenyl)-6-benzoylimidazo[1,2-a]pyridín
(228 mg, 0,491 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade
analogickým spôsobu podľa Príkladu 49 kvôli získaniu 228 mg (57 %). EIMS,
NMR.

Príklad 56

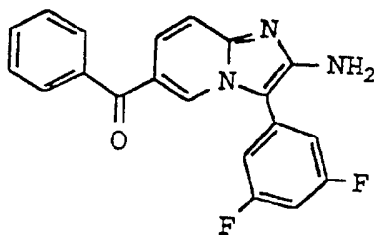
2-amino-3-(2,4-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2,4-difluórfenyl)-6-benzoylimidazo[1,2-a]pyridín (9,24 g, 20,8 mmol) sa rozpustil v 250 ml MeOH a 170 ml 1N NaOH. Roztok sa miešal pri teplote okolia pod atmosférou N₂ počas 2 týždňov. Precipitát sa filtroval a filtračný koláč sa rozpustil v 900 ml EtOAc. Roztok sa premýval nasýteným roztokom chloridu sodného (3 x 50 ml), sušil nad Na₂SO₄ filtroval a koncentroval za zníženého tlaku. Rezíduum sa rekryštalizovalo z EtOAc/hexán kvôli získaniu 2 dávok, čo poskytlo 5,57 g (76,8 %). EA, MS (FD).

Príklad 57

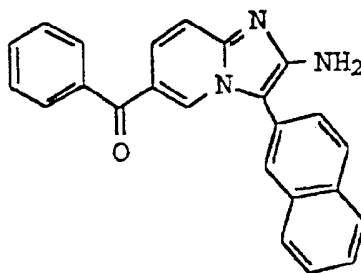
2-amino-3-(3,5-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(3,5-difluórfenyl)-6-benzoylimidazo[1,2-a]pyridín (10,2 g, 22,9 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 56, čo poskytlo 4,93 g (61,6 %). EA, MS, (FD).

Príklad 58

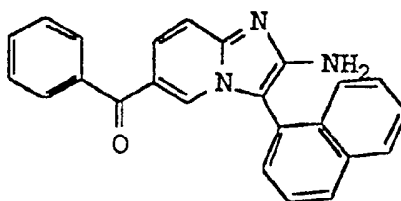
2-amino-3-(naft-2-yl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(naft-2-yl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (6,05 g, 13,7 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 56, čo poskytlo 3,50 g (70,4 %). MS, (FD), NMR.

Príklad 59

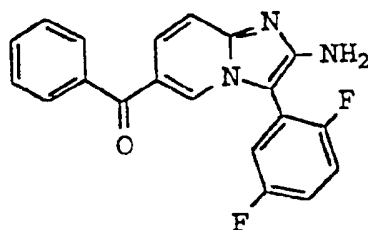
2-amino-3-naftyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-naftyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (8,25 g, 18,0 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 56, čo poskytlo 4,73 g (73 %). EA, MS, (FD).

Príklad 60

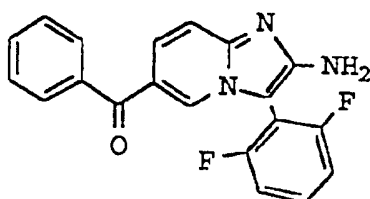
2-amino-3-(2,5-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2,5-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (12,1 g, 27,1 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 56, čo poskytlo 6,10 g (64,6 %). EA, MS, (FD).

Príklad 61

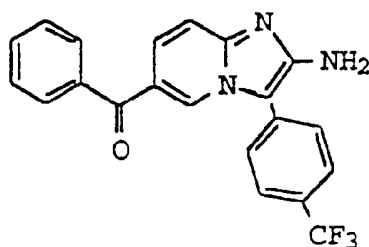
2-amino-3-(2,6-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2,6-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (6,01 g, 13,5 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 56, čo poskytlo 3,42 g (72,6 %). EA, MS, (FD).

Príklad 62

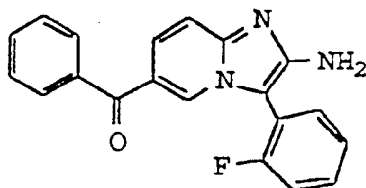
2-amino-3-(4-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(4-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (10,1 g, 21,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 56, čo poskytlo 4,43 g (54,8 %). EA, MS, (FD).

Príklad 63

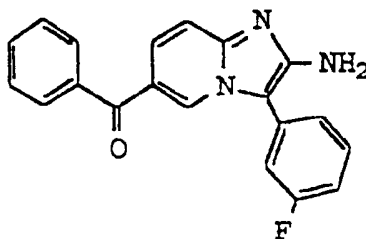
2-amino-3-(2-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (9,46 g, 22,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 56, čo poskytlo 6,70 g (91,4 %). EA, MS, (FD).

Príklad 64

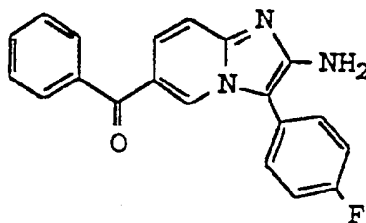
2-amino-3-(3-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(3-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (14,3 g, 33,6 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 56, čo poskytlo 8,30 g (74,7 %). EA, MS, (FD).

Príklad 65

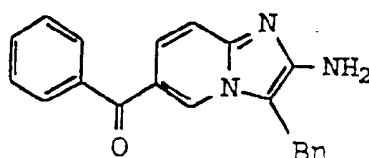
2-amino-3-(4-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(4-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (18,6 g, 43,7 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 56, čo poskytlo 11,2 g (77,2 %). EA, MS, (FD).

Príklad 66

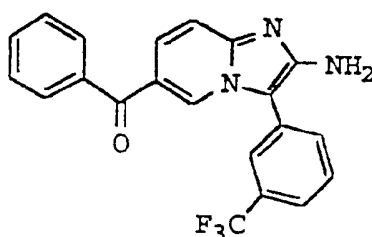
2-amino-3-benzyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-benzyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,14 g, 5,06 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 56, čo poskytlo 1,29 g (78,2 %). EA, MS, (FD).

Príklad 67

2-amino-3-(3-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín

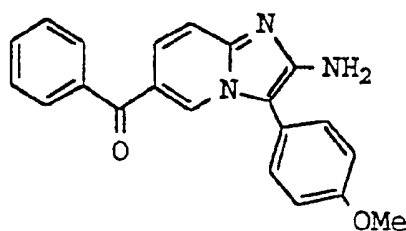


2-trifluóracetamido-3-(3-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-

a]pyridín (9,39 g, 19,7 mmol) sa rozpustil v 200 ml MeOH a pridal sa diizopropyletylamín (100 ml, 574 mmol). Roztok sa zahrieval na teplotu spätného toku a potom miešal pri teplote spätného toku pod atmosférou N₂ počas 2 dní. Roztok sa koncentroval za zníženého tlaku a rezíduum sa rekryštalizovalo zo zmesi EtOAc/hexán, čo poskytlo 6,59 g produktu (87,9 %). EA, MS (FD).

Príklad 68

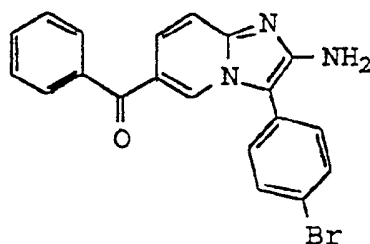
2-amino-3-(4-metoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(4-metoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (4,89 g, 11,1 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 3,08 g (80 %). EA, MS, (FD).

Príklad 69

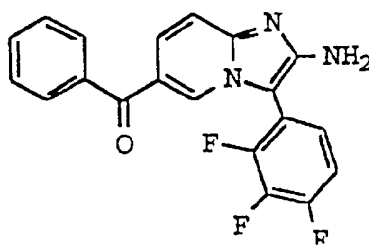
2-amino-3-(4-brómfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(4-brómfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (3,00 g, 6,15 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 1,80 g (75 %). EA, MS, (FD).

Príklad 70

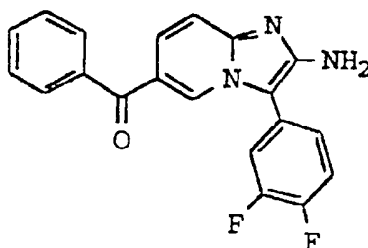
2-amino-3-(2,3,4-trifluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2,3,4-trifluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (8,43 g, 18,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 5,82 g (87 %). EA, MS, (FD).

Príklad 71

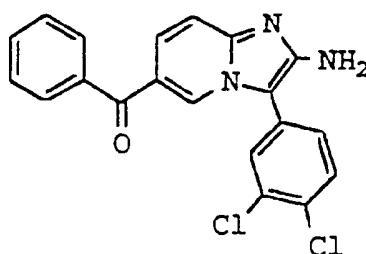
2-amino-3-(3,4-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(3,4-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (7,44 g, 16,7 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 5,09 g (87,2 %). EA, MS, (FD).

Príklad 72

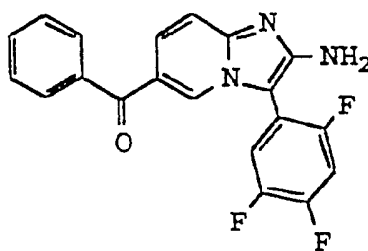
2-amino-3-(3,4-dichlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(3,4-dichlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (9,91 g, 20 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 7,17 g (90,4 %). EA, MS, (FD).

Príklad 73

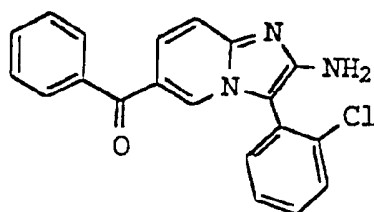
2-amino-3-(2,4,5-trifluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2,4,5-trifluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (9,28 g, 20,0 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 7,28 g (98,9 %). EA, MS, (FD).

Príklad 74

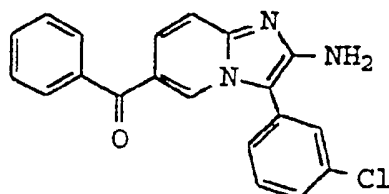
2-amino-3-(2-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (10,8 g, 24,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 7,45 g (88,5 %). EA, MS, (FD).

Príklad 75

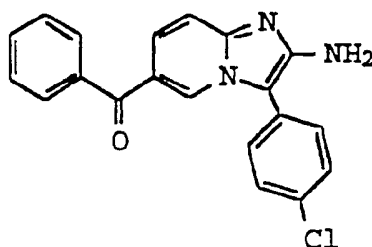
2-amino-3-(3-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(3-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (8,97 g, 20,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 6,05 g (86,1 %). EA, MS, (FD).

Príklad 76

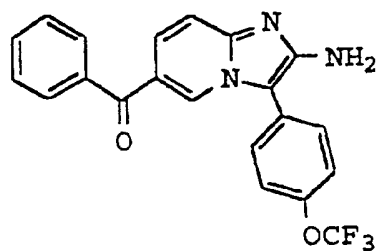
2-amino-3-(4-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(4-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (10,8 g, 24,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 7,17 g (85,2 %). EA, MS, (FD).

Príklad 77

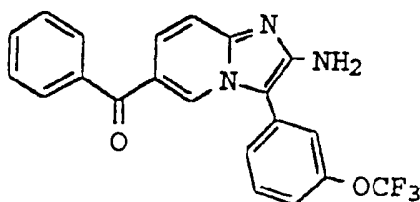
2-amino-3-(4-trifluórmetyloxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(4-trifluórmetoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (10,6 g, 21,5 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 8,24 g (96,7 %). EA, MS, (FD).

