

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **01.07.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.07.1997 27.02.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/886785 1998/032516**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.07.2000**
(Věstník č. 7/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/DK98/00287**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/01423**

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 4467

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 243/18

C 07 D 209/04

A 61 K 31/15

A 61 P 3/00

(71) Přihlašovatel:

NOVO NORDISK A/S, Bagsvaerd, DK;
AGOURON PHARMACEUTICALS, INC., La Jolla,
CA, US;

(72) Původce:

Ling Anthony, San Diego, CA, US;
Gregor Vlad, San Diego, CA, US;
Gonzales Javier, Oceanside, CA, US;
Hong Yufeng, San Diego, CA, US;
Kiel Dan, San Diego, CA, US;
Kuki Atsuo, Encinitas, CA, US;
Shi Shenghua, San Diego, CA, US;
Plewé Michael Bruno, San Diego, CA, US;
Feng Jun, La Mesa, CA, US;
Teng Min, San Diego, CA, US;
Johnson Michael David, San Diego, CA, US;
Teston Kimberly Ann, San Diego, CA, US;
Naerum Lars, Hellerup, DK;
Madsen Peter, Bagsvaerd, DK;
Sams Christian, Frederiksberg, DK;
Lau Jesper, Farum, DK;
Sidelmann Ulla Grove, Vedbaek, DK;
Knudsen Lotte Bjerre, Valby, DK;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Glukagonoví antagonisté/inverzní agonisté

(57) Anotace:

Neptidové sloučeniny obsahující centrální hydrazidový
motiv a způsoby jejich syntézy, kdy tyto sloučeniny působí
jako antagonisté glukagonového peptidového hormonu.

Glukagonoví antagonisté / inverzní agonisté

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká činidel, která působí antagonisticky na vliv glukagonového peptidového hormonu. Týká se zejména nepeptidových glukagonových antagonistů nebo inverzních agonistů.

Dosavadní stav techniky

Glukagon je klíčové hormonální činidlo, které, ve spolupráci s inzulínem, zprostředkovává homeostatickou regulaci množství glukosy v krvi. Glukagon primárně působí tak, že stimuluje určité buňky (většinou jaterní buňky) tak, že uvolňují glukosu v případě, že množství glukosy v krvi poklesne. Působení glukagonu je opačné proti inzulínu, který naopak stimuluje buňky ke spotřebovávání a skladování glukosy kdykoliv se množství glukosy v krvi zvýší. Jak glukagon, tak inzulín jsou peptidové hormony.

Glukagon se produkuje v alfa ostrůvkových buňkách a inzulín v beta ostrůvkových buňkách pankreasu. Diabetes mellitus, běžná porucha metabolismu glukosy, je charakterizován hyperglykemií a je buď charakteru typu I, závislý na inzulínu, nebo typu II, což je forma nezávislá na inzulínu. Osoby s cukrovkou typu I jsou hyperglykemické a hypoinzulinemické a běžným léčením této formy nemoci je podávání inzulínu. Nicméně u některých pacientů s cukrovkou typu I nebo II byla prokázána zvýšená množství glukagonu, která přispívají k hyperglykemickému stavu. U zdravých zvířat stejně jako u zvířecích modelů typu I a II vedlo odstranění oběhového glukagonu selektivními a specifickými protilátkami vedlo ke snížení glykemického množství (Brand a kol., Diabetologia 37, 985 (1994); Diabetes 43, [dodatek 1], 172A (1994); Am. J.

Physiol. 269, E469-E477 (1995), Diabetes 44, [dodatek 1], 134A, Diabetes 45, 1076 (1996)). Tyto studie navrhuji, že potlačení glukagonu nebo působení antagonisty glukagonu by bylo použitelné jako doplněk k běžnému protihyperglykemickému léčení cukrovky. Působení glukagonu lze potlačit podáním antagonisty nebo inverzního agonisty, látky, která inhibuje nebo preventivně brání reakci vyvolané glukagonem. Antagonista je peptidové nebo nepeptidové povahy. Přírodní glukagon je 29 aminokyselin obsahující peptid, který má sekvenci:

His-Ser-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ser-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ser-Arg-Arg-Ala-Gln-Asp-Phe-Val-Gln-Trp-Leu-Met-Asn-Thr-NH₂.

Glukagon působí tak, že se váže na svůj receptor a tím jej aktivuje. Tento receptor je částí glukagon vylučující větve 7-transmembránové s G-proteinem spojené receptorové rodiny (Jelinek a kol., Science 259, 1614 (1993)). Receptor aktivuje adenylcykloklasový systém druhého přenašeče a výsledkem je zvýšení množství cAMP.

Několik publikací popisuje peptidové antagonisty. Pravděpodobně nejvíce charakterizovaný antagonist je DesHis¹[Glu⁹]-glukagonamid (Unson a kol., Peptides 10, 1171 (1989); Post a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 1662 (1993)). Další antagonisté jsou např. DesHis¹,Phe⁶[Glu⁹]-glukagonamid (Azizh a kol., Bioorganic & Medicinal Chem. Lett. 16, 1849 (1995)) nebo NLeu⁹, Ala^{11,16}-glukagonamid (Unson a kol., J. Biol. Chem. 269(17), 12548 (1994)).

Peptidoví antagonisté peptidových hormonů jsou často velmi účinné, nicméně jsou nedokonalé jako léčiva, protože dochází k jejich degradaci fyziologickými enzymy a jsou také špatně biodistribučovány. Proto jsou preferovány nepeptidoví antagonisté peptidových hormonů. Mezi nepeptidovými glukagonovými antagonisty bylo zjištěno, že chinoxalinový derivát, (2-styryl-3-[3-(dimethylamino)propylmethylamino]-6,7-dichlorchinoxalin, vytěsňuje glukagon z receptoru krysích jater (Collins, J.L. a kol. (1992) Bioorganic and Medicinal

Chemistry Letters 2(9): 915-918). West, R.R. a kol. (1994), WO 94/14426 popisuje použití skyrinu, přírodního produktu, který obsahuje pár spojených 9,10-antracendionových skupin a jejich syntetických analog, jako antagonistů glukagonu. Anderson, P.L., U.S. patent č. 4,359,474 popisuje glukagonové antagonistické vlastnosti 1-fenylpyrazolových derivátů. Barcza, S., U.S. patent č. 4,374,130, popisuje substituované disilacyklohexany jako glukagonové antagonisty. WO 98/04528 (Bayer Corporation) popisuje substituované pyridiny a bifenyly jako glukagonové antagonisty. Navíc, WO 97/16442 (Merck & Co., Inc.) popisuje substituované pyridylpyrroly jako glukagonové antagonisty a WO 98/21957 (Merck & Co., Inc.) popisuje 2,4-diaryl-5-pyridylimidazoly jako glukagonové antagonisty. Tito glukagonoví antagonisté se strukturně liší od sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Podstata vynálezu

Definice

Dále uvádíme podrobné definice termínů použitých pro popis sloučenin podle předkládaného vynálezu:

"Halogen" označuje atom vybraný ze skupiny sestávající z F, Cl, Br nebo I.

Termín "alkyl" v předkládaném vynálezu označuje uhlovodíkový řetězec nebo cyklus, který je nasycený nebo nenasycený (obsahuje jednu nebo více dvojných nebo trojných vazeb tam, kde je to možné), sestávající z 1 až 10 atomů uhlíku buď v lineární nebo rozvětvené nebo cyklické konfiguraci. Tak alkyl zahrnuje například n-oktyl, methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tert.-butyl, allyl, propargyl, 2-hexinyl, cyklopropyl, cyklopropylmethyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cyklooktyl, 4-cyklohexylbutyl a podobně.

Další nijak neomezující příklady jsou sec.-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert.-pentyl, n-hexyl, isohexyl,

n-heptyl, n-nonyl, n-decyl, vinyl, 1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, 2,4-hexadienyl, 5-hexenyl, 1-heptenyl, 2,4-heptadienyl, 1-oktenyl, 2,4-oktadienyl, ethinyl, 1-propinyl, 1-butinyl, 2-butinyl, 3-butinyl, 1-pentinyl, 2-pentinyl, 3-pentinyl, 4-pentinyl, 1-hexinyl, 3-hexinyl, 2,4-hexadiinyl, 5-hexinyl, 1-heptinyl, 1-oktinyl, 2-deciny, cyklobutyl, cyklopentyl, 1-cyklopentenyl, 2-cyklopentenyl, 3-cyklopentenyl, 1-cyklohexenyl, 2-cyklohexenyl, 3-cyklohexenyl, 2-cyklopropylethyl, cyklobutylmethyl, 2-cyklobutylethyl, cyklohexenylmethyl, 4-cyklohexyl-2-butenyl, 4-(1-cyklohexenyl)vinyl a podobně.

Termín "nižší alkyl" označuje uhlovodíkovou skupinu spadající pod termín alkyl a sestávající z 1 až 6 atomů uhlíku.

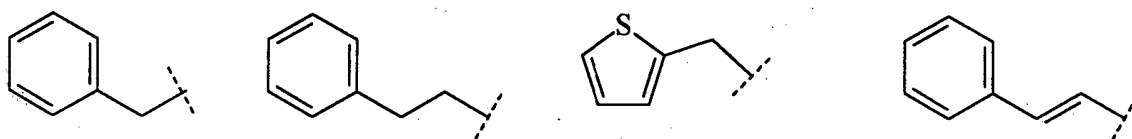
"Aryl" označuje aromatický kruh, například: fenyl, naftyl, furyl, thienyl, pyrrolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,2,4-triazinyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, tetrazolyl, 1-H-tetrazol-5-yl, indolyl, chinolyl, chinazolinyl, benzofuryl, benzothiofenyl, (thianaftenyl) a podobně.

Další nijak neomezující příklady jsou bifenyl, antracenyl, fenantrenyl, fluorenyl, indenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, 2,3-dihydrobenzofuryl, triazolyl, pyranyl, thiadiazinyl, isoindolyl, indazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, benzothienyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzisothiazolyl, benzoxazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, pyrinyl, chinoliziny, isochinolyl, chinoxaliny, naftyridiny, pteridiny, karbazolyl, akridiny, pyrroliny, pyrazoliny, indoliny, pyrrolidiny, piperidiny a podobně.

Aryly jsou nepovinně substituovány jedním nebo více substituenty, například vybranými ze skupiny sestávající z F, Cl, I, a Br., nižšího alkyly, nižšího alkanoylu, jako je formyl, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, hexanoyl a podobně, -OH, -NO₂, -CN, -COOH, -O-nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, -COOCH₃, -CONH₂, -OCH₂CONH₂, -NH₂, -N(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -OCHF₂, -CF₃, -OCF₃ a podobně. Dalším nijak neomezujícím příkladem je -NH-(C=S)-NH₂.

Aryly jsou také substituovány dvěma substituenty, které tvoří můstek, například -OCH₂O-.

"Aryl-nižší alkyl" označuje nižší alkyl substituovaný arylem:

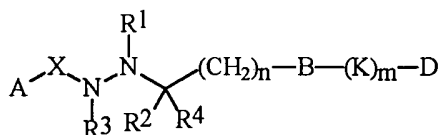


Aryl je nepovinně substituovaný substituentem podle definice, která již byla uvedena.

Popis předkládaného vynálezu

Předkládaný vynález je založen na nečekaném pozorování, že sloučeniny, které mají vybraný dusík nesoucí centrální motiv a obecné strukturní rysy popsané v předkládaném vynálezu, působí jako antagonisté glukagonu.