Príklad 78

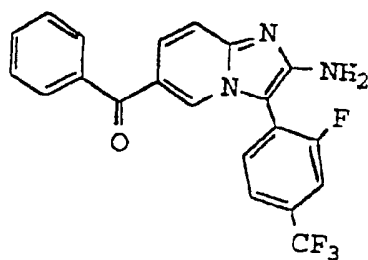
2-amino-3-(3-trifluórmetoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(3-trifluórmetoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (10,4 g, 21,1 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 7,89 g (94,4 %). MS, (FD), NMR.

Príklad 79

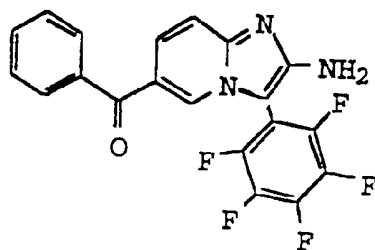
2-amino-3-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (8,03 g, 16,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 6,00 g (92,8 %). EA, MS, (FD).

Príklad 80

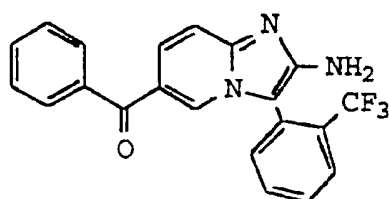
2-amino-3-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (5,03 g, 10,1 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 3,79 g (93,3 %). EA, MS, (FD).

Príklad 81

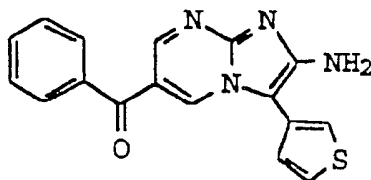
2-amino-3-(2-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (6,22 g, 13,0 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 4,25 g (85,5 %). EA, MS, (FD).

Príklad 82

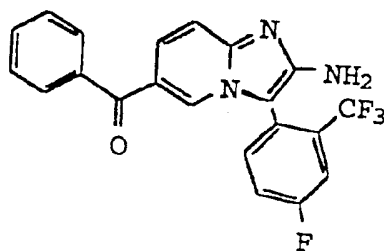
2-amino-3-(tiofén-3-yl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(tiofén-3-yl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (8,88 g, 21,4 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 5,51 g (80,7 %). EA, MS, (FD).

Príklad 83

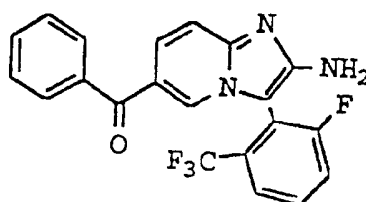
2-amino-3-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (11,0 g, 22,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 8,60 g (97,2 %). MS, (FD).

Príklad 84

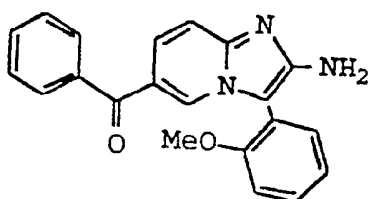
2-amino-3-(2-fluór-6-trifluórmetylphenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2-fluór-6-trifluórmetylphenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín 2-trifluóracetamido-3-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (1,80 g, 3,64 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 1,28 g (88,3 %). EA, MS, (FD).

Príklad 85

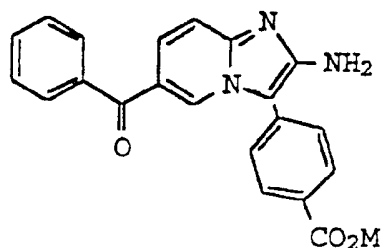
2-amino-3-(2-metoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(2-metoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (7,40 g, 16,8 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 5,0 g (87 %). EA, MS, (FD).

Príklad 86

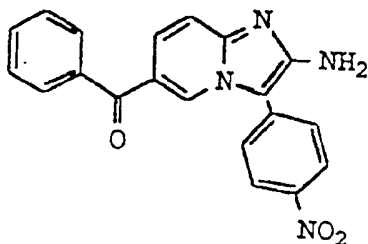
2-amino-3-(4-karbometoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(4-karbometoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,13 g, 16,8 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 1,44 g (85 %). EA, MS, (FD).

Príklad 87

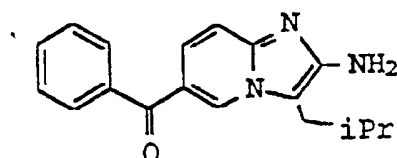
2-amino-3-(4-nitrofenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-(4-nitrofenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (8,59 g, 18,9 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 5,04 g (74,4 %). EA, MS, (FD).

Príklad 88

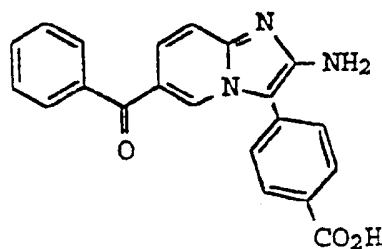
2-amino-3-izobutyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-izobutyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,37 g, 6,09 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 1,49 g (83,5 %). EA, MS, (FD).

Príklad 89

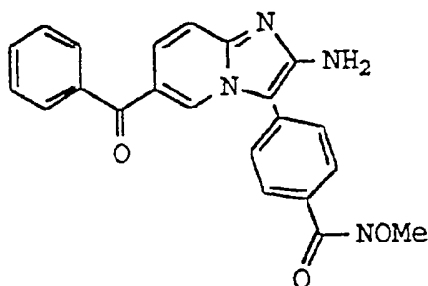
2-amino-3-(4-karboxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(4-karbometoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (3,00 g, 8,09 mmol) sa rozpustil v 25 ml THF a 8 ml H₂O a miešal pri teplote okolia. Pridal sa hydroxid lítny (968 mg, 40,4 mmol) a reakčná zmes sa miešala cez noc. Rozpúšťadlá sa odstránili a H₂O sa pridal k pevným látkam, ktoré sa potom filtrovali a premývali H₂O. Pevné látky sa rekryštalizovali z MeOH, čo poskytlo 2,62 g produktu (91 %). EA, MS (FD).

Príklad 90

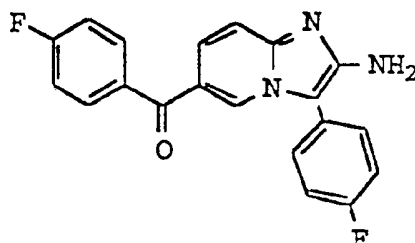
2-amino-3-(4-N-metoxyamido)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(4-karboxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (714 mg, 2,00 mmol), hydrochlorid metoxyamínu (1,34 g, 16,0 mmol) a diizopropyletylamín (2,93 ml, 16,0 mmol) sa suspendovali v 20 ml bezvodého DMF pod atmosférou N₂. Po 20 minútach sa roztok stal čírym až žltoranzovým. Reakčná zmes sa miešala cez noc pri teplote okolia. DMF sa odstránil za zníženého tlaku a rezíduum sa vlialo do H₂O a miešalo počas 1 hodiny. Pevné látky sa potom filtrovali a sušili na vzduchu. Surový produkt sa rekryštalizoval z EtOAc kvôli získaniu 317 mg produktu (41,0 %). EA, MS (FD).

Príklad 91

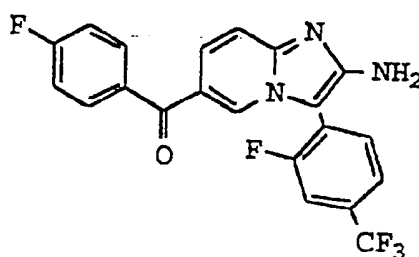
2-amino-3-(4-fluórfenyl)-6-(4-fluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



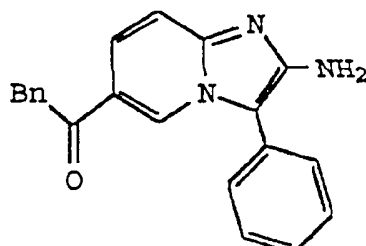
2-trifluóracetamido-3-(4-fluórfenyl)-6-(4-fluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín (7,11 g, 16,0 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 4,80 g (86,2 %). MS, (FD), NMR.

Príklad 92

2-amino-3-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-6-(4-fluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



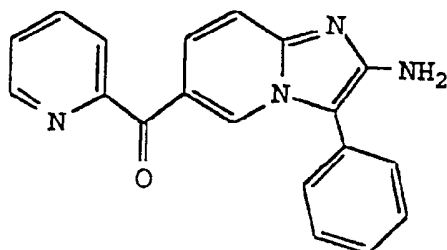
2-trifluóracetamido-3-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-6-(4-fluórbenzoyl)-imidazo [1,2-a]pyridín (6,75 g, 13,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 67, čo poskytlo 4,66 g (85 %). EA, MS, (FD).

Príklad 932-amino-3-fenyl-6-(α -fenylacetyl)-imidazo[1,2-a]pyridín

N-(3-fenyl-6-[N-metyl-N-metoxycarbamoyl]-imidazo[1,2-a]pyridín-2-yl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentán (812 mg, 4 mmol) sa rozpustil v 30 ml THF pod atmosférou N_2 a pridal sa benzylchlorid horečnatý (2 M v THF, 6 ml, 12,0 mmol). Zmes sa nechala miešať počas 18 hodín pri teplote okolia pred pridaním 15 ml MeOH a 3 ml kyseliny octovej. Zmes sa ďalej nechala miešať počas 1 hodiny pri teplote okolia. Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku a rezíduum sa vybralo v 400 ml EtOAc a 60 ml $NaHCO_3$. EtOAc sa separoval a premýval nasýteným roztokom chloridu sodného (2 x 75 ml), sušil nad Na_2SO_4 a potom koncentroval za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo okamžitou chromatografiou s normálnou fázou (EtOAc). Frakčné produkty sa rekryštalizovali z EtOAc, čo poskytlo 398 mg produktu (31,6 %). MS, (FD), NMR.

Príklad 94

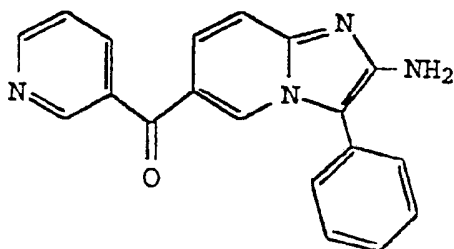
2-amino-3-fenyl-6-(pokolinoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



2-jódpyridín (1,23 g, 6,00 mmol) sa rozpustil v 40 ml THF pod atmosférou N_2 a pridal sa etylbromid horečnatý (2 ml, 3 N, 6 mmol). Zmes sa nechala miešať počas 30 minút pri teplote okolia pred pridaním N-(3-fenyl-6-[karboxyl]-imidazo[1,2-a]pyridín-2-yl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentánu (820 mg, 2 mmol) v 25 ml THF kanylou. Výsledná zmes sa nechala miešať počas 18 hodín pri teplote okolia. Pridal sa metanol (4 ml) a 2 ml kyseliny octovej a zmes sa nechala miešať počas 1 hodiny pri teplote okolia. Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku a rezíduum sa čistilo chromatografiou s normálnou fázou. Frakčné produkty sa rekryštalizovali z EtOAc, čo poskytlo 205 mg produktu (10,9 %). MS (FD), NMR.

Príklad 95

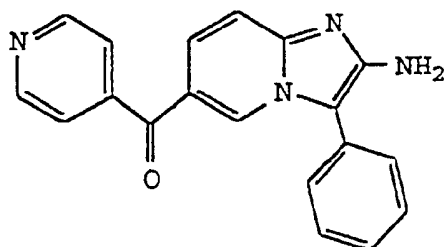
2-amino-3-fenyl-6-(nikotinoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



N-(3-fenyl-6-[karboxyl]-imidazo[1,2-a]pyridín-2-yl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentán (820 mg, 2,00 mmol) sa premenil na produkt použitím 3-jódpyridínu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 94, čo poskytlo 271 mg (14,4 %). EA, MS, (FD).

Príklad 96

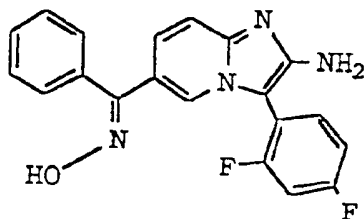
2-amino-3-fenyl-6-(izonikotinoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



N-(3-fenyl-6-[karboxyl]-imidazo[1,2-a]pyridín-2-yl)-2,2,5,5-tetrametyl-1-aza-2,5-disilacyklopentán (3,28 g, 8,00 mmol) bol premenený na produkt z názvu použitím 4-jódpyridínu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 94, čo poskytlo 1,74 g (69,3 %). EA, MS, (FD).

Príklad 97

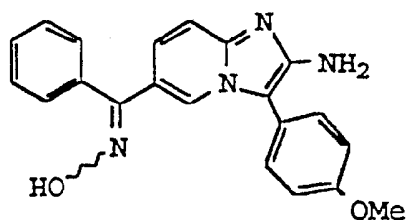
2-amino-3-(2,4-difluórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2,4-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (1,00 g, 2,87 mmol) sa rozpustil v 40 ml 80 % EtOH/H₂O. Hydrochlorid hydroxylamínu (2,35 g, 34,4 mmol) a NaOAc (2,82 g, 34,4 mmol) sa pridali a táto zmes sa zahrievala na teplotu spätného toku počas 4 hodín, monitorujúc postup reakcie pomocou HPLC. Reakčná zmes sa spracovala odstránením rozpúšťadiel za zníženého tlaku a vybratím rezídua v 900 ml EtOAc. Roztok sa premýval nasýteným NaHCO₃ (3 x 100 ml), nasýteným roztokom chloridu sodného (3 x 100 ml), sušil nad Na₂SO₄, filtroval a koncentroval za zníženého tlaku. Rezíduum sa rekryštalizovalo pomocou EtOAc a ďalej čistilo pomocou HPLC, čo poskytlo 130 mg E-izoméru (17,2 %). MS (FD), UV.

Príklad 98

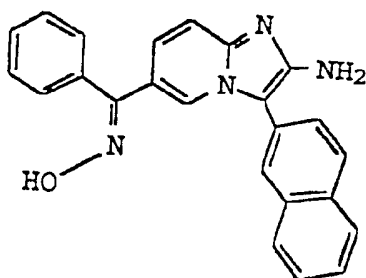
2-amino-3-(4-metoxyfenyl)-6-(benzyloxím- α -yl)-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(4-metoxyfenyl)-6-benzyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,83 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 490 mg E-produktu (24,0 %), EA, MS (FD), a malé, ale nešpecifikované množstvo Z-produktu. EA, MS (FD).

Príklad 99

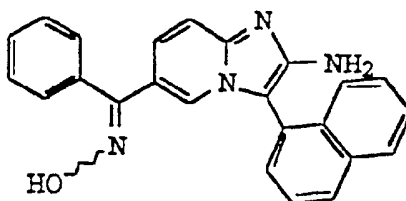
2-amino-3-(naft-2-yl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(naft-2-yl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,51 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 115 mg E-produktu (5,52 %). EA, MS (FD).

Príklad 100

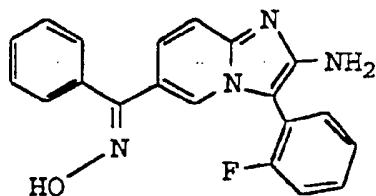
2-amino-3-naftyl-6-(benzyloxím- α -yl)-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-naftyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,51 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 470 mg E-produktu (22,6 %), EA, MS (FD), a 810 mg Z-produktu (38,9 %). NMR.

Príklad 101

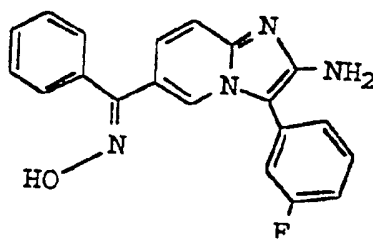
2-amino-3-(2-fluórfenyl)-6-[(E)-(benzyloxím- α -yl)]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,62 g, 7,92 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 1,08 g E-produktu (39,3 %). MS (FD), NMR.

Príklad 102

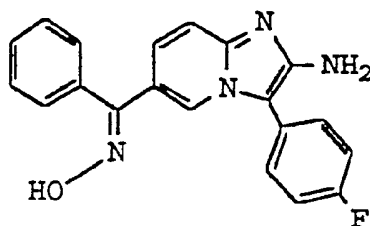
2-amino-3-(3-fluórfenyl)-6-[(E)-1-benzoyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(3-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 6,04 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 463 mg E-produktu (22,2 %). EA, MS (FD).

Príklad 103

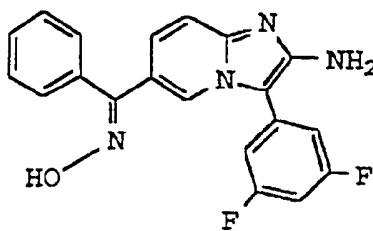
2-amino-3-(4-fluórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(4-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (3,00 g, 9,06 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 2,78 g E-produktu (88,8 %). EA, MS (FD).

Príklad 104

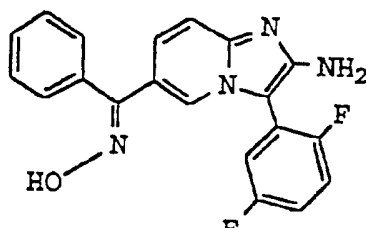
2-amino-3-(3,5-difluórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(3,5-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (1,00 g, 2,87 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 65 mg E-produktu (6,22 %). EA, MS (FD).

Príklad 105

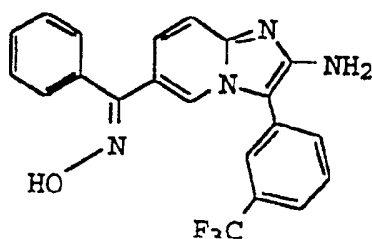
2-amino-3-(2,5-difluórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2,5-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (1,00 g, 2,87 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 315 mg E-produktu (30,2 %). EA, MS (FD).

Príklad 106

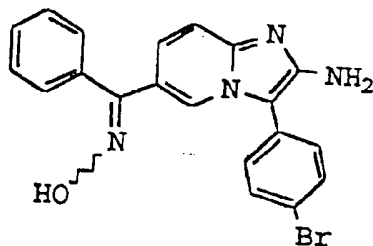
2-amino-3-(3-trifluórmetylfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(3-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,24 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 579 mg E-produktu (27,9 %). EA, MS (FD).

Príklad 107

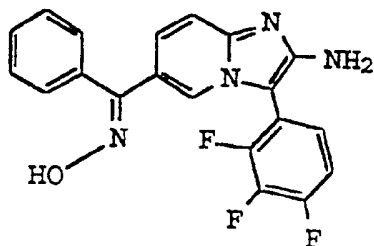
2-amino-3-(4-brómfenyl)-6-(benzyloxím- α -yl)-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(4-brómfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (1,80 g, 4,59 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 1,20 g 1 : 1 zmes E a Z izomérov produktu (64,2 %). EA, MS (FD).

Príklad 108

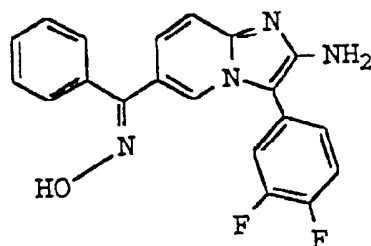
2-amino-3-(2,3,4-trifluórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2,3,4-trifluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,45 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 508 mg E-produktu (24,1 %). EA, MS (FD).

Príklad 109

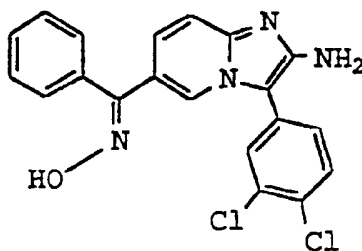
2-amino-3-(3,4-difluórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(3,4-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,73 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 507 mg E-produktu (24,2 %). EA, MS (FD).

Príklad 110

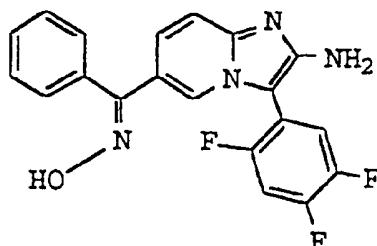
2-amino-3-(3,4-dichlórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(3,4-dichlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,25 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 643 mg E-produktu (31,1 %). EA, MS (FD).

Príklad 111

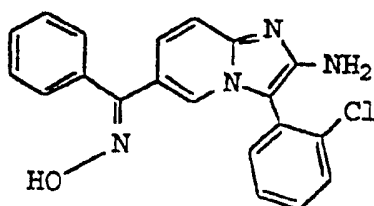
2-amino-3-(2,4,5-trifluórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2,4,5-trifluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,45 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 344 mg E-produktu (16,6 %). EA, MS (FD).

Príklad 112

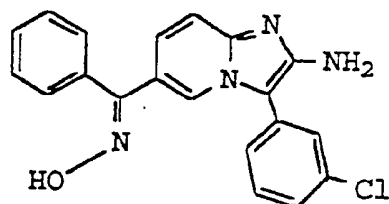
2-amino-3-(2-chlórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,76 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 180 mg E-produktu (8,61 %). EA, MS (FD).

Príklad 113

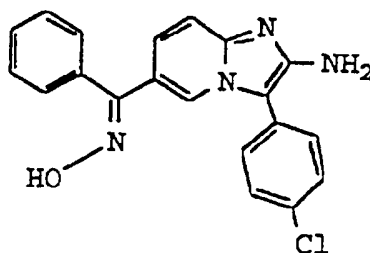
2-amino-3-(3-chlórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(3-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,75 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 551 mg E-produktu (26,4 %). EA, MS (FD).

Príklad 114

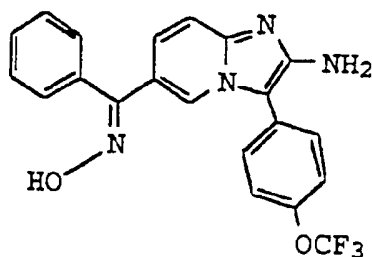
2-amino-3-(4-chlórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(4-chlórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,75 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 180 mg E-produktu (8,61 %). EA, MS (FD).

Príklad 115

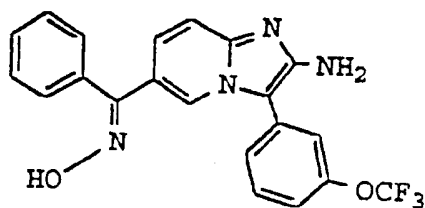
2-amino-3-(4-trifluórmetoxyfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(4-trifluórmetoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,04 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 393 mg E-produktu (18,4 %). EA, MS (FD).

Príklad 116

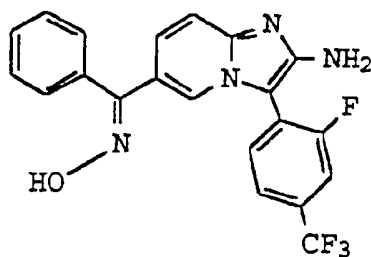
2-amino-3-(3-trifluórmetoxyfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(3-trifluórmetoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,04 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 224 mg E-produktu (10,8 %). EA, MS (FD).

Príklad 117

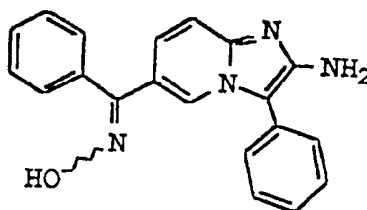
2-amino-3-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-6-(benzyloxím- α -yl)-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,01 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 742 mg E-produktu (35,7 %). EA, MS (FD).