Předkládaný vynález se tak týká sloučenin obecného vzorce (I):



(I)

kde

R¹ a R² jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl nebo dohromady tvoří vazbu,

R³ a R⁴ jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl,

n je 0, 1, 2 nebo 3,

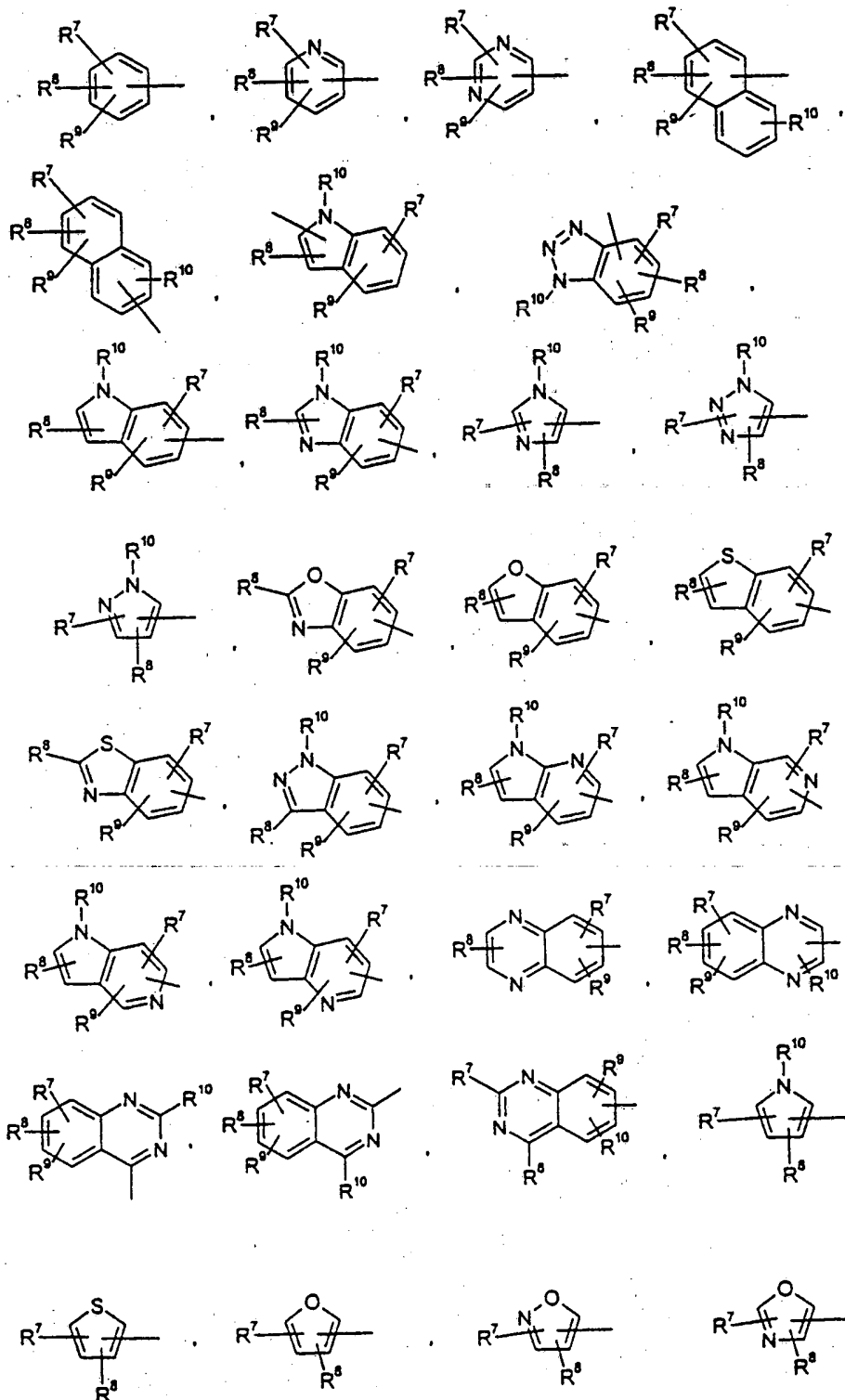
m je 0 nebo 1,

X je $>C=O$, $>C=S$, $>C=NR^5$ nebo $>SO_2$,

kde R^5 je vodík, nižší alkyl, aryl-nižší alkyl nebo $-OR^6$,

kde R^6 je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

A je



kde

R^7 je vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$ nebo $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$,

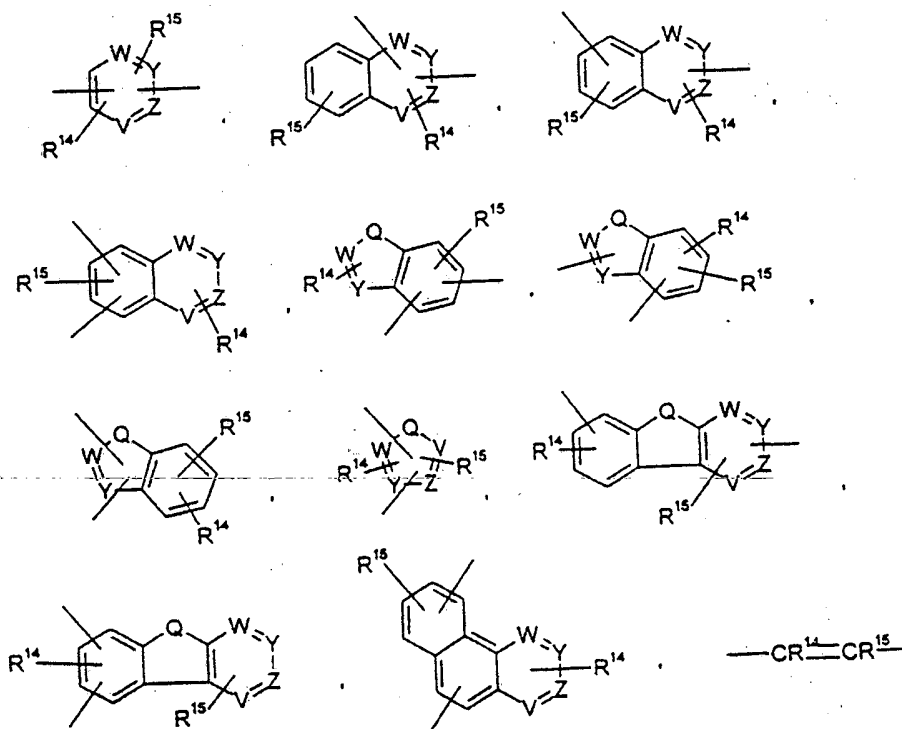
R^8 a R^9 jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, nižší alkyl, aryl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OCOR}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ nebo $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ nebo R^8 a R^9 dohromady tvoří můstek $-\text{OCH}_2\text{O}-$ nebo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,

kde R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, nižší alkyl nebo aryl,

kde R^{13} je vodík, nižší alkyl, aryl-nižší alkyl nebo aryl a

R^{10} je vodík, nižší alkyl, aryl-nižší alkyl nebo aryl,

B je



nebo vazba,

kde

R^{14} a R^{15} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$,

$-(\text{CH}_2)_1\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{COR}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{COR}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{OR}^{16}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{OR}^{16}$,
 $(\text{CH}_2)_1\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OCOR}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CO}_2\text{R}^{18}$,
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{Cl}$ nebo R^{14} a R^{15} dohromady tvoří můstek
 $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{O}-$ nebo $-(\text{CH}_2)_1-$,

kde l je 1, 2, 3 nebo 4,

R^{16} a R^{17} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$, nižší alkyl, aryl nebo R^{16} a R^{17} dohromady tvoří cyklický alkylový můstek sestávající ze 2 až 7 atomů uhlíku,

kde R^{18} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

W je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{19}=$,

Y je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{20}=$,

Z je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{21}=$,

V je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{22}=$ a

Q je $-\text{NR}^{23}$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

kde

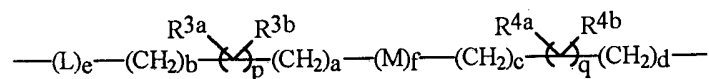
R^{19} , R^{20} , R^{21} a R^{22} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{24}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OCOR}^{24}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{24}$ nebo R^{19} a R^{20} , R^{20} a R^{21} nebo R^{21} a R^{22} dohromady tvoří můstek $-\text{OCH}_2\text{O}-$,

kde R^{24} a R^{25} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{26}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

kde R^{26} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl a

R^{23} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

K je



kde:

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} a R^{4b} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{24a}$, $-\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{24a}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{24a}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{OCOR}^{24a}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{24a}$,

kde R^{24a} a R^{25a} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{26a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26a}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

kde R^{26a} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl nebo

R^{3a} a R^{3b} , R^{4a} a R^{4b} nebo R^{3a} a R^{4b} dohromady tvoří můstek $-(\text{CH}_2)_i-$,

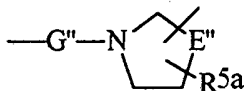
kde i je 1, 2, 3 nebo 4,

a , b , c a d jsou nezávisle 0, 1, 2, 3 nebo 4,

e , f a p jsou nezávisle 0 nebo 1,

q je 0, 1 nebo 2 a

L a M jsou nezávisle $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{NR}^{5a}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{5a}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CONR}^{5a}-$, $-\text{CONR}^{5b}-$, $-\text{NR}^{5a}\text{CO}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{5a}-$, $-\text{NR}^{5a}\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{5a}\text{CONR}^{5b}-$, $-\text{CONR}^{5a}\text{NR}^{5b}-$, $-\text{NR}^{5a}\text{CSNR}^{5b}-$, $-\text{OCONR}^{5b}-$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{5b}-$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{5b}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5a})\text{O}-$, $-\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ nebo



kde R^{5a} a R^{5b} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{OR}^{6a}$, $-\text{COR}^{6a}$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{CH}(\text{OR}^{6a})_2$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, aryl, aryl-nižší alkyl, $-(\text{CH}_2)_g-\text{COOR}^{43}$ nebo $-(\text{CH}_2)_g-\text{CF}_3$,

kde k je 1, 2, 3 nebo 4,

R^{6a} a R^{6b} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

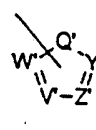
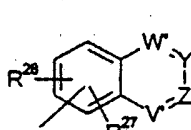
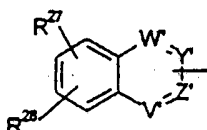
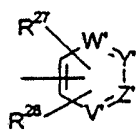
g je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

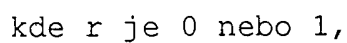
R^{43} je vodík nebo nižší alkyl,

G'' je $-\text{OCH}_2\text{CO}-$, $-\text{CH}_2\text{CO}-$, $-\text{CO}-$ nebo vazba a

E'' je $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ nebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$,

D je vodík,





s je 0, 1, 2 nebo 3

E, E', F, G a G' jsou nezávisle $-\text{CHR}^{38}-$, $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{NR}^{39}$, $-\text{O}-$ nebo

-S-

F' je $>CR^{38}$ - nebo $>N-$,

Y' je $-N=$ nebo $-CR^{32}=$,

Z' je $-N=$ nebo $-CR^{33}=$,

$$V' \text{ je } -N= \text{ nebo } -CR^{34}=,$$

W' je $-N=$ nebo $-CR^{35}=$ a

Q' je $-NR^{36}$, $-O-$ nebo $-S-$,

kde

R^{27} , R^{28} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} jsou nezávisle vodík, halogen, $-CN$, $-CF_3$, $-O(CH_2)_yCF_3$, $-(CH_2)_yNHCOCF_3$, $-NO_2$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-SCF_3$, $-SR^{29}$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_2CHF_2$, $-OSO_2R^{29}$, $-OSO_2CF_3$, $-(CH_2)_yCONR^{29}R^{30}$, $-O(CH_2)_yCONR^{29}R^{30}$, $-(CH_2)_yOR^{29}$, $-(CH_2)_yNR^{29}R^{30}$, $-OCOR^{29}$, $-COR^{29}$ nebo $-CO_2R^{29}$ nebo

R^{27} a R^{28} , R^{32} a R^{33} , R^{33} a R^{34} nebo R^{34} a R^{35} dohromady tvoří můstek $-O(CH_2)_yO-$,

kde y je 1, 2, 3 nebo 4 a

R^{29} a R^{30} jsou nezávisle vodík, $-COR^{31}$, $-CO_2R^{31}$, $-SO_2R^{31}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

kde R^{31} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

R^{36} a R^{39} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl a

R^{38} je vodík, $-OR^{40}$, $-NR^{40}R^{41}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-SCF_3$, $-SR^{40}$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_2CHF_2$, $-CONR^{40}R^{41}$, $-(CH_2)_xCONR^{40}R^{41}$, $-O(CH_2)_xCONR^{40}R^{41}$, $-(CH_2)_xOR^{40}$, $-(CH_2)_xNR^{40}R^{41}$, $-OCOR^{40}$ nebo $-CO_2R^{40}$,

kde x je 1, 2, 3 nebo 4,

R^{40} a R^{41} jsou nezávisle vodík, $-COR^{42}$, $-SO_2R^{42}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

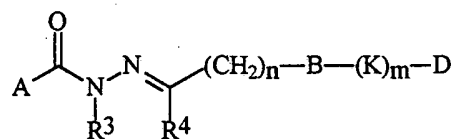
kde R^{42} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

stejně jako jejich jakýchkoliv optických nebo geometrických izomerů nebo tautomerních forem včetně jejich směsí nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Pokud je to možné pak v B R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} a R^{23} nahrazuje R^{14} nebo R^{15} . V takovém případě např. W je vybráno z $-N=$, $-CR^{19}-$ a $-CR^{14}-$.