Príklad 118

2-amino-3-fenyl-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín

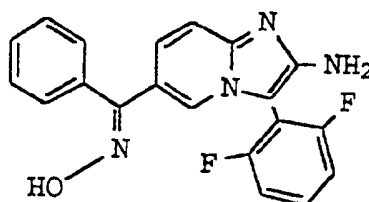


2-amino-3-fenyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (133 mg, 0,426 mmol) sa spracoval hydrochloridom hydroxylamínu (500 mg, 7,20 mmol), 2,5 ml pyridínu a 7,5 ml bezvodého EtOH. Po zahrievaní na teplotu spätného toku

počas 2,5 hodiny sa pridalo 200 ml EtOAc a roztok sa premýval dvakrát nasýteným NaHSO₃. Organická vrstva sa sušila nad MgSO₄ a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku. Produkt vykryštalizoval v EtOAc, čo poskytlo 64 mg E-produktu (45,7 %). MS (FD) a 68 mg Z-izoméru (48,6 %). MS (FD).

Príklad 119

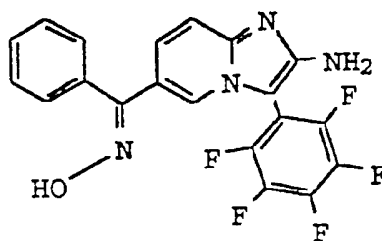
2-amino-3-(2,6-difluórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2,6-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,73 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 383 mg E-produktu (18,4 %). EA, MS (FD).

Príklad 120

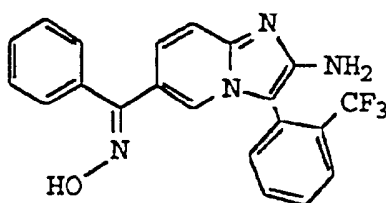
2-amino-3-(2,3,4,5,6-pentafluórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2,6-difluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (4,52 g, 11,2 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 940 mg E-produktu (20 %). EA, MS (FD).

Príklad 121

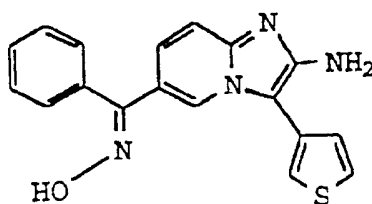
2-amino-3-(2-trifluórmetylfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,25 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 146 mg E-produktu (7,02 %). EA, MS (FD).

Príklad 122

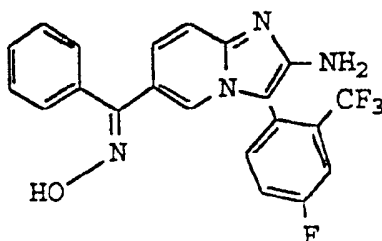
2-amino-3-(tiofén-3-yl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(tiofén-3-yl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 6,27 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 497 mg E-produktu (23,8 %). EA, MS (FD).

Príklad 123

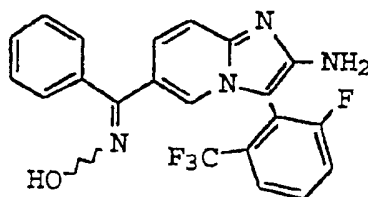
2-amino-3-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,01 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 288 mg E-produktu (13,8 %). EA, MS (FD).

Príklad 124

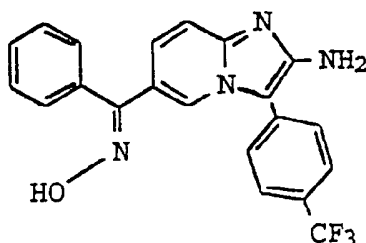
2-amino-3-(2-fluór-6-trifluórmetylfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2-fluór-6-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (1,28 g, 3,21 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 75,0 mg E-produktu (5,64 %). EA, MS (FD) a 395 mg Z-produktu (29,7 %). MS (FD), NMR.

Príklad 125

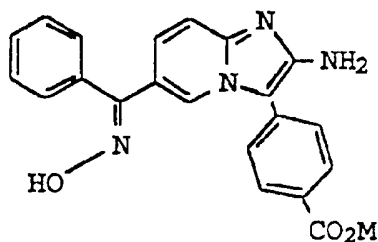
2-amino-3-(4-trifluórmetylfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(4-trifluórmetylfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,25 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 512 mg E-produktu (24,6 %). EA, MS (FD).

Príklad 126

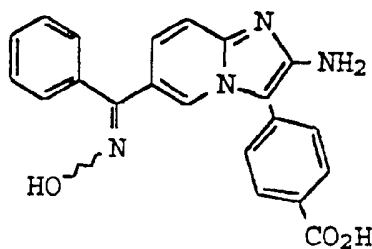
2-amino-3-(4-karbometoxyfenyl)-6-[(E)-benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(4-karbometoxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (1,00 g, 2,70 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 437 mg E-produktu (43,5 %). EA, MS (FD).

Príklad 127

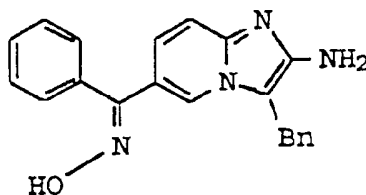
2-amino-3-(4-karboxyfenyl)-6-[benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(4-karboxyfenyl)-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,60 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 990 mg zmesi izomérov E a Z (46,6 % celkový výtťažok). NMR.

Príklad 128

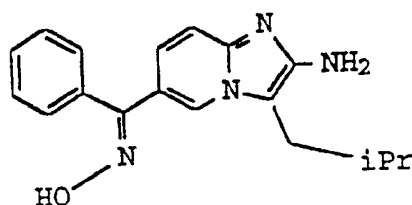
2-amino-3-benzyl-6-[benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-benzyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,60 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 210 mg E izoméru produktu (16,5 %). EA, MS (FAB).

Príklad 129

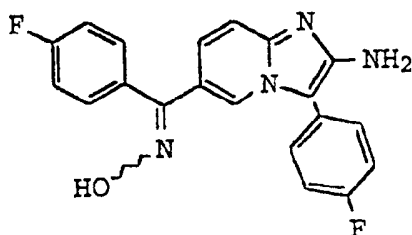
2-amino-3-izobutyl-6-[benzyloxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-izobutyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (820 mg, 2,80 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 120 mg E izoméru produktu (13,9 %). EA, MS (FAB).

Príklad 130

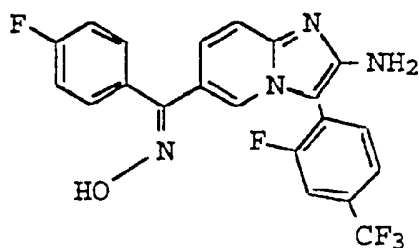
2-amino-3-(4-fluórfenyl)-6-[(E)-1-(4-fluórbenzyl)oxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(4-fluórfenyl)-6-(4-fluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 5,73 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 572 mg E-produktu (27,4 %). EA, MS (FD) a 198 mg Z-produktu (9,47 %). EA, MS (FD).

Príklad 131

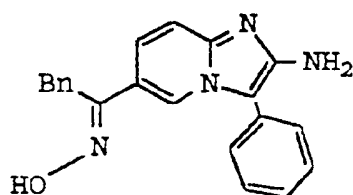
2-amino-3-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-6-[(E)-1-(4-fluórbenzyl)oxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-(2-fluór-4-trifluórmetylfenyl)-6-(4-fluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín (2,00 g, 4,80 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 310 mg E-produktu (15 %). EA, MS (FD).

Príklad 132

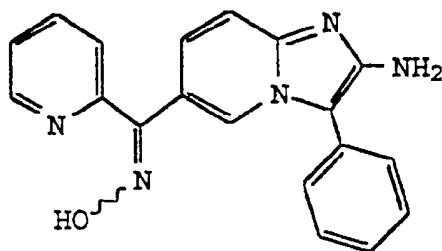
2-amino-3-fenyl-6-[(E)-fenylacetoxím- α -yl]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-fenyl-6-(α -fenylacetyl)-imidazo[1,2-a]pyridín (732 mg, 2,24 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 97, čo poskytlo 485 mg E-produktu (63,3 %). EA, MS (FD).

Príklad 133

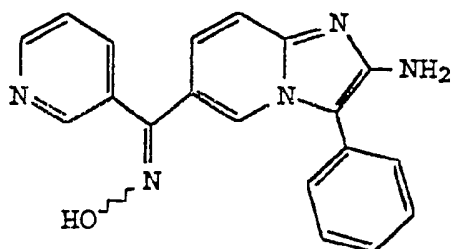
2-amino-3-fenyl-6-(pokolinyloxím- α -yl)-imidazo[1,2-a]pyridín



Do suspenzie 2-amino-3-fenyl-6-(pokolinoyl)-imidazo[1,2-a]pyridínu (1,57 g, 5,00 mmol) v 100 ml 80 % vodného EtOH sa pridal hydrochlorid hydroxylamínu (4,17 g, 60,0 mmol) a NaOAc (4,92 g, 60,0 mmol). Zmes sa zahrievala na teplotu spätného toku počas 6 hodín a potom sa rozpúšťadlo odstránilo za zníženého tlaku. Rezíduum sa rozdelilo medzi 900 ml EtOAc a 100 ml nasýteného NaHCO₃. EtOAc sa separoval a premýval nasýteným roztokom chloridu sodného, sušil nad Na₂SO₄, filtroval a koncentroval za zníženého tlaku. Rezíduum sa rekryštalizovalo z EtOAc, čo poskytlo zmes oboch izomérov produktov. Zmes sa rozotrela s CH₂Cl₂ a pevné látky sa filtrovali. Filtrát sa chromatografoval (normálna fáza), čo poskytlo 75,8 mg cis produktu (4,6 %). EA, MS (FD). Pevné látky sa rekryštalizovali dvakrát z MeOH, čo poskytlo 134 mg trans produktu (8,1 %). EA, MS (FD).

Príklad 134

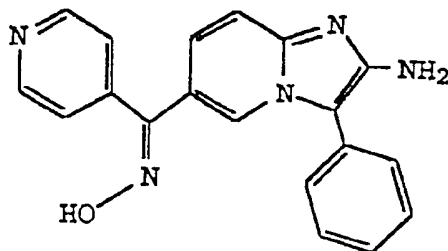
2-amino-3-fenyl-6-(nikotinyloxím- α -yl)-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-fenyl-6-(nikotinoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín (1,18 g, 3,75 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 78, čo poskytlo 127 mg cis produktu (10,3 %), MS (FD), NMR a 20,5 mg 80 % trans produktu (1,3 % upravené). MS (FD), NMR.

Príklad 135

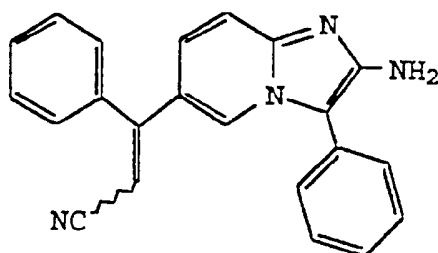
2-amino-3-fenyl-6-(cis-izonikotinyloxím- α -yl)-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-fenyl-6-(izonikotinoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín (1,57 g, 5,00 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 78, čo poskytlo 466 mg cis (28,3 %), EA, MS (FD), NMR a 230 mg trans (14 %). EA, MS (FD).

Príklad 136

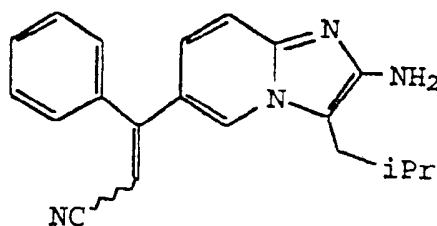
2-amino-3-fenyl-6-(1-fenyl-2-kyanovinyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-fenyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (1,57 g, 5,00 mmol) sa rozpustil v 30 ml THF a pridal sa dietylkyanofosfonát (1,63 g, 10,0 mmol) nasledovaný bistrimetylsilylamidom (0,5 M v toluéne, 5 ml, 10 mmol). Reakčná zmes sa nechala miešať počas 5 dní. THF sa odstránil za zníženého tlaku a rezíduum sa rozpustilo v 500 ml EtOAc. EtOAc sa premýval 50 ml H₂O, nasýteným roztokom chloridu sodného (2 x 50 ml), sušil nad Na₂SO₄, potom koncentroval za zníženého tlaku. Rezíduum sa čistilo okamžitou chromatografiou s normálnou fázou (EtOAc), čo poskytlo 250 mg produktu, ktorý sa rekryštalizoval z EtOAc, čo poskytlo 98 mg Z-produktu (5,82 %), EA, MS (FD) a 128 mg E-produktu (7,60 %). EA, MS (FD).

Príklad 137

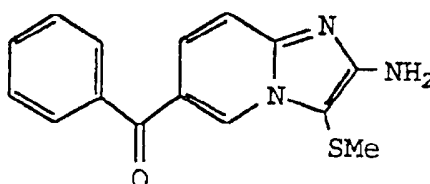
2-amino-3-izobutyl-6-(1-fenyl-2-kyanovinyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



2-amino-3-izobutyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (1,46 g, 5,00 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 136, čo poskytlo 200 mg Z-produktu (12,7 %), MS (FD), NMR a 130 mg E-produktu (8,23 %). EA, MS (FD).

Príklad 138

2-amino-3-metyltio-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



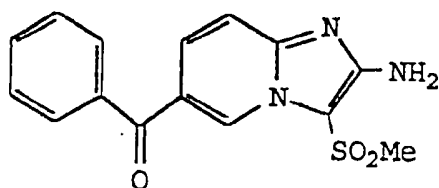
2-trifluóracetamido-3-metyltio-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (100 mg, 263 mmol) sa rozpustil v 20 ml zmesi MeOH/CH₂Cl₂ 1 : 1 a pridalo sa 5 g silikagelu. Zmes sa miešala pri teplote okolia počas 2 dní. Rezíduum sa filtrovalo a premývalo CH₂Cl₂ a roztok sa koncentroval za zníženého tlaku kvôli získaniu 63 mg (85 %) žltej pevnej látky.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2,12 (s, 3H, SMe), 4,40 (bs, 2H, NH₂), 7,46 - 7,80 (m, 7H, ArH + H₇ + H₈), 8,68 (d, J₅₇ = 1,7, H₅).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) δ: 18,0 (SMe), 95,0, 122,7, 125,8, 127,7, 128,5, 129,6, 132,6, 137,4, 145,3, 156,1, 193,5.

Príklad 139

2-amino-3-metylsulfonyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín

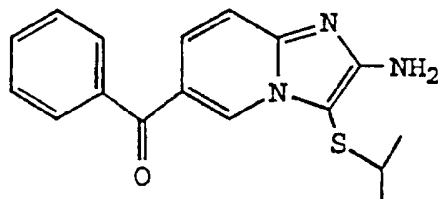


2-trifluóracetamido-3-metylsulfonyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (160 mg, 0,438 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 138 kvôli získaniu 92 mg (78 %).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3,06 (s, 3H, SO_2Me), 4,82 (bs, 2H, NH_2), 7,53 - 7,82 (m, 6H, $\text{ArH} + \text{H}_7 + \text{H}_8$), 8,78 (d, $J_{57} = 1,6$, H_5).

Príklad 140

2-amino-3-izopropyltio-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-3-izopropylsulfonyl-6-benzoyl-imidazo[1,2-a]pyridín (16 mg, 0,0393 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 138 kvôli získaniu 11 mg (88 %).

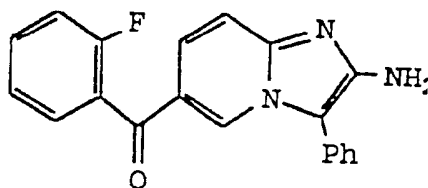
EIMS m/z 311 M^+ (28), 268 (100), 224 (27), 105 (41), 77 (29).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,75 (s, 1H, H_5), 7,79 - 7,47 (m, 7H, Ar), 4,62 (široký s, 2H, NH_2), 3,09 (hept., 1H, $J = 6,4$ Hz, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,22 (d, 6H, $J = 6,7$ Hz, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) δ : 199,3, 157,1, 145,2, 137,3, 132,6, 129,5, 128,4, 127,9, 126,0, 122,8, 113,6, 40,8, 23,4.

Príklad 141

2-amino-3-fenyl-6-(2-fluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



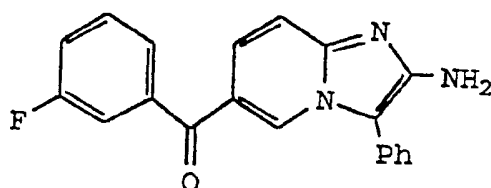
Do roztoku 1-bróm-2-fluórbenzénu (191 ml, 1,75 mmol) v bezvodom THF (2 ml) pod argónovou atmosférou sa pridalo po kvapkách t-butyllítium. Po miešaní počas 50 minút pri teplote -78 °C sa pridala roztok 2-amino-3-fenyl-6-(N-metyl-N-metoxycarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridínu (148 mg, 0,5 mmol) v bezvodom THF (3 ml). Výsledný červenooranžový roztok sa miešal pri rovnakej teplote počas ďalších 50 minút a potom nechal zahriať na teplotu okolia. Roztok sa vliadol do H₂O (20 ml) a extrahoval EtOAc (2 x 20 ml). Organická vrstva sa premývala H₂O, sušila nad (Na₂SO₄) a odstránila za zníženého tlaku kvôli získaniu hnedej pevnej látky. Surová pevná látka sa čistila stĺpcovou chromatografiou (CH₂Cl₂/CH₃CN 2,5/1) kvôli získaniu 84,0 mg (50,6 %) produktu vo forme žltej pevnej látky.

MS (FAB) m/z 332,2 M⁺+1, 51,99),

NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 4,27 (bs, 2H, NH), 7,12 - 7,58 (m, 11H, ArH + H₇ + H₈), 8,71 (s, H₅).

Príklad 142

2-amino-3-fenyl-6-(3-fluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



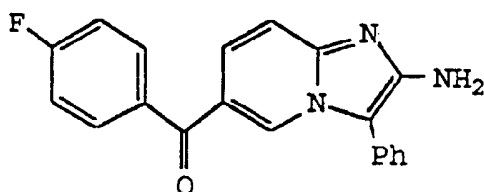
2-amino-3-fenyl-6-(N-metyl-N-metoxycarbamoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín
(148 mg, 0,500 mmol) a 1-bróm-3-fluórbenzén sa premenili na produkt z názvu
spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 141 kvôli získaniu 37
mg (37 %).

MS (FAB+) m/z 332,2 ($M^+ + 1$, 86,6).

NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ : 4,22 (bs, 2H, NH_3), 7,21 - 7,55 (m, 11H, ArH + H_7 + H_8), 8,69 (d, $J_{57} = 1,1$, H_5).

Príklad 143

2-amino-3-fenyl-6-(4-fluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín

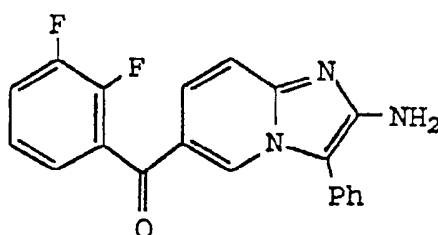


2-amino-3-fenyl-6-(N-metyl-N-metoxycarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridín
(584 mg, 1,97 mmol) a 1-bróm-4-fluórbenzén sa premenili na produkt z názvu
spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 141, čo poskytlo 205
mg (52 %).

NMR (200 MHz, CDCl_3) δ : 4,31 (bs, 2H, NH), 7,15 (m, 2H, F-ArH), 7,25 - 7,56 (m, 7H, ArH + H_7 + H_8), 7,78 (m, 2H, F-ArH), 8,69 (s, H_5).

Príklad 144

2-amino-3-fenyl-6-(2,3-difluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



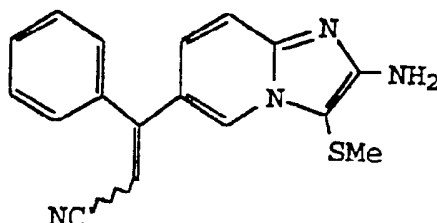
Do roztoku 2,3-difluórbrómbenzénu (0,945 g, 8,44 mmol) v bezvodom THF (20 ml), sa pridal n-butyllítium (1,6 M v hexánoch, 5,27 ml) pri teplote -78°C . Výsledný žltý roztok sa miešal pri rovnakej teplote počas 70 minút, potom sa pridal po kvapkách kanylou roztok 2-amino-3-fenyl-6-(N-metyl-N-metoxycarbamoyl)imidazo[1,2-a]pyridínu (500 mg, 1,69 mmol) v bezvodom THF (20 ml) pod atmosférou argónu. Výsledný oranžový roztok sa nechal zahriať veľmi pomaly na teplotu okolia v priebehu 2,5 hodinovej periódy. Pridal sa nasýtený NH_4Cl a zmes sa miešala počas 25 minút a potom sa extrahovala EtOAc. Organická vrstva sa premývala nasýteným roztokom chloridu sodného a sušila (Na_2SO_4). Rozpúšťadlá sa odparili a rezíduum sa čistilo stĺpcovou chromatografiou ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$, 4/1) kvôli získaniu 440 mg (74,7 %) produktu vo forme žltej pevnej látky.

MS (FAB) m/z 350,1 ($\text{M}^+ + 1$, 100,0).

NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 5,71 (bs, 2H, NH), 7,27- 7,70 (m, 11H, F-ArH + ArH + H_7 + H_8), 8,58 (dd, $J_{57} = 1,8$, $J_{58} = 0,9$, H_5).

Príklad 145

2-amino-3-metyltio-6-(1-fenyl-2-kyanovinyl)-imidazo[1,2-a]pyridín



Do roztoku 2-amino-3-metyltio-6-benzoyl-imidazo [1,2-a]pyridínu (40 mg, 0,14 mmol) v 4 ml bezvodého THF sa pridal po kvapkách dietylfosfononitril (265 mg, 1,5 mmol) pri teplote -78 °C. Vytvorila sa oranžová pevná látka. Pridali sa 2 ml THF a reakčná zmes sa miešala počas 2 hodín pri teplote -78 °C. Reakčná zmes sa nechala zahriať na teplotu okolia v priebehu 3 hodín. Roztok sa sfarbil do zelena. Zmes sa hydrolyzoval kvapkou H₂O, rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku a rezíduum sa vystavilo stĺpcovej chromatografii (EtOAc), čo poskytlo 23 mg (51 %) E-izoméru.

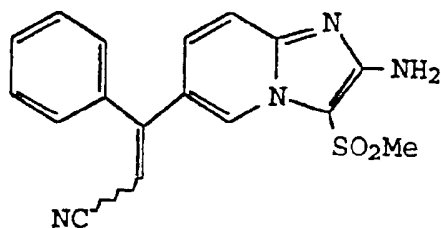
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2,22 (s, 3H, SMe), 4,43 (bs, 2H, NH₂), 5,75 (s, 1H, H vinyl), 7,04 (dd, 1H, J₅₇ = 2,0, J₇₈ = 9,1, H₇), 7,32 - 7,50 (m, 6H, ArH + H₈), 8,54 (dd, J₅₈ = 0,9, J₅₇ = 2,0, H₅).

a 14 mg (32 %) Z-izoméru.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 2,10 (s, 3H, SMe), 4,40 (bs, 2H, NH₂), 5,79 (s, 1H, H vinyl), 7,13 (dd, 1H, J₅₇ = 1,9, J₇₈ = 9,2, H₇), 7,32 (dd, J₅₈ = 0,8, J₇₈ = 9,2, H₈), 7,47 - 7,53 (m, 5H, ArH), 8,07 (dd, J₅₈ = 0,8, J₅₇ = 1,9, H₅).