Podobně, pokud je to možné pak v D R^{32} , R^{33} , R^{34} , R^{35} , R^{36} , R^{38} a R^{39} nahrazuje R^{27} nebo R^{28} . V takovém případě např. E je vybráno z $-CHR^{38}-$, $>C=O$, $>NR^{39}$, $-O-$, $-S-$, $-CHR^{27}-$ a $-NR^{27}$.

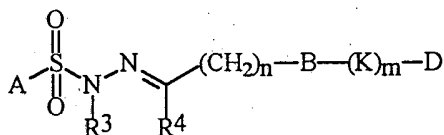
V preferovaném provedení se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce (II):



(II)

kde A, B, K, D, R³, R⁴, n a m odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

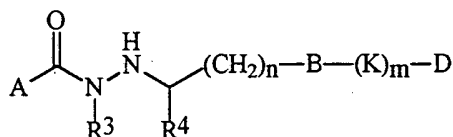
V dalším preferovaném provedení se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce (III):



(III)

kde A, B, K, D, R³, R⁴, n a m odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

V dalším preferovaném provedení se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce (IV):



(IV)

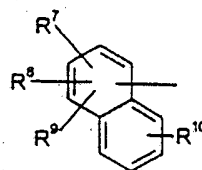
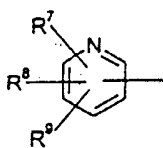
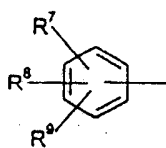
kde A, B, K, D, R³, R⁴, n a m odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

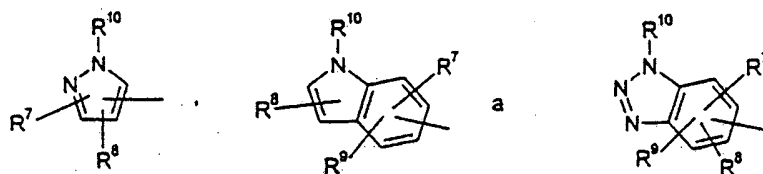
Ve sloučeninách obecných vzorců (I) až (IV) jsou preferovány následující substituenty:

R³ je s výhodou vodík.

R⁴ je s výhodou vodík.

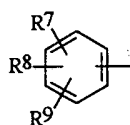
A je s výhodou vybráno ze skupin sestávajících z:





kde R^7 , R^8 , R^9 a R^{10} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

A je ještě výhodněji



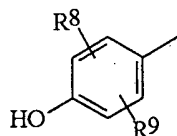
kde R^7 , R^8 a R^9 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

V uvedených provedeních A je R^7 s výhodou halogen, nižší alkyl, $-OH$, $-NO_2$, $-CN$, $-CO_2H$, $-O$ -nižší alkyl, aryl, aryl-nížší alkyl, $-CO_2CH_3$, $-CONH_2$, $-OCH_2CONH_2$, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, $-SO_2NH_2$, $-OCHF_2$, $-CF_3$ nebo OCF_3 .

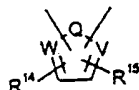
S výhodou jsou R^8 a R^9 nezávisle vodík, halogen, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-O$ -nižší alkyl, jako je methoxyl a ethoxyl, nižší alkyl, jako je methyl a ethyl, nebo fenyl a R^{10} je vodík, nižší alkyl nebo fenyl.

Ještě výhodněji jsou R^8 a R^9 nezávisle vodík, halogen, jako je $-F$ a $-Cl$, $-O$ -nižší alkyl, jako je methoxyl a ethoxyl, $-NH_2$, $-CN$ nebo $-NO_2$ a R^{10} je vodík.

V zejména preferovaném provedení A je



kde R^8 a R^9 jsou nezávisle vodík, halogen, $-OH$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-CN$, $-OCF_3$, $-SCF_3$, $-CF_3$, $-OCH_2CF_3$, $-O$ -nižší alkyl, jako je methoxyl a ethoxyl, nižší alkyl, jako je methyl a ethyl, nebo fenyl s výhodou vodík, halogen, jako je $-F$ a $-Cl$, $-O$ -nižší alkyl, jako je methoxyl a ethoxyl, $-NH_2$, $-CN$ nebo $-NO_2$.



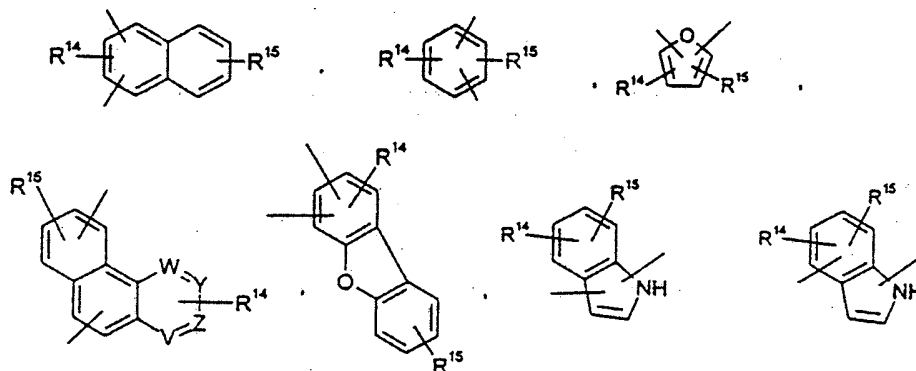
kde V, W, Z, Y a Q odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a

R^{14} a R^{15} jsou nezávisle vodík, halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-OSO_2CF_3$, $-CONR^{16}R^{17}$, $-CH_2OR^{16}$, $-CH_2NR^{16}R^{17}$, $-OCOR^{16}$ nebo $-CO_2R^{18}$, nebo R^{14} a R^{15} dohromady tvoří můstek $-OCH_2O-$ nebo $-(CH_2)_1-$,

kde l, R^{16} , R^{17} a R^{18} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

Q je s výhodou $-O-$ nebo $-NH-$.

Zejména preferované sloučeniny jsou takové, ve kterých B je

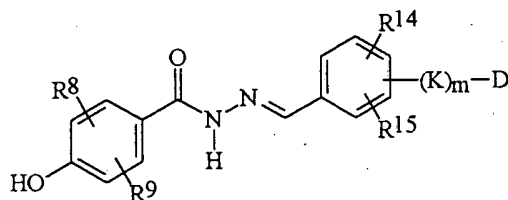


kde V, W, Z, Y a Q odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a

R^{14} a R^{15} jsou nezávisle vodík, halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-OSO_2CF_3$, $-CONR^{16}R^{17}$, $-CH_2OR^{16}$, $-CH_2NR^{16}R^{17}$, $-OCOR^{16}$ nebo $-CO_2R^{18}$, nebo R^{14} a R^{15} dohromady tvoří můstek $-OCH_2O-$ nebo $-(CH_2)_1-$,

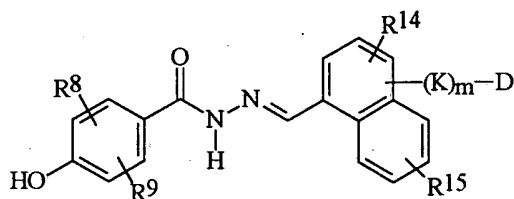
kde l, R^{16} , R^{17} a R^{18} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

Dále jsou preferovány sloučeniny obecného vzorce (VI):



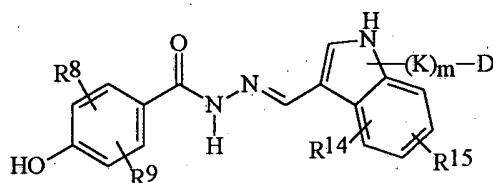
(VI)

stejně jako sloučeniny obecného vzorce (VII):



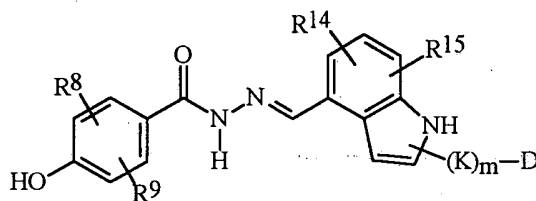
(VII)

stejně jako sloučeniny obecného vzorce (VIII):



(VIII)

stejně jako sloučeniny obecného vzorce (IX):



(IX)

kde R^{14} a R^{15} jsou nezávisle vodík, halogen, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OR^{16}$, $-NR^{16}R^{17}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-OSO_2CF_3$, $-CONR^{16}R^{17}$, $-CH_2OR^{16}$, $-CH_2NR^{16}R^{17}$, $-OCOR^{16}$ nebo $-CO_2R^{18}$, nebo R^{14} a R^{15} dohromady tvoří můstek $-OCH_2O-$ nebo $-(CH_2)_1-$,

kde l , R^{16} , R^{17} a R^{18} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I),