Príklad 146

2-amino-3-metylsulfonyl-6-(1-fenyl-2-kyanovinyl)-imidazo[1,2-a]pyridín

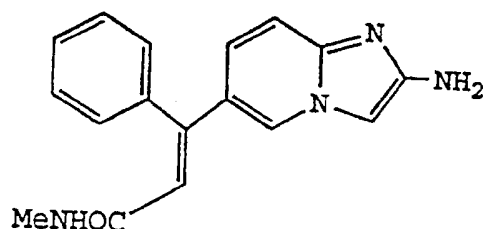


2-amino-6-benzoyl-3-(metylsulfonyl)imidazo[1,2-a]pyridín sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 145 kvôli získaniu vinylnitrilu vo forme zmesi 2 izomérov E : Z v pomere 1 : 2 a 77 % celkovom výťažku. Z-izomér sa izoloval stĺpcovou chromatografiou (izopropanol : EtOAc/ 3 : 7).

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 3,17 (s, 3H, SO_2Me), 4,66 (bs, 2H, NH_2), 5,77 (s, 1H, vinyl), 7,10 (dd, 1H, $J_{57} = 1,8$, $J_{78} = 9,3$, H_7), 7,30 - 7,46 (m, 6H, $\text{ArH} + \text{H}_8$), 8,82 (dd, $J_{58} = 0,8$, $J_{57} = 1,8$, H_5).

Príklad 147

2-amino-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



2-trifluóracetamido-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín (300 mg, 0,77 mmol) sa miešal v prítomnosti 0,5 N NaOH (17 ml) pri teplote okolia počas 5 hodín. Roztok sa neutralizoval na $\text{pH} = 7$ pomocou HCl

(5 % vodný roztok) a extrahoval CHCl_3 (3 x 50 ml). Skombinované organické extrakty sa sušili (Na_2SO_4) a rozpúšťadlo sa odstránilo za zníženého tlaku, čo poskytlo 130 mg (58 %) produktu vo forme svetlohnedej pevnej látky.

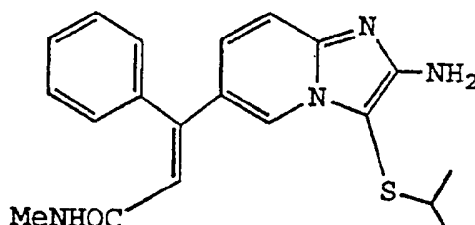
Teplota topenia: 97 - 99 °C.

NMR (CDCl_3) δ 7,61 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, H_5), 7,47 - 7,41 (m, 3H, Ar), 7,33 - 7,27 (m, 3H, Ar), 7,12 (dd, 1H, $J = 9,3, 1,8$ Hz, $\text{H}_7 + \text{H}_8$), 6,77 (s, 1H, H_3), 6,36 (s, 1H, H vinyl), 5,13 (široký d, 1H, $J = 4,9$ Hz, NHMe), 3,90 (široký s, 2H, NH_2), 2,62 (d, 3H, $J = 4,9$ Hz, CH_3NH).

EIMS m/z 292 M^+ (100), 262 (32), 234 (20), 223 (15), 215 (13), 178 (8), 160 (10), 117 (6), 105 (9), 77 (9).

Príklad 148

2-amino-3-izopropyltio-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



Do roztoku 2-trifluóracetamido-3-jód-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]imidazo[1,2-a]pyridínu (72 mg, 0,15 mmol) v 5 ml THF ochladeného na teplotu -78 °C sa pridal fenyllítium (230 μl , 0,33 mmol) pod argónovou atmosférou. Reakčná zmes sa miešala počas 3 minút pred injekciou t-butyllítia (310 μl , 0,38 mmol). Po miešaní počas 10 minútovej periódy sa pridal roztok izopropylizopropántiolsulfonátu (109 mg, 0,600 mmol) v 5 ml THF. Reakčná zmes sa miešala počas 30 minút pri teplote -78 °C a potom sa reakcia zastavila 2 kvapkami H_2O a 10 ml THF. Pridal sa etylacetát (15 ml) a zmes sa nechala

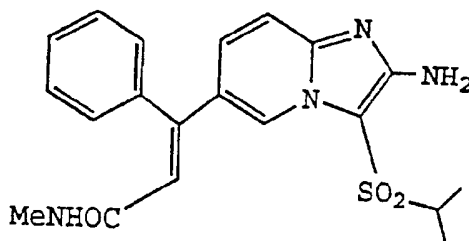
zahriať na teplotu okolia. Roztok sa filtroval cez celit a rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku. Radiálna chromatografia poskytla izopropylsulfid s odštiepenou trifluóracetylovou skupinou a medziprodukt v čistej forme. Pomer medziprodukt/produkt závisí od rýchlosti radiálnej chromatografie. Trifluóracetylový materiál sa zmiešal so silikagélom v MeOH/CH₂Cl₂ a koláč sa miešal počas 2 dní. Po filtrácii sa získal produkt s celkovým výťažkom 73 %.

EIMS m/z 366 M^+ (33), 323 (100), 293 (18), 237 (15), 196 (10), 178 (7), 102 (6).

NMR ¹H-(CDCl₃) δ 8,01 (d, 1H, J = 1,5 Hz, H₅), 7,47 - 7,20 (a, 7H, Ar), 6,40 (s, 1H, H vinyl), 5,20 (široký s, 1H, J = 4,9 Hz, NHMe), 4,26 (široký s, 2H, NH₂), 2,97 (hept, 1H, J = 6,8 Hz, CH(CH₃)₂), 2,65 (d, 3H, J = 4,9 Hz, CH₃NH), 1,13 (d, 6H, J = 6,8 Hz, (CH₃)₂CH).

Príklad 149

2-amino-3-izopropylsulfonyl-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



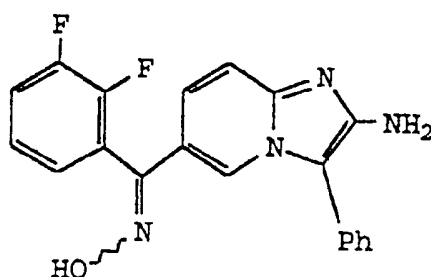
2-trifluóracetamido-3-izopropylsulfonyl-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín (45 mg, 0,09 mmol) sa rozpustil v 1 : 1 zmesi MeOH : CH₂Cl₂ a silikagél sa pridával do získania koláča. Koláč sa intenzívne miešal počas 2 dní. Po filtrácii cez celit sa získal produkt vo forme bielej pevnej látky (33 mg, 89 %).

EIMS m/z 398 M^+ (44), 292 (100), 262 (27), 233 (15), 215 (9), 205 (8), 178 (7), 77 (6), 58 (8).

NMR ($CDCl_3$) δ 8,46 (s, 1H, H_5), 7,53 - 7,30 (m, 7H, Ar), 6,41 (s, 1H, H vinyl), 5,30 (d, 1H, $J = 4,8$ Hz, NHMe), 5,17 (široký s, 2H, NH_2), 3,26 (hept, 1H, $J = 7,0$ Hz, $CH(CH_3)_2$), 2,12 (d, 3H, $J = 4,8$ Hz, CH_3NH), 1,34 (d, 6H, $J = 7,0$ Hz, $(CH_3)_2CH$).

Príklad 150

2-amino-3-fenyl-6-(1-(2,3-difluórfenyl)oxím)-imidazo[1,2-a]pyridín

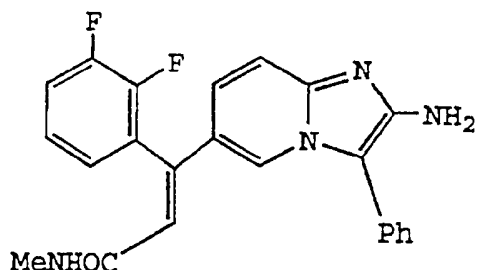


2-amino-3-fenyl-6-(2,3-difluórbenzoyl)-imidazo[1,2-a]pyridín (0,15 g, 0,43 mmol) sa zmiešal s hydrochloridom hydroxylamínu (0,357 g, 5,16 mmol) a NaOAc (0,424 g, 5,16 mmol) v 80 % roztoku EtOH (9 ml). Reakčná zmes sa zahrievala na teplotu spätného toku pod argónovou atmosférou počas 20 hodín. Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku a rezíduum sa vybralo v EtOAc- H_2O . Organická vrstva sa premývala nasýteným $NaHCO_3$ (2 x 20 ml) a nasýteným roztokom chloridu sodného (2 x 25 ml) a potom sušila (Na_2SO_4) a odparila kvôli získaniu produktu kvantitatívne vo forme žltej pevnej látky. Pomer E : Z, určený pomocou NMR, sa rovnal (2/1).

NMR (200 MHz, $DMSO-d_6$) δ 5,34 (bs, NH_2 E), 5,38 (NH_2 Z), 8,04 (s, H_5 B), 8,91 (H_5 Z), 11,77 (s, OH E), 12,14 (s, OH Z).

Príklad 151

2-amino-3-fenyl-6-(1-(2,3-difluórfenyl)-2-N-metylkarbamoylviny)-imidazo[1,2-a]pyridín



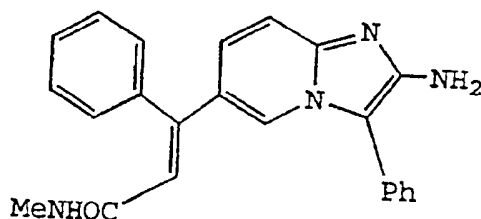
2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-[(E)-1-(2,3-difluórfenyl)-2-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín (0,13 g, 0,26 mmol) sa rozpustil v zmesi MeOH/diizopropyletylamín (4 ml 1/1 obj.) a zahrieval na teplotu spätného toku pod argónovou atmosférou počas 4 dní. Rozpúšťadlá sa odstránili za zníženého tlaku a zmes sa čistila stĺpcovou chromatografiou (CH₂Cl₂/CH₃CN/MeOH 55/40/5) kvôli získaniu 27 mg (32,5 %) produktu.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 3,86 (d, J = 9,0 Hz, 3H, CONHCH₃), 4,15 (bs, 2H, NH), 6,64 (s, H vinyl), 7,02 - 7,45 (m, 10H, F-ArH + ArH + H₇ + H₈), 8,14 (d, J₅₇ = 1,5, H₅).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 33,7, 114,6, 118,0, 118,4, 121,0, 121,6, 122,4, 122,6, 123,2, 124,2, 127,7, 127,7, 128,9, 129,7, 147,0, 148,7, 161,9.

Príklad 152

2-amino-3-fenyl-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín

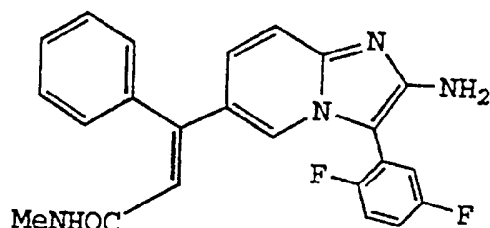


2-trifluóracetamido-3-fenyl-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín (190 mg, 0,420 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 151 kvôli získaniu 127 - 135 mg (85 - 90 %).

NMR (200 MHz, CD₃OD) δ 2,60 (s, 3H, NHCH₃), 6,44 (s, 1H, H_{viny}), 7,20 - 7,42 (m, 12H, ArH + H₇ + H₈), 7,91 (bs, 1H, H₅).