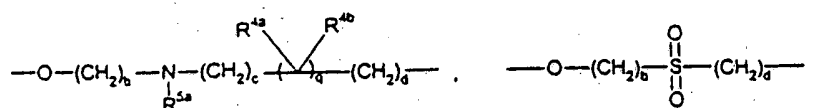
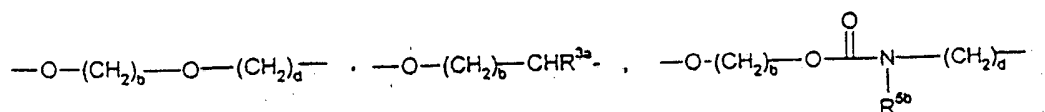
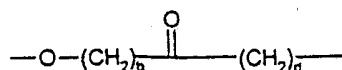
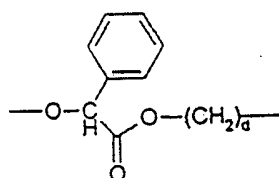
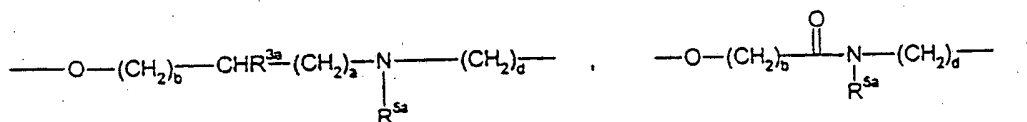
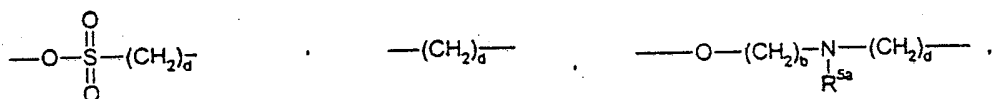
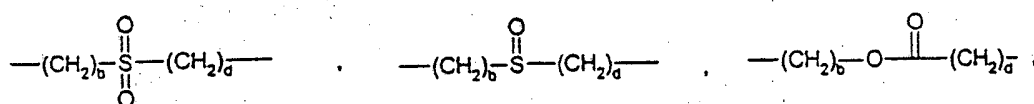
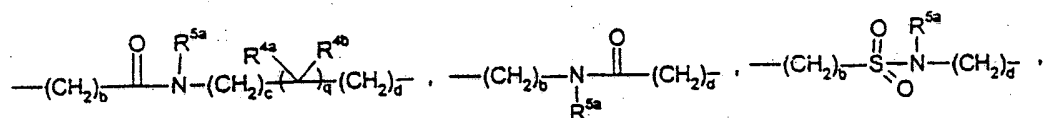
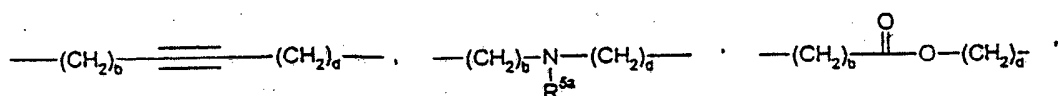
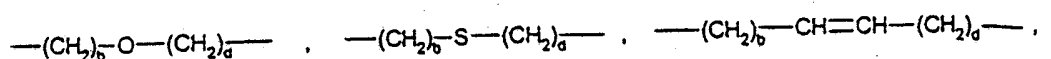
K , D a m odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a

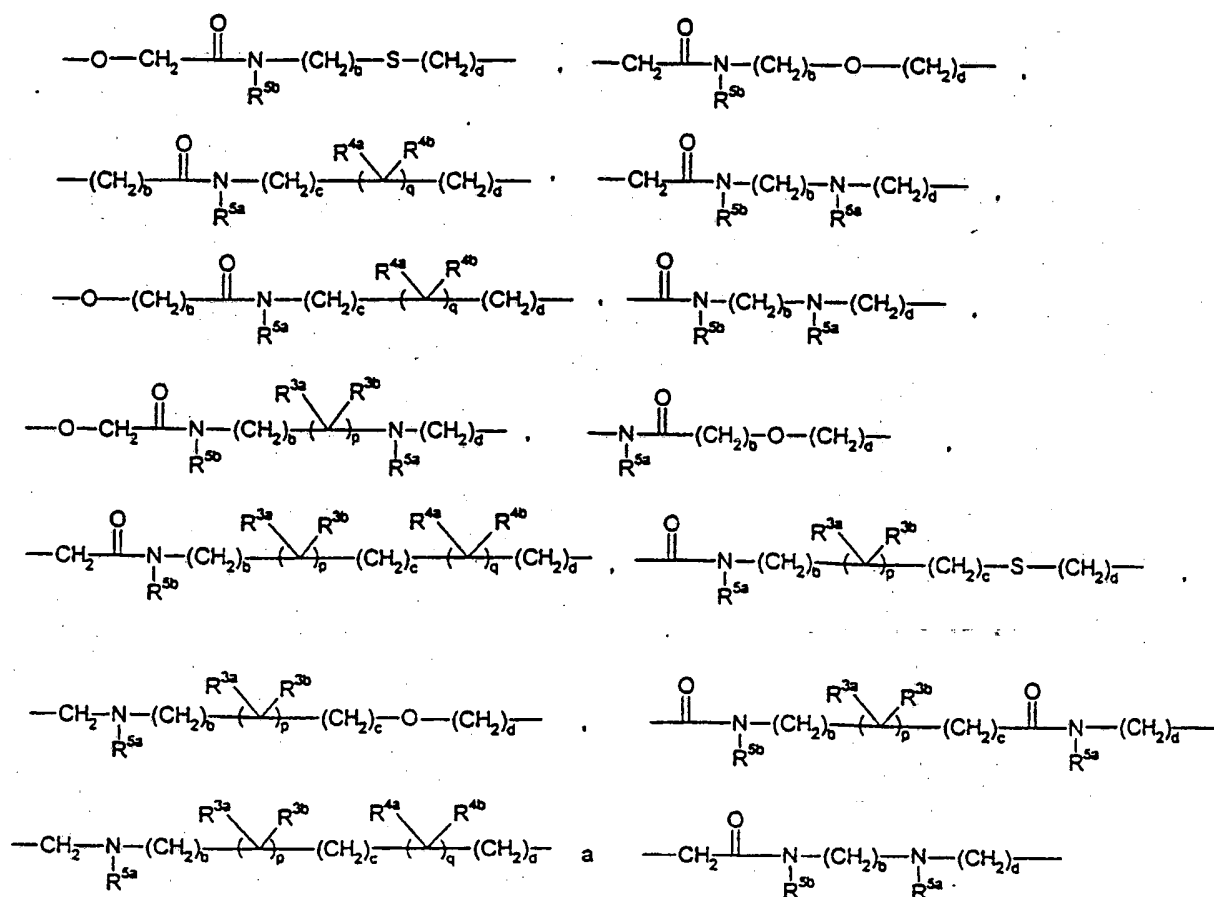
R^8 a R^9 odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a s výhodou odpovídají definici uvedené u preferovaných provedení A.

V uvedených sloučeninách obecného vzorce (VI), (VII), (VIII) a (IX) R^{14} a R^{15} jsou s výhodou nezávisle vodík, halogen, nižší alkyl, aryl, jako je fenyl, nebo $-O$ -nižší alkyl, jako je methoxyl.

V uvedených sloučeninách obecného vzorce (VI), (VII) je K s výhodou vázáno v para pozici a v uvedených sloučeninách obecného vzorce (VIII) a (IX) je K s výhodou vázáno na atom dusíku indolové skupiny.

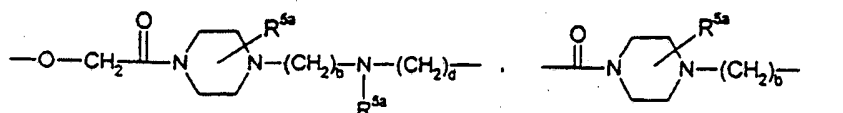
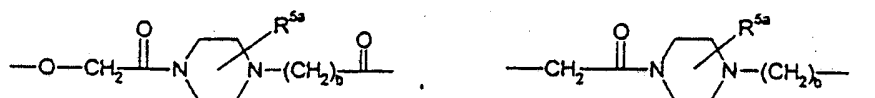
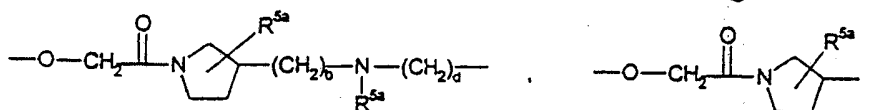
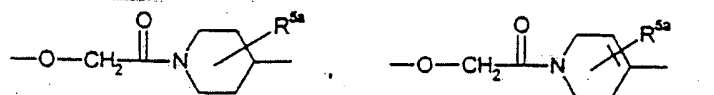
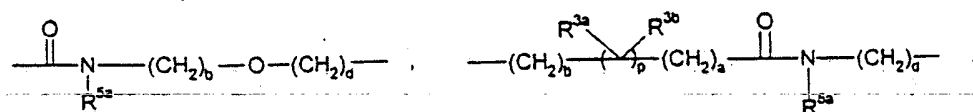
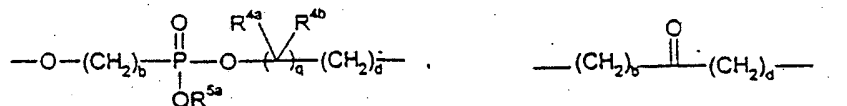
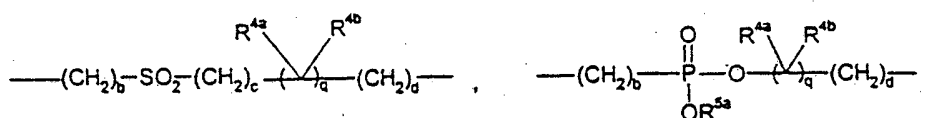
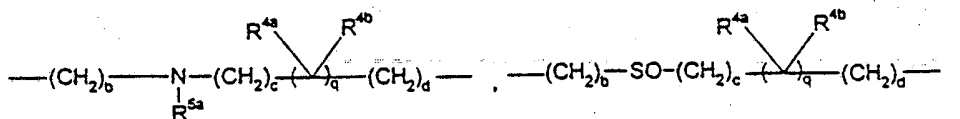
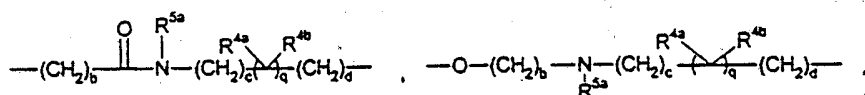
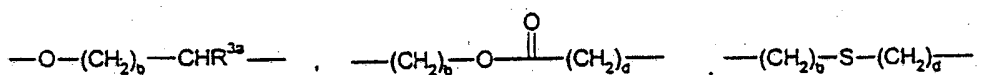
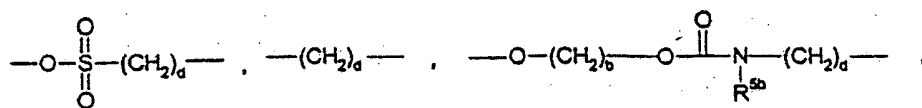
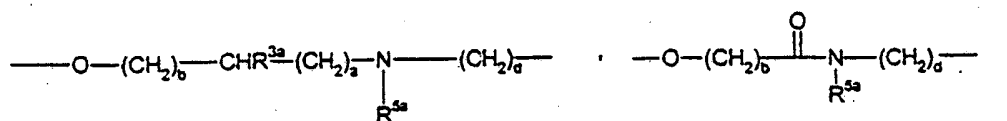
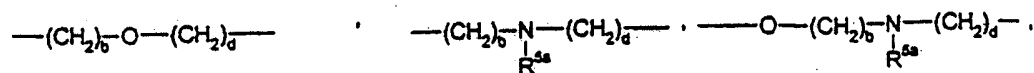
K je s výhodou vybráno ze skupiny sestávající z:

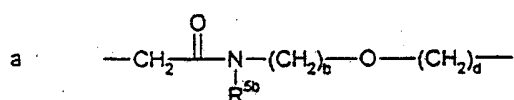
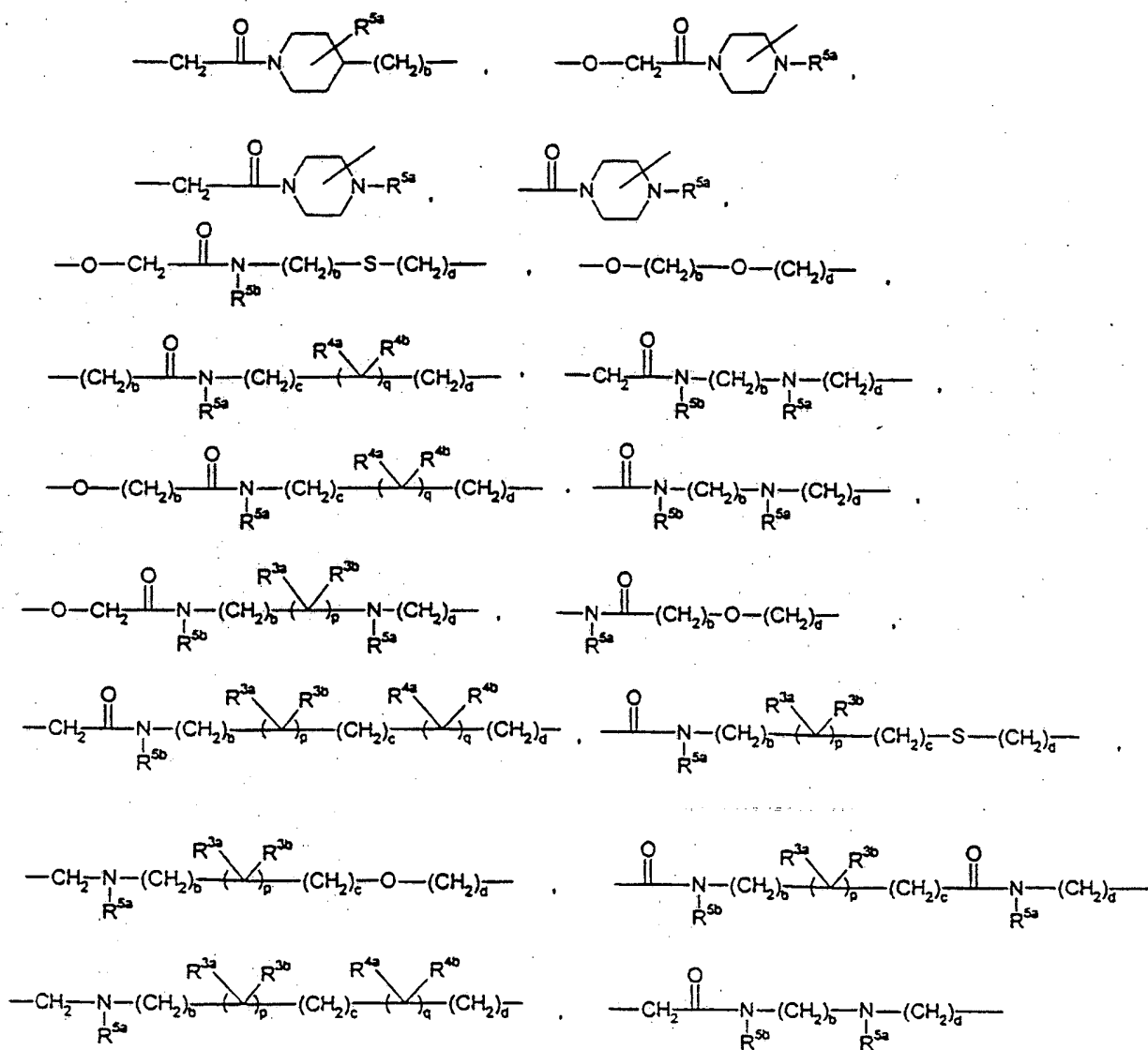




kde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , a , b , c , d , p a q odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

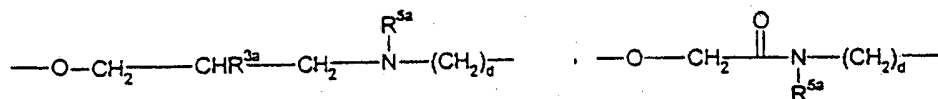
Výhodněji je K vybráno ze skupiny sestávající z:

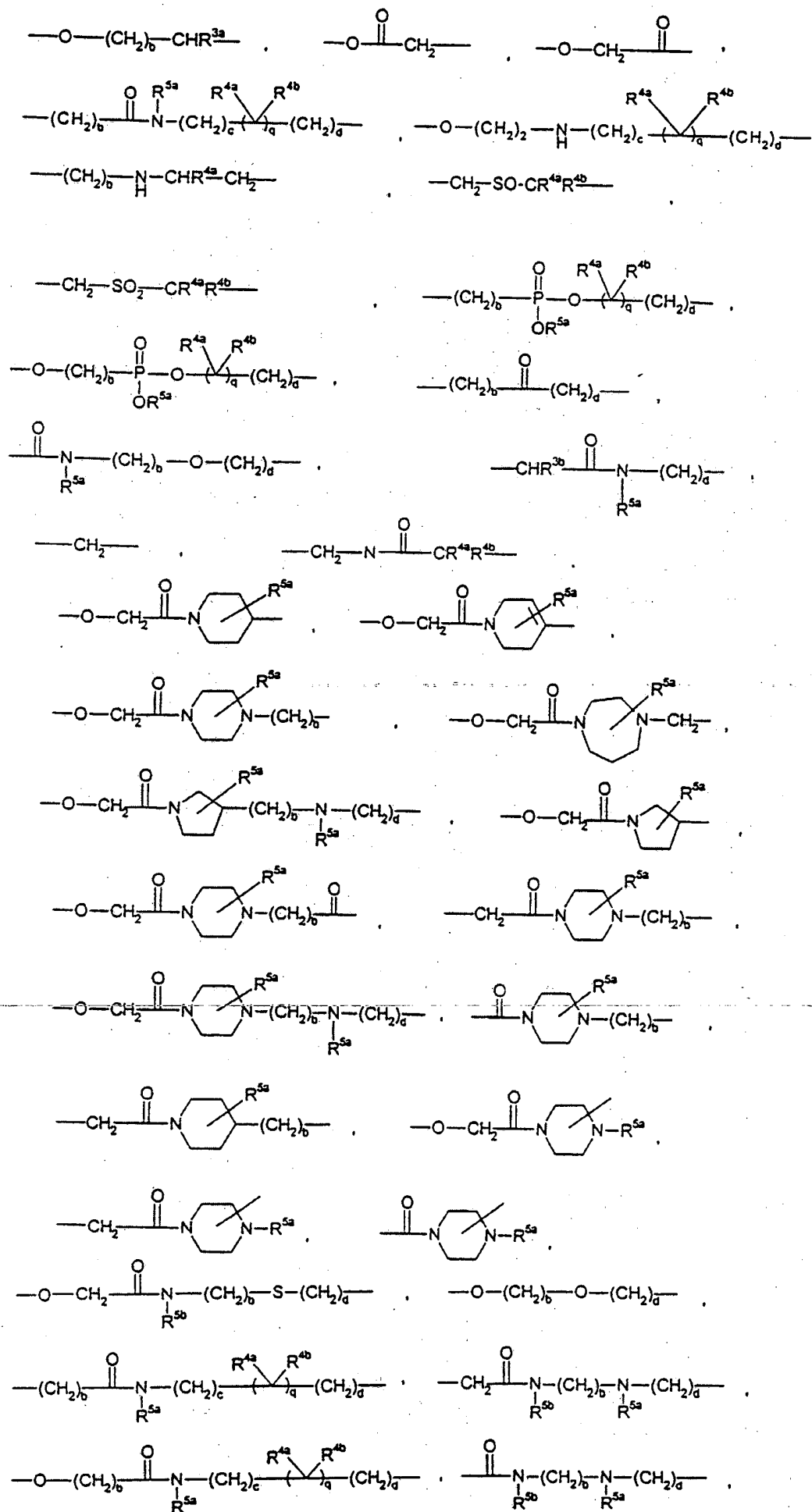


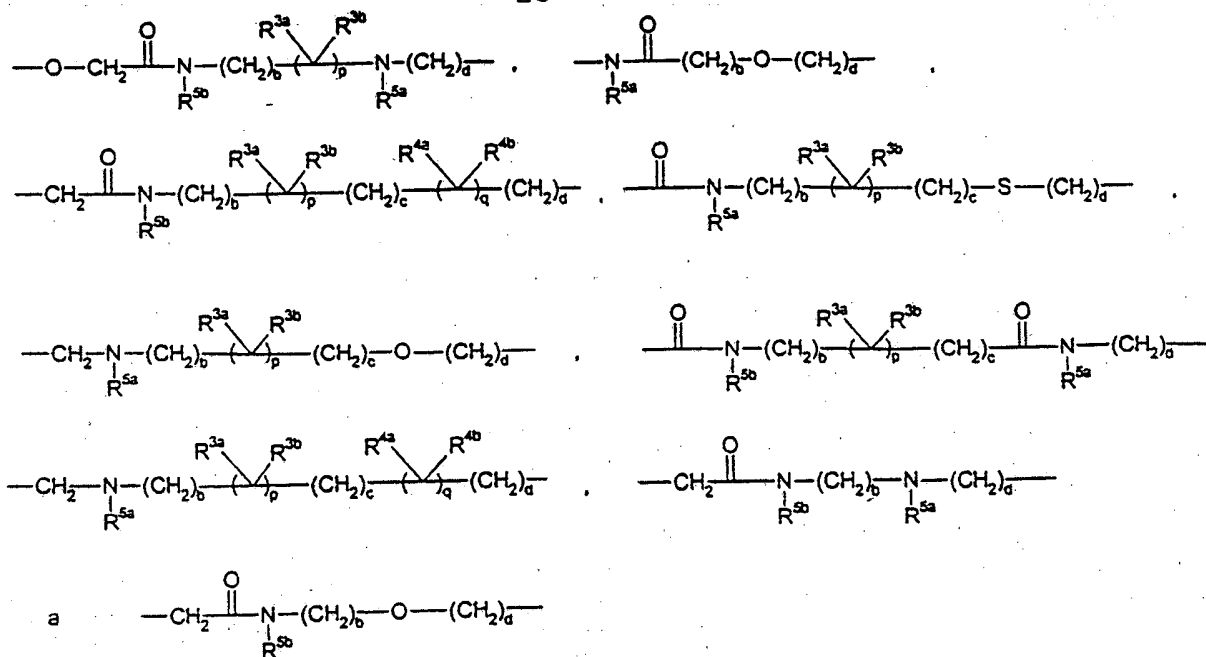


kde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , a, b, c, d, p a q odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

V dalším preferovaném provedení je K vybráno ze skupiny sestávající z: $\text{---(CH}_2\text{)}_b\text{---O---(CH}_2\text{)}_d\text{---}$, $\text{---(CH}_2\text{)}_b\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}^{5a}\text{---(CH}_2\text{)}_d\text{---}$, $\text{---O---(CH}_2\text{)}_b\text{---N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{R}^{5a}\text{---(CH}_2\text{)}_d\text{---}$.







kde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , b , c , d , p a q odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

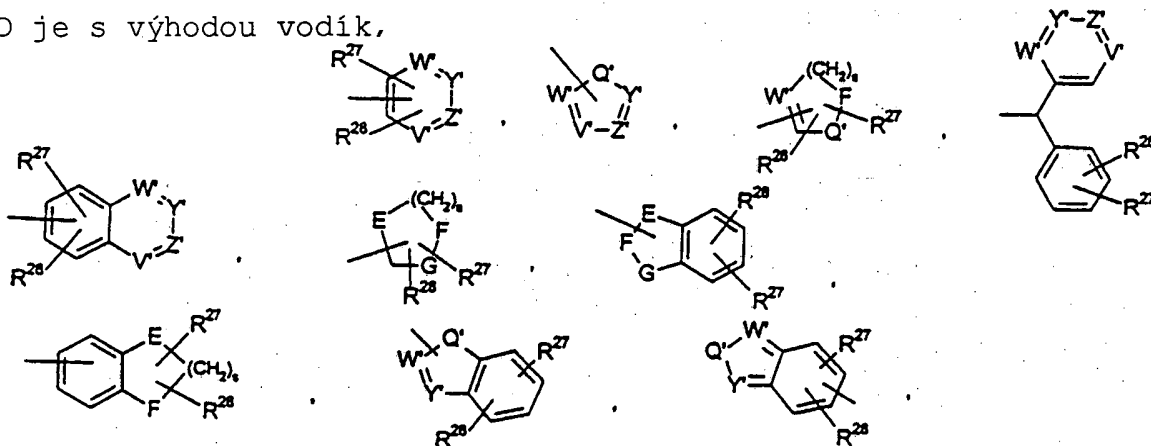
V uvedených provedeních K , R^{5a} a R^{5b} jsou s výhodou nezávisle vodík, nižší alkyl, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{OR}^{6a}$, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_g\text{---COOR}^{43}$, $-\text{COOR}^{43}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{---CN}$ nebo $-(\text{CH}_2)_k\text{---NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, kde g , k , R^{43} , R^{6a} a R^{6b} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