Príklad 153

2-amino-3-(2,5-difluórfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



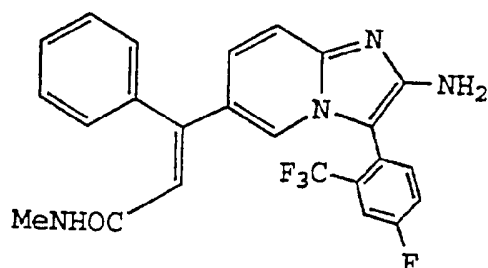
2-trifluóracetamido-3-(2,5-difluórfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín (333 mg, 0,682 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 151 kvôli získaniu 227 - 241 mg (85 - 90 %).

EIMS m/z 404 M⁺ (100), 374 (17), 345 (12), 207 (9), 152 (7), 140 (7), 105 (7), 77 (11).

NMR (CDCl₃) δ 7,62 (dd, 1H, J = 2,1, 1,2 Hz, H₅), 7,45 - 6,99 (m, 10H, Ar), 6,35 (s, 1H, H_{viny}), 5,19 (d, 1H, J = 4,9 Hz, NH), 4,18 (šíroký s, 2H, NH₂), 2,63 (d, 3H, J = 5,0 Hz, CH₃).

Príklad 154

2-amino-3-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



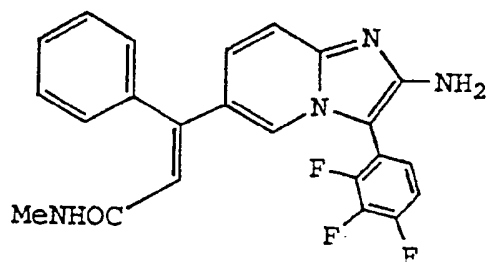
2-trifluóracetamido-3-(2-trifluórmetyl-4-fluórfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín (310 mg, 0,576 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 151 kvôli získaniu 216 - 229 mg (85 - 90 %).

MS (FD) (EI+) m/z 454 M^+ (100), 424 (19), 395 (12), 356 (7), 279 (10), 209 (11), 77 (9).

NMR ($CDCl_3$) δ 7,52 (dd, 1H, $J = 8,4$ Hz, $H_7 + H_8$), 7,47 - 7,16 (m, 9H, Ar), 6,94 (d, 1H, $J = 8,9$ Hz, $H_7 + H_8$), 6,16 (s, 1H, H_{vinyl}), 5,39 (široký d, 1H, $J = 4,6$ Hz, NHMe), 3,92 (široký s, 2H, NH_2), 2,55 (d, 3H, $J = 4,7$ Hz, CH_3).

Príklad 155

2-amino-3-(2,3,4-trifluórfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-



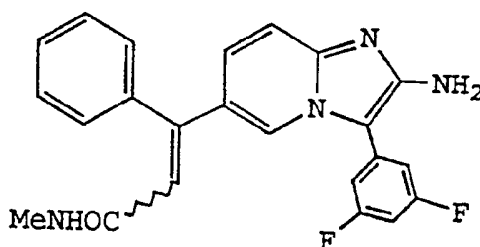
2-trifluóracetamido-3-(2,3,4-trifluórfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín (134 mg, 0,265 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 151 kvôli získaniu 92,3 - 97,7 mg (85 - 90 %).

EIMS m/z 423 M^+ (6), 422 (25), 392 (6), 353 (14), 259 (14), 105 (16), 84 (100).

NMR ($CDCl_3$) δ 7,70 (s, 1H, $C_7H_3N_2$), 7,44 - 7,00 (m, 9H, Ar), 6,63 (s, 1H, $CH=C$), 5,20 (s široký, 1H, $NH-CH_3$), 4,13 (s široký, 2H, NH_2), 2,62 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H, $NH-CH_3$).

Príklad 156

2-amino-3-(3,5-difluórfenyl)-6-(1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny)-imidazo[1,2-a]pyridín



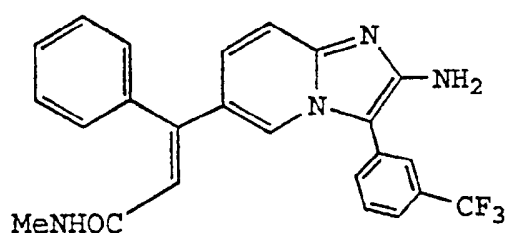
2-trifluóracetamido-3-(3,5-difluórfenyl)-6-(1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny)-imidazo[1,2-a]pyridín (113 mg, 0,232 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 151 kvôli získaniu 77,3 - 81,8 mg (85 - 90 %).

EIMS m/z 405 M^+ (34), 404 (100), 374 (22), 345 (17), 84 (14).

NMR ($CDCl_3$) δ 8,28 a 7,92 (s, 1H, $C_7H_3N_2$), 7,5 - 6,7 (a, 10H, Ar), 6,36 a 6,28 (s, 1H, $CH=C$), 5,71 - 5,24 (s široký, 1H, $NH-CH_3$), 4,22 (s široký, 2H, NH_2), 2,82 a 2,65 (d, $J = 4,9$ a $4,9$ Hz, 3H, $NH-CH_3$).

Príklad 157

2-amino-3-(3-trifluórmetylfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



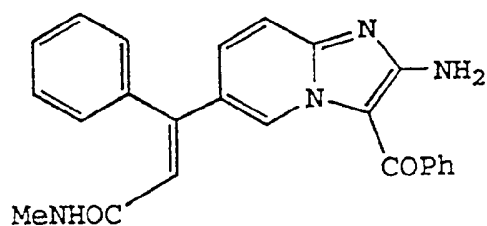
2-trifluóracetamido-3-(3-trifluórmetylfenyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín (142 mg, 0,273 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 151 kvôli získaniu 98,4 - 104 mg (85 - 90 %).

EIMS m/z 437 M^+ (36), 436 (100), 406 (18), 377 (16), 279 (10), 77 (6).

NMR ($CDCl_3$) δ 7,83 (s, 1H, $C_7H_3N_2$), 7,64 (m, 11H, Ar), 6,42 a 6,38 (s, 1H, $CR=C$) 5,13 (s široký, 1H, $NH-CH_3$), 4,11 (s široký, 2H, NH_2), 2,62 (d, $J = 4,9$ Hz, 3H, $NH-CH_3$).

Príklad 158

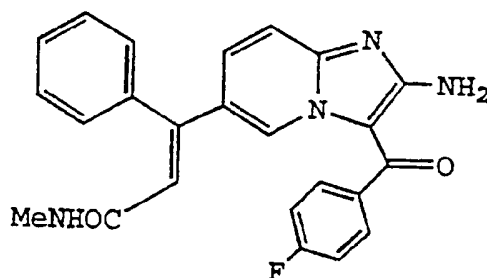
2-amino-3-benzoyl-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



1-(2-oxo-2-fenyletyl)-2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-metylkarbamoylviny]-pyridínium jodid (0,250 g, 0,482 mmol) sa zmiešal s aminonitrilom (220 mg, 0,49 mmol) a K_2CO_3 (200 mg, 1,47 mmol) v 10 ml CH_3CN . Reakčná zmes sa zahrievala na teplotu spätného toku počas 14 hodín. Po ochladení na teplotu okolia sa zmes filtrovala a filtračný koláč sa premýval CH_3CN . Matečná tekutina sa odparila a rezíduum sa čistilo stĺpcovou chromatografiou (acetón/EtOAc 1 : 1) kvôli získaniu 62,8 mg produktu vo forme mierne zafarbenej pevnej látky s 39 % výťažkom. MS (HR), NMR.

Príklad 159

2-amino-3-(4-fluórbenzoyl)-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



1-[2-oxo-2-(4-fluórbenzoyl)etyl]-2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-metylkarbamoylviny]pyridínium jodid (400 mg, 0,740 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 158 kvôli získaniu 118 mg (38 %).

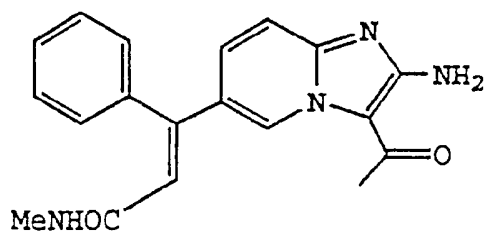
IR (KBr) (cm^{-1}): 3676, 3457, 3283, 3102, 1735, 1640, 1448, 1352, 1154, 849, 700.

NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,56 (s, 1H), 7,86 (d, 1H, $J = 5,12$), 7,56 - 7,49 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, $J = 8,79$), 7,3 - 7,2 (m, 5H), 7,15 (m, 2H), 6,44 (s, 1H), 6 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

MS (HR): vypočítané pre $C_{24}H_{19}N_4O_2$ 414,1492, nájdené 414,1498.

Príklad 160

2-amino-3-acetyl-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



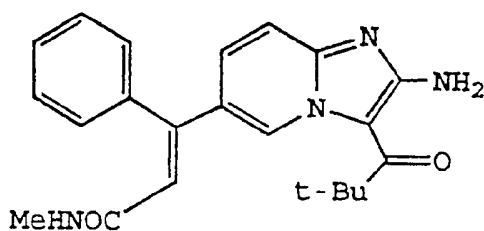
1-[2-oxopropyl]-2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-metylkarbamoylviny]pyridínium jodid (400 mg, 0,870 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 158 kvôli získaniu 118 mg (40 %).

MS (HR) m/z vypočítané pre $C_{19}H_{18}N_4O_2$ 334,1430, nájdené 334,1430.

IR (KBr) (cm^{-1}): 3440, 1614, 1530, 1458, 1348, 820.

Príklad 161

2-amino-3-t-butylacetyl-6-[(E)-1-fenyl-2-N-metylkarbamoylviny]-imidazo[1,2-a]pyridín



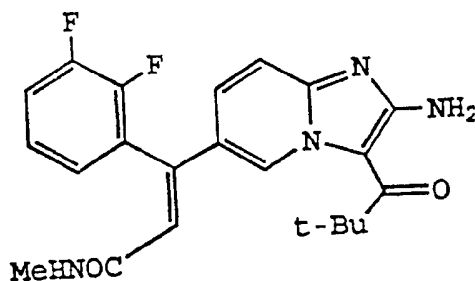
1-[2-oxo-3,3-dimetylbutyl]-2-chlór-5-[(E)-1-fenyl-2-metylkarbamoylvinyl]-pyridínium jodid (140 mg, 0,280 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 158 kvôli získaniu 31,9 mg (30 %).

MS (HR): vypočítané pre $C_{22}H_{24}N_4O_2$ 376,1899, nájdené 376,1900.

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 7,8 (d, 1H, $J = 4,4$), 7,4 - 7,3 (m, 4H), 7,18 (d, 1H, $J = 4$), 7,16 (d, 1H, $J = 2,5$), 6,43 (s, 1H), 6,35 (s, 2H), 2,52 (d, 3H, $J = 4,4$), 1,17 (s, 9H).

Príklad 162

2-amino-3-*t*-butylacetyl-6-[(E)-1-(2,3-difluórfenyl)-2-*N*-metylkarbamoylvinyl]-imidazo[1,2-*a*]pyridín



1-[2-oxo-3,3-dimetylbutyl]-2-chlór-5-[(E)-1-(2,3-difluórfenyl)-2-metylkarbamoylvinyl]pyridínium jodid (120 mg, 0,220 mmol) sa premenil na produkt z názvu spôsobom v zásade analogickým spôsobu podľa Príkladu 158 kvôli získaniu 11,2 mg (12 %).

MS (HR): vypočítané pre $C_{22}H_{22}N_4O_2F_2$ 412,1711, nájdené 412,1713.

NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,4 (s, 1H), 7,28 (d, 1H, $J = 1,1$), 7,21 - 7,14 (m, 3H), 6,98 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 5,62 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 2,78 (d, 3H, $J = 4,76$), 1,32 (s, 9H).