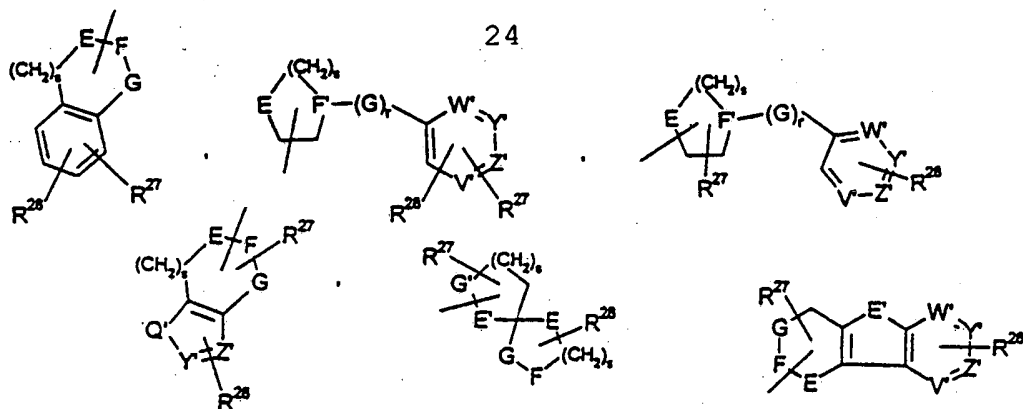
S výhodou jsou g a k nezávisle 1, 2 nebo 3 a R^{6a} a R^{6b} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, jako je methyl nebo ethyl, nebo aryl, jako je fenyl.

V uvedených provedeních K , R^{3a} a R^{3b} jsou s výhodou nezávisle vodík, halogen, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -nižší alkyl, $-\text{COO}$ -nižší alkyl, nižší alkyl nebo aryl-nižší alkyl.

V uvedených provedeních K , R^{4a} a R^{4b} jsou s výhodou nezávisle vodík, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)\text{---N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}$ -nižší alkyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}$ -aryl, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2$ -nižší alkyl nebo nižší alkyl.

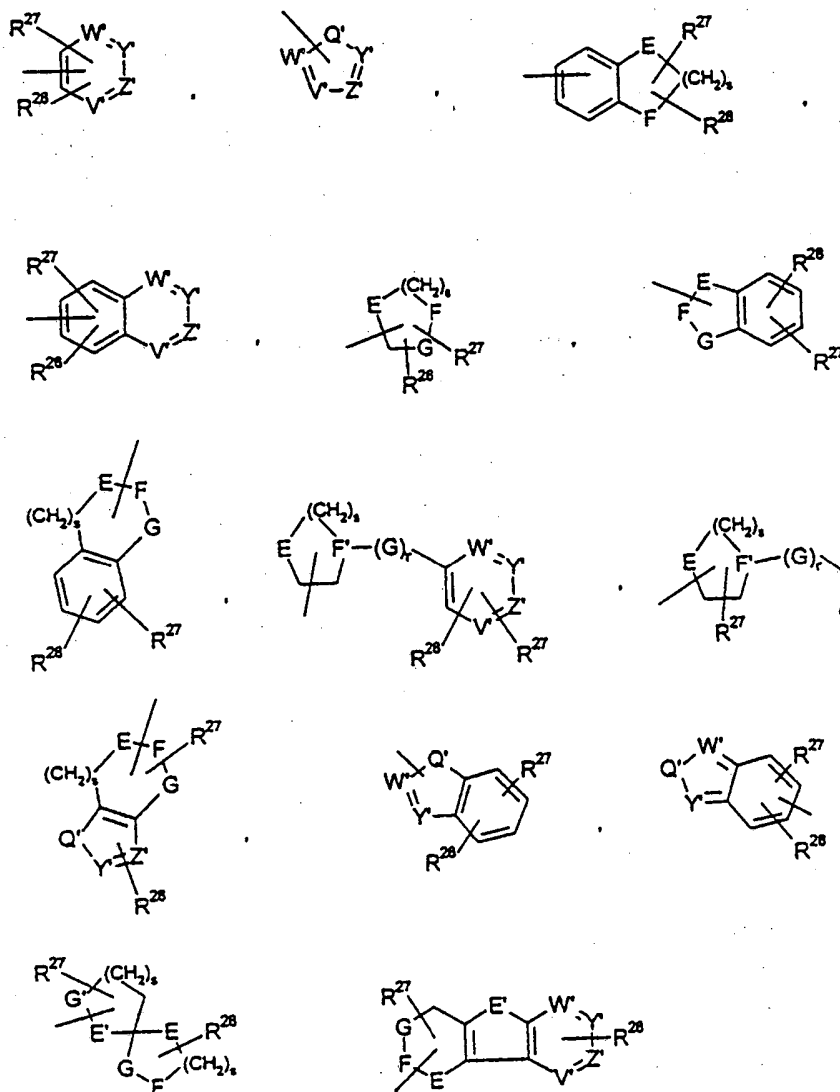
D je s výhodou vodík,





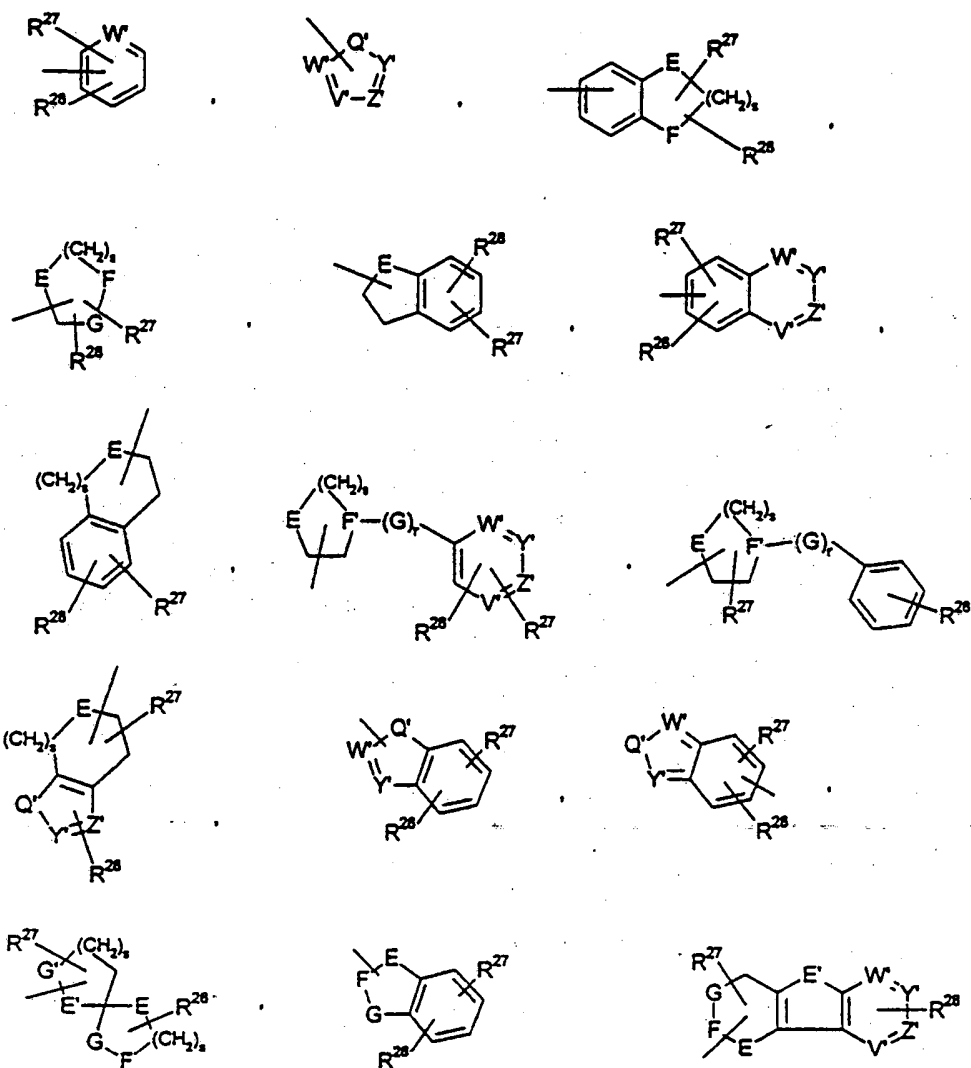
kde s , r , R^{27} , R^{28} , V' , Y' , Q' , Z' , W' , E , E' , F , F' , G a G' odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

V preferovanějším provedení D je vodík,



kde s , r , R^{27} , R^{28} , V' , Y' , Q' , Z' , W' , E , E' , F , F' , G a G' odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

D je ještě výhodněji vodík,



kde E a E' jsou nezávisle $>\text{CHR}^{38}$, $>\text{NR}^{39}$ nebo $-\text{O}-$, F, G a G' jsou nezávisle $>\text{CHR}^{38}$, $>\text{C}=\text{O}$ nebo $>\text{NR}^{39}$, F' je $>\text{CR}^{38}-$ nebo $>\text{N}-$ a s, r, R^{27} , R^{28} , R^{38} , R^{39} , V' , Y' , Q' , Z' a W' odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

R^{27} a R^{28} jsou s výhodou nezávisle vodík, halogen, jako je $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ nebo $-\text{F}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_y\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NHCOCF}_3$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COR}^{29}$, $-\text{COOR}^{29}$, $-(\text{CH}_2)_y\text{OR}^{29}$ nebo $-\text{OR}^{29}$, kde R^{29} je vodík, aryl nebo nižší alkyl a y je 1, 2, 3 nebo 4, nižší alkyl, jako je methyl, ethyl, 2-propenyl, isopropyl, tert.-butyl nebo cyklohexyl, nižší alkylthiol, $-\text{SCF}_3$, aryl, jako je fenyl, $-(\text{CH}_2)_y\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ nebo $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, kde R^{29} a R^{30} jsou nezávisle vodík, $-\text{COO}-$ nižší alkyl nebo nižší alkyl a y je 1,

2, 3 nebo 4, nebo $-\text{CONH}_2$, nebo R^{27} a R^{28} společně tvoří můstek $-\text{OCH}_2\text{O}-$, R^{38} je vodík, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OR}^{40}$, kde R^{40} je vodík nebo nižší alkyl, nižší alkyl, jako je methyl, isopropyl nebo tert.-butyl, nižší alkylthiol, $-\text{SCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COO}$ -nižší alkyl nebo $-\text{CONH}_2$, a R^{39} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl.

V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučenin obecného vzorce (I), ve kterých:

R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl nebo dohromady tvoří vazbu,

R^3 a R^4 jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl,

X je $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{C}=\text{S}$, $>\text{C}=\text{NR}^5$ nebo $>\text{SO}_2$,

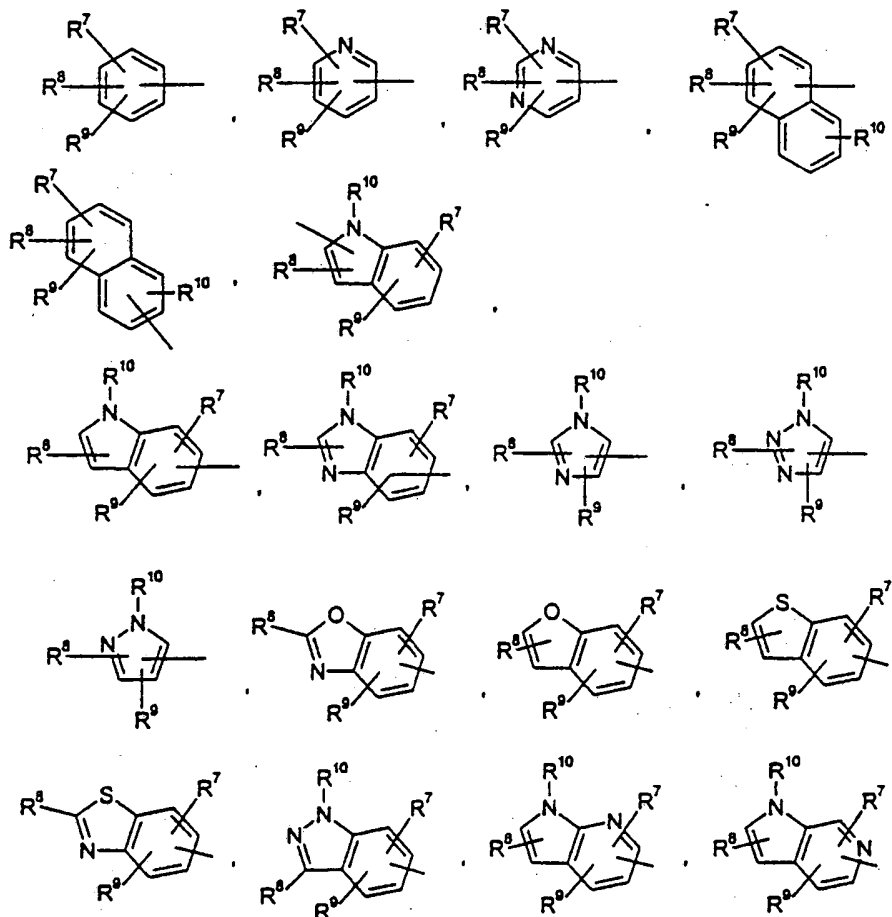
n je 0, 1, 2 nebo 3,

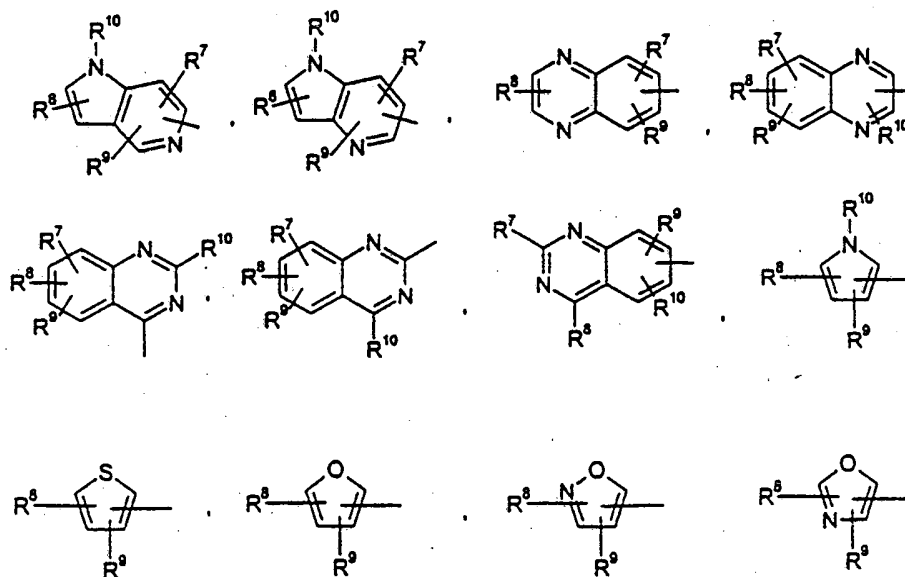
m je 0 nebo 1,

R^5 je vodík, nižší alkyl, aryl-nižší alkyl nebo $-\text{OR}^6$,

kde R^6 je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

A je





kde

R^7 je vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, nižší alkyl, aryl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OCOR}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$,

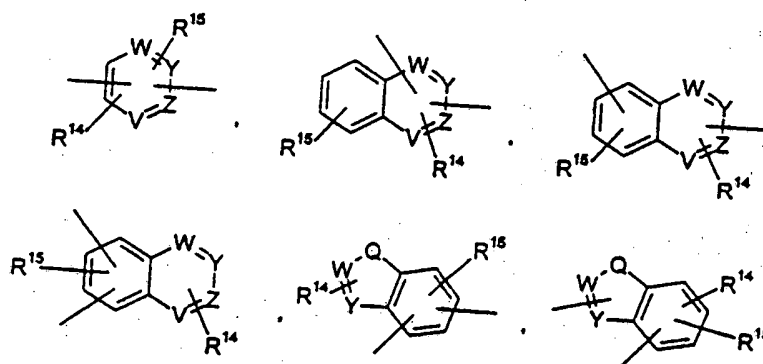
R^8 a R^9 jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, nižší alkyl, aryl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OCOR}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ nebo $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ nebo R^8 a R^9 dohromady tvoří můstek $-\text{OCH}_2\text{O}-$,

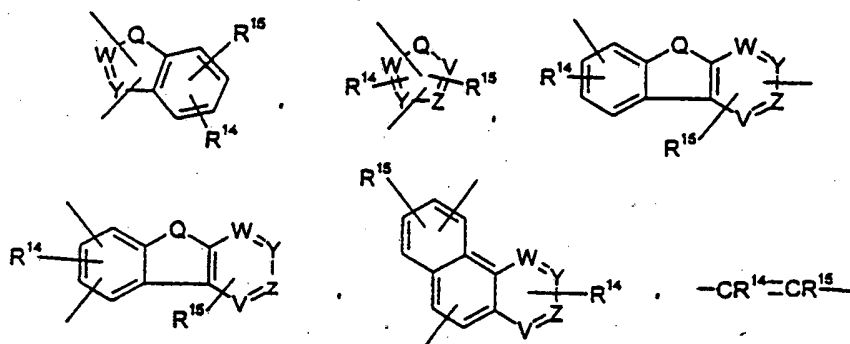
R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, nižší alkyl nebo aryl,

R^{13} je vodík, nižší alkyl, aryl-nižší alkyl nebo aryl a

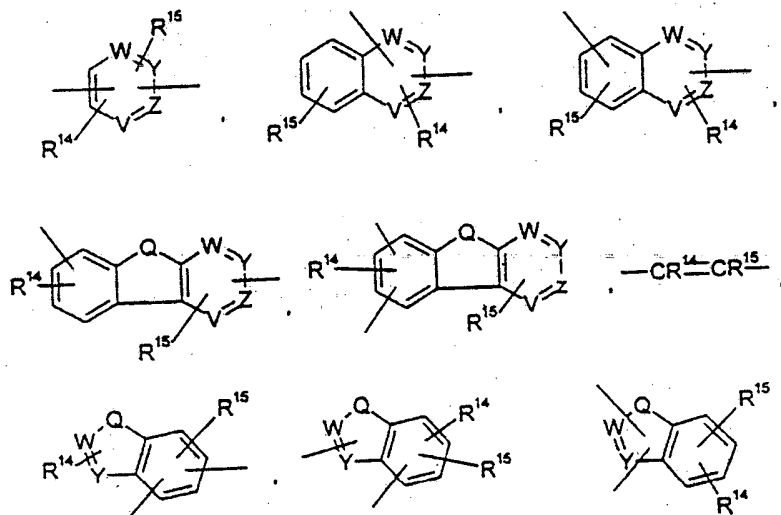
R^{10} je vodík, nižší alkyl, aryl-nižší alkyl nebo aryl,

B je





nebo vazba, s výhodou



R^{14} a R^{15} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, nižší alkyl, aryl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_1\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{COR}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{COR}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{OR}^{16}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{OR}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OCOR}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{Cl}$ nebo R^{14} a R^{15} dohromady tvoří můstek $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,

R^{14} a R^{15} jsou s výhodou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OCOR}^{16}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ nebo dohromady tvoří můstek $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,

l je 1, 2, 3 nebo 4,

R^{16} a R^{17} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$, nižší alkyl, aryl nebo R^{16} a R^{17} dohromady tvoří cyklický alkylový můstek sestávající ze 2 až 7 atomů uhlíku,

R^{18} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

W je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{19}=\text{}$,

Y je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{20}=\text{}$,

Z je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{21}=\text{}$,

V je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{22}=\text{}$,

Q je $-\text{NR}^{23}$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

kde

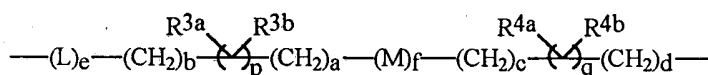
R^{19} , R^{20} , R^{21} a R^{22} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{24}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OCOR}^{24}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{24}$ nebo R^{19} a R^{20} , R^{20} a R^{21} nebo R^{21} a R^{22} dohromady tvoří můstek $-\text{OCH}_2\text{O}-$,

R^{24} a R^{25} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{26}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

R^{26} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl a

R^{23} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

K je



kde:

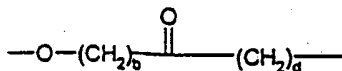
R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} a R^{4b} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{24a}$, $-\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{24a}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{24a}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{OCOR}^{24a}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{24a}$,

kde R^{24a} a R^{25a} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{26a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26a}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

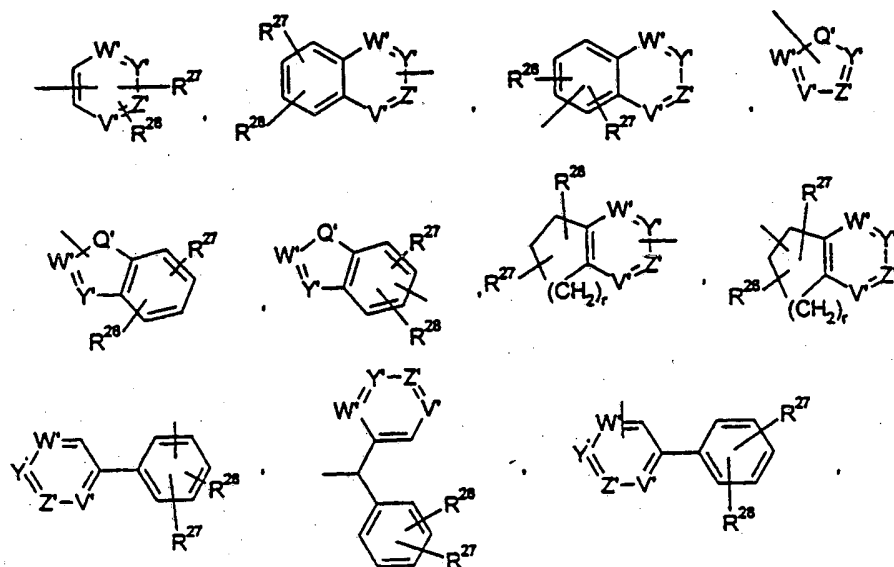
R^{26a} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl nebo

R^{3a} a R^{3b} , R^{4a} a R^{4b} nebo R^{3a} a R^{4b} dohromady tvoří můstek $-(\text{CH}_2)_1-$,