Ako bolo uvedené vyššie, zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú použiteľné ako antivírusové činidlá. Vykazujú inhibičnú aktivitu proti rôznym kmeňom enterovírusov a rinovírusov. Vyhotovením predloženého vynálezu je spôsob liečenia alebo prevencie picornavírusovej infekcie zahrňujúci podávanie príjemcovi, ktorý ho potrebuje, účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli.

Výraz „účinné množstvo“, ako sa tu používa, znamená množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré je schopné inhibovať vírusovú replikáciu. Inhibícia picornavírusov uvažovaná v spôsobe podľa predloženého vynálezu zahrňuje podľa potreby buď terapeutické alebo profylaktické pôsobenie. Konkrétna dávka zlúčeniny, podávaná v spôsobe podľa predloženého vynálezu kvôli získaniu terapeutického alebo profylaktického účinku bude prirodzene určená s ohľadom na konkrétne okolnosti daného prípadu, ktoré zahrňujú napríklad podávanú zlúčeninu, spôsob podávania, ošetrovaný stav a liečené individuum. Typická denná dávka zahrňuje dávkové úrovne od približne 0,01 mg/kg do približne 50 mg/kg telesnej hmotnosti účinnej zlúčeniny podľa predloženého vynálezu. Výhodné denné dávky sú všeobecne od približne 0,05 mg/kg do približne 20 mg/kg a ideálne od približne 0,1 mg/kg do približne 10 mg/kg.

Zlúčeniny sa môžu podávať radom rôznych ciest, ktoré zahrňujú cestu orálnu, rektálnu, transdermálnu, subkutánnu, intravenóznú, intramuskulárnu a intranazálnu. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú výhodne pred podávaním upravené ako farmaceutické prípravky. Preto je ďalším vyhotovením predloženého vynálezu farmaceutický prípravok, zahrňujúci účinné množstvo zlúčeniny všeobecného vzorca (I) alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli a farmaceuticky prijateľný nosič, rozpúšťadlo alebo excipient.

Účinná zložka v takomto prípravku zahrňuje od 0,1 % do 99,9 % hmotn. zlúčeniny. Pod „farmaceuticky prijateľným“, sa myslí nosič, rozpúšťadlo alebo excipient, ktoré sú zlúčiteľné s ďalšími zložkami prípravku a nie sú škodlivé jeho príjemcovi.

Opisovaný farmaceutický prípravok sa pripraví známymi spôsobmi za použitia dobre známych a ľahko dostupných zložiek. Pri výrobe kompozícií podľa predloženého vynálezu sa účinná zložka zvyčajne zmieša s nosičom alebo zriedi nosičom alebo sa obklopí nosičom vo forme kapsuly, vrečka, tobolky alebo ďalšieho obalu. Pokiaľ nosič slúži ako rozpúšťadlo, môže ním byť pevný, polotuhý alebo kvapalný materiál, ktorý pôsobí ako vehikulum, excipient alebo médium pre účinnú zložku. Kompozície teda môžu mať formu tabliet, piluliek, práškov, oplátok, toboliek, elixírov, suspenzií, emulzií, roztokov, sirupov, aerosólov (vo forme pevnej látky alebo v kvapalnom médiu), masť, obsahujúcich napríklad až do 10 % hmotn. účinnej zlúčeniny, mäkkých a tvrdých želatínových kapsúl, čapíkov, sterilných injektovateľných roztokov, sterilne balených práškov a podobne.

Nasledujúci príklad prípravku je iba ilustratívny a nemyslí sa ako obmedzenie rozsahu predmetu vynálezu akýmkoľvek spôsobom.

Prípravok 1

Tvrdé želatínové kapsuly sa pripravili z nasledujúcich zložiek:

Množstvo	(mg/kapsula)
Účinná zložka	250
Sušený škrob	200
Stearan horečnatý	10
Celkovo	460 mg

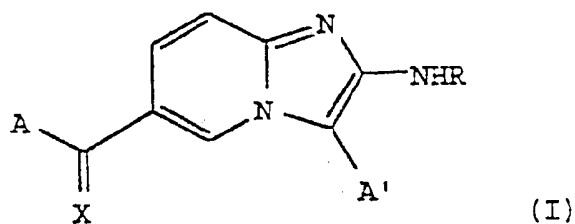
Spôsob testovania

L'advinové bunky africkej zelenej opice (BSC-1) alebo bunky Hela (5 - 3) sa pestovali v 25 ml Falcon bankách pri teplote 37 °C v médiu 199 s 5 % inaktivovaného fetálneho hovädzieho séra (FBS), penicilínom (150 jednotiek 1 ml) a streptomycínom (150 mikrogramov na jeden mililiter (µg/ml)). Keď sa

vytvorili súvislé vrstvy, supernatant rastového média sa odstránil a 0,3 ml vhodného zriedenia vírusu (napríklad echo, Mengo, Coxsackie, polio alebo rinovírus) sa pridali do každej banky. Po absorpcii počas jednej hodiny pri teplote okolia bola vírusom infikovaná bunková vrstva zakrytá a médiom zahrňujúcim jedna 1 % Ionagar č. 2 a jednak dvojnásobné médium 199 s FBS, penicilínom a streptomycínom, ktoré obsahovalo testovanú látku v koncentráciách 100, 50, 25, 12, 6, 3 a 0 $\mu\text{g/ml}$. Banka bez obsahu testovanej látky slúžila ako kontrola pre test. Zásobné roztoky zlúčenín sa zriedili dimetylsulfoxidom na koncentrácie $10^4 \mu\text{g/ml}$. Banky sa potom inkubovali počas 72 hodín pri teplote 37 °C pre polio, Coxsackie, echo a Mengo vírus a 120 hodín pri teplote 32 °C pre rinovírus. Vírusové plaký sa pozorovali v tých oblastiach, ktoré sa infikovali vírusom a kde vírus sa reprodukoval v bunkách. Roztok 10 % formalínu a 2 % octanu sodného sa pridali do každej banky kvôli inaktivácii vírusu a kvôli fixácii vrstvy buniek k povrchu banky. Vírusové plaký, bez ohľadu na ich veľkosť, sa počítali po ofarbení okolitých oblastí buniek kryštalicou violetou. Počet plakov sa pozoroval pre každú koncentráciu testovanej látky s kontrolným počtom. Aktivita testovanej zlúčeniny sa môže vyjadriť ako percento zníženia plakov alebo percento inhibície. Alternatívne sa môže koncentrácia látky, ktorá inhibuje vytváranie plakov o 50 %, použiť ako miera aktivity. 50 % inhibície zodpovedá hodnote, označovanej ako „ IC_{50} „. Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu vykazujú 30 %, výhodne 50 % a najvýhodnejšie viac ako 85 % inhibície vytvárania plakov pri koncentrácii 50 μmol . Dávkové titrácie odozvy na zlúčeniny podľa predloženého vynálezu preukazujú hodnoty IC_{50} menšie ako 10 μM .

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Antivirálna zlúčenina všeobecného vzorca (I):



v ktorom:

A predstavuje fenyl, pyridyl, substituovaný fenyl, substituovaný pyridyl alebo benzyl,

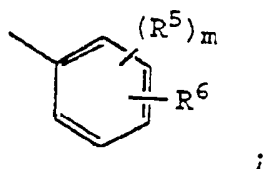
R predstavuje atóm vodíka, COR^4 alebo COCF_3 ,

X predstavuje O;

R^1 predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, CN, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $\text{-C}\equiv\text{CH}$, $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$ alebo CONR^2R^3 ,

R^2 a R^3 predstavujú nezávisle od seba atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl,

A' predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, benzyl, naftyl, tienyl, furyl, pyridyl, pyrölyl, COR^4 , $\text{S}(\text{O})_n\text{R}^4$ alebo skupinu všeobecného vzorca:



R^4 predstavuje C_1 - C_6 alkyl, fenyl alebo substituovaný fenyl;

n sa rovná 0, 1 alebo 2,

R^5 predstavuje nezávisle v každom svojom výskyte atóm vodíka alebo atóm halogénu,

m sa rovná 1, 2, 3 alebo 4, a

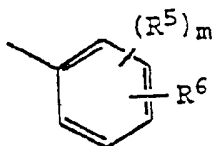
R^6 predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, CF_3 , OH , CO_2H , NH_2 , NO_2 , $CONHOCH_3$, C_1 - C_4 alkyl alebo $CO_2(C_1$ - C_4 alkyl), C_1 - C_4 alkoxy, alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, v ktorom R predstavuje atóm vodíka.

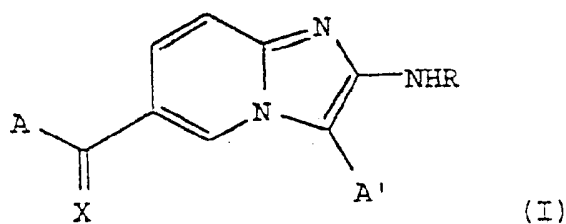
3. Zlúčenina podľa nároku 2, v ktorom:

A predstavuje fenyl alebo substituovaný fenyl; a

A' predstavuje C_1 - C_6 alkyl, COR^4 , $S(O)_nR^4$ alebo skupinu všeobecného vzorca:



4. Zlúčenina všeobecného vzorca (I):



v ktorom:

A predstavuje fenyl, pyridyl, substituovaný fenyl, substituovaný pyridyl alebo benzyl,

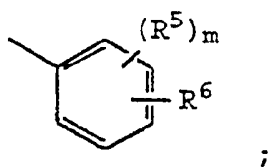
R predstavuje atóm vodíka, COR^4 alebo COCF_3 ,

X predstavuje N-OH alebo CHR^1 ;

R^1 predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, CN , $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl, $-\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$ alebo CONR^2R^3 ,

R^2 a R^3 predstavujú nezávisle od seba atóm vodíka alebo $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl,

A' predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, benzyl, naftyl, tienyl, furyl, pyridyl, pyrölyl, COR^4 , $\text{S(O)}_n\text{R}^4$ alebo skupinu všeobecného vzorca:



R^4 predstavuje $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, fenyl alebo substituovaný fenyl;

n sa rovná 0, 1 alebo 2,

R^5 predstavuje nezávisle v každom svojom výskyte atóm vodíka alebo atóm halogénu,

m sa rovná 1, 2, 3 alebo 4; a

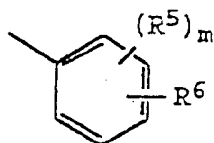
R^6 predstavuje atóm vodíka, atóm halogénu, CF_3 , OH , CO_2H , NH_2 , NO_2 , CONHOCH_3 , $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkyl alebo $\text{CO}_2(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$, $\text{C}_1\text{-C}_4$ alkoxy, alebo jej farmaceuticky prijateľné soli.

5. Zlúčenina podľa nároku 4, v ktorom:

A predstavuje fenyl alebo substituovaný fenyl; a

A' predstavuje $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, COR^4 , $\text{S(O)}_n\text{R}^4$ alebo skupinu všeobecného

vzorca:



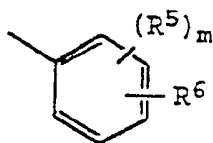
6. Zlúčenina podľa nároku 5, v ktorom:

X predstavuje CHR^1 ,

R^1 predstavuje CN, $\text{CO}(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})$ alebo CONR^2R^3 ,

A predstavuje fluórphenyl alebo difluórphenyl,

A' predstavuje skupinu všeobecného vzorca:



a

;

R^5 predstavuje atóm halogénu.

7. Spôsob inhibície vírusu hepatitídy C, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie príjemcovi, ktorý ho potrebuje, účinného množstva zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6.

8. Spôsob inhibície picornavírusu, **vyznačujúci sa tým**, že zahrňuje podávanie príjemcovi, ktorý ho potrebuje, účinného množstva zlúčeniny podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6.

9. Farmaceutický prípravok, zahrňujúci ako účinnú zložku zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, spoločne s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi, excipientmi alebo riedidlami.