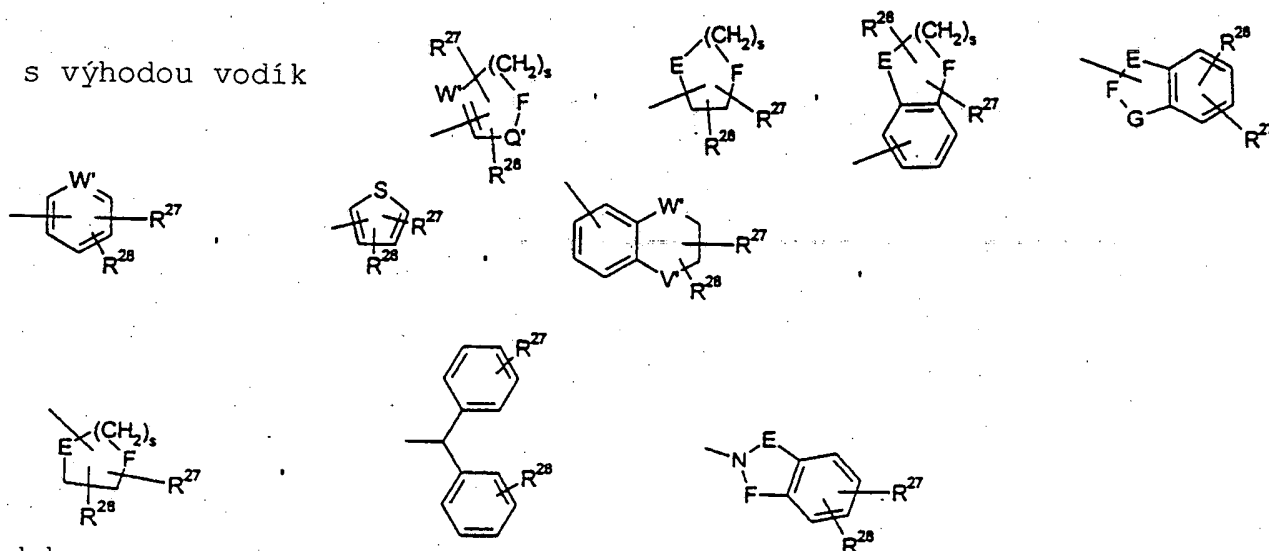
K je s výhodou



D je vodík nebo



s výhodou vodík



kde:

r a s jsou nezávisle 1 nebo 2

E, F a G jsou nezávisle $-\text{CHR}^{38}-$, $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{NR}^{39}$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

Y' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{32}=\text{}$,

Z' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{33}=\text{}$,

V' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{34}=\text{}$,

W' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{35}=\text{}$,

Q' je $-\text{NR}^{36}$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

kde

R^{27} , R^{28} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_y\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{29}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$,

$-\text{OSO}_2\text{R}^{29}$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-(\text{CH}_2)_y\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_y\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$,
 $-(\text{CH}_2)_y\text{OR}^{29}$, $-(\text{CH}_2)_y\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{OCOR}^{29}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$ nebo

R^{27} a R^{28} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$,
 $-\text{OR}^{29}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl nebo dohromady
 tvoří můstek $-\text{OCH}_2\text{O}-$,

y je 1, 2, 3 nebo 4,

R^{29} a R^{30} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{31}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{31}$, nižší alkyl,
 aryl nebo aryl-nižší alkyl,

R^{31} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

R^{36} a R^{39} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, aryl nebo
 aryl-nižší alkyl,

R^{38} je vodík, $-\text{OR}^{40}$, $-\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší
 alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{40}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CONR}^{40}\text{R}^{41}$,
 $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}^{40}\text{R}^{41}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{CONR}^{40}\text{R}^{41}$, $-(\text{CH}_2)_x\text{OR}^{40}$, $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$, $-\text{OCOR}^{40}$
 nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{40}$,

x je 1, 2, 3 nebo 4,

R^{40} a R^{41} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{42}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{42}$, nižší alkyl,
 aryl nebo aryl-nižší alkyl a

R^{42} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl.

V dalším provedení se předkládaný vynález týká sloučenin
 obecného vzorce (I), ve kterých:

R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl nebo dohromady
 tvoří vazbu,

R^3 a R^4 jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl,

n je 0, 1, 2 nebo 3,

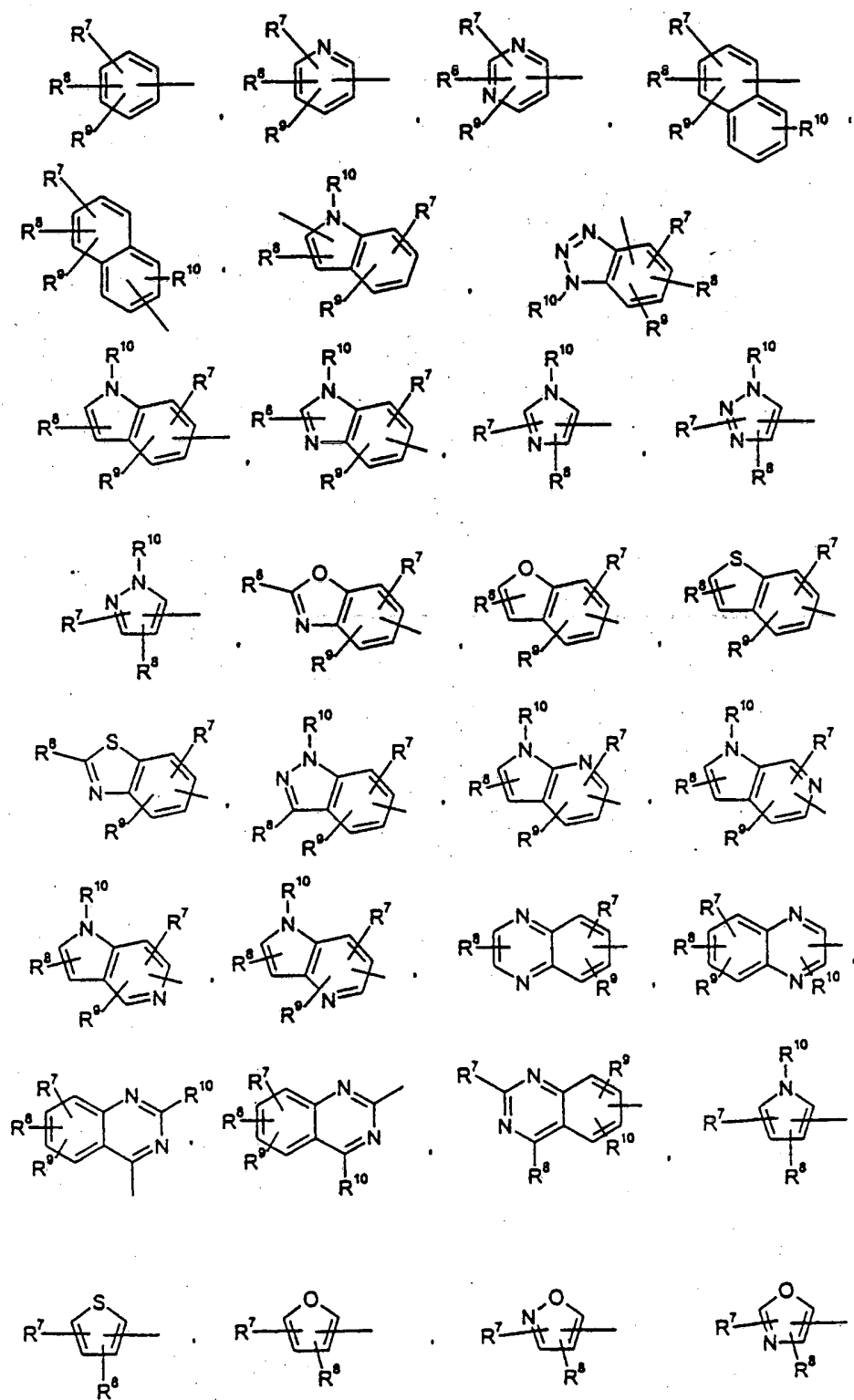
m je 0 nebo 1,

X je $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{C}=\text{S}$, $>\text{C}=\text{NR}^5$ nebo $>\text{SO}_2$,

kde R^5 je vodík, nižší alkyl, aryl-nižší alkyl nebo $-\text{OR}^6$,

kde R^6 je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

A je



kde:

R^{14} a R^{15} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{COR}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{COR}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{OR}^{16}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{OR}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OCOR}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{Cl}$ nebo R^{14} a R^{15} dohromady tvoří můstek $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,

R^{14} a R^{15} jsou s výhodou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OCOR}^{16}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$ nebo dohromady tvoří můstek $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$,

kde l je 1, 2, 3 nebo 4,

R^{16} a R^{17} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$, nižší alkyl, aryl nebo R^{16} a R^{17} dohromady tvoří cyklický alkylový můstek sestávající ze 2 až 7 atomů uhlíku,

kde R^{18} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

W je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{19}=$,

Y je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{20}=$,

Z je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{21}=$,

V je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{22}=$ a

Q je $-\text{NR}^{23}$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

kde:

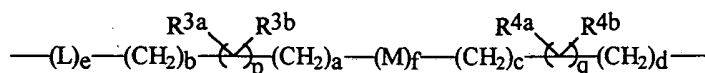
R^{19} , R^{20} , R^{21} a R^{22} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{24}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OCOR}^{24}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{24}$ nebo R^{19} a R^{20} , R^{20} a R^{21} nebo R^{21} a R^{22} dohromady tvoří můstek $-\text{OCH}_2\text{O}-$,

kde R^{24} a R^{25} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{26}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

kde R^{26} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl a

R^{23} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

K je



kde:

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} a R^{4b} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{24a}$, $-\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{24a}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{24a}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{OCOR}^{24a}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{24a}$,

kde R^{24a} a R^{25a} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{26a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26a}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

kde R^{26a} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl nebo

R^{3a} a R^{3b} , R^{4a} a R^{4b} nebo R^{3a} a R^{4b} dohromady tvoří můstek $-(\text{CH}_2)_i-$,

kde i je 1, 2, 3 nebo 4,

a , b , c a d jsou nezávisle 0, 1, 2, 3 nebo 4,

e , f a p jsou nezávisle 0 nebo 1,

q je 0, 1 nebo 2 a

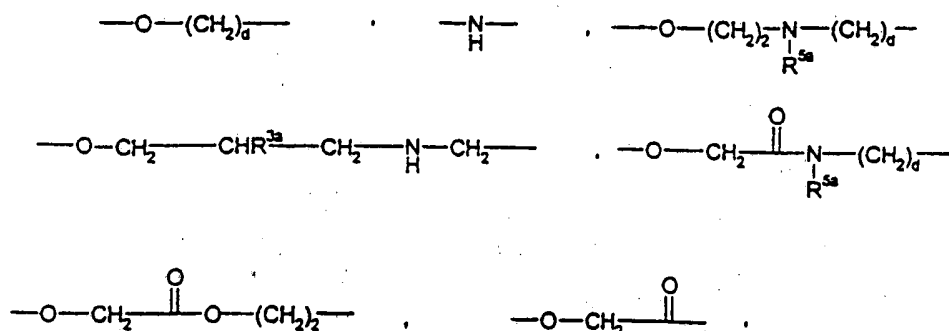
L a M jsou nezávisle $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{NR}^{5a}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CONR}^{5a}-$, $-\text{NR}^{5a}\text{CO}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{5a}-$, $-\text{NR}^{5a}\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{5a}\text{CONR}^{5b}-$, $-\text{NR}^{5a}\text{CSNR}^{5b}-$, $-\text{OCONR}^{5b}-$ nebo $-\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$

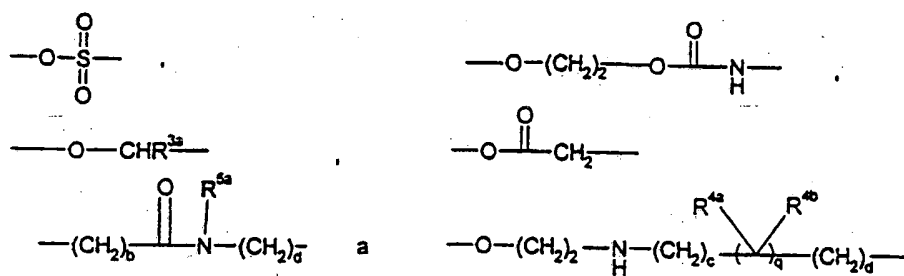
kde R^{5a} a R^{5b} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, $-(\text{CH}_2)_k-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

kde k je 2, 3 nebo 4,

R^{6a} a R^{6b} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl nebo aryl-nižší alkyl,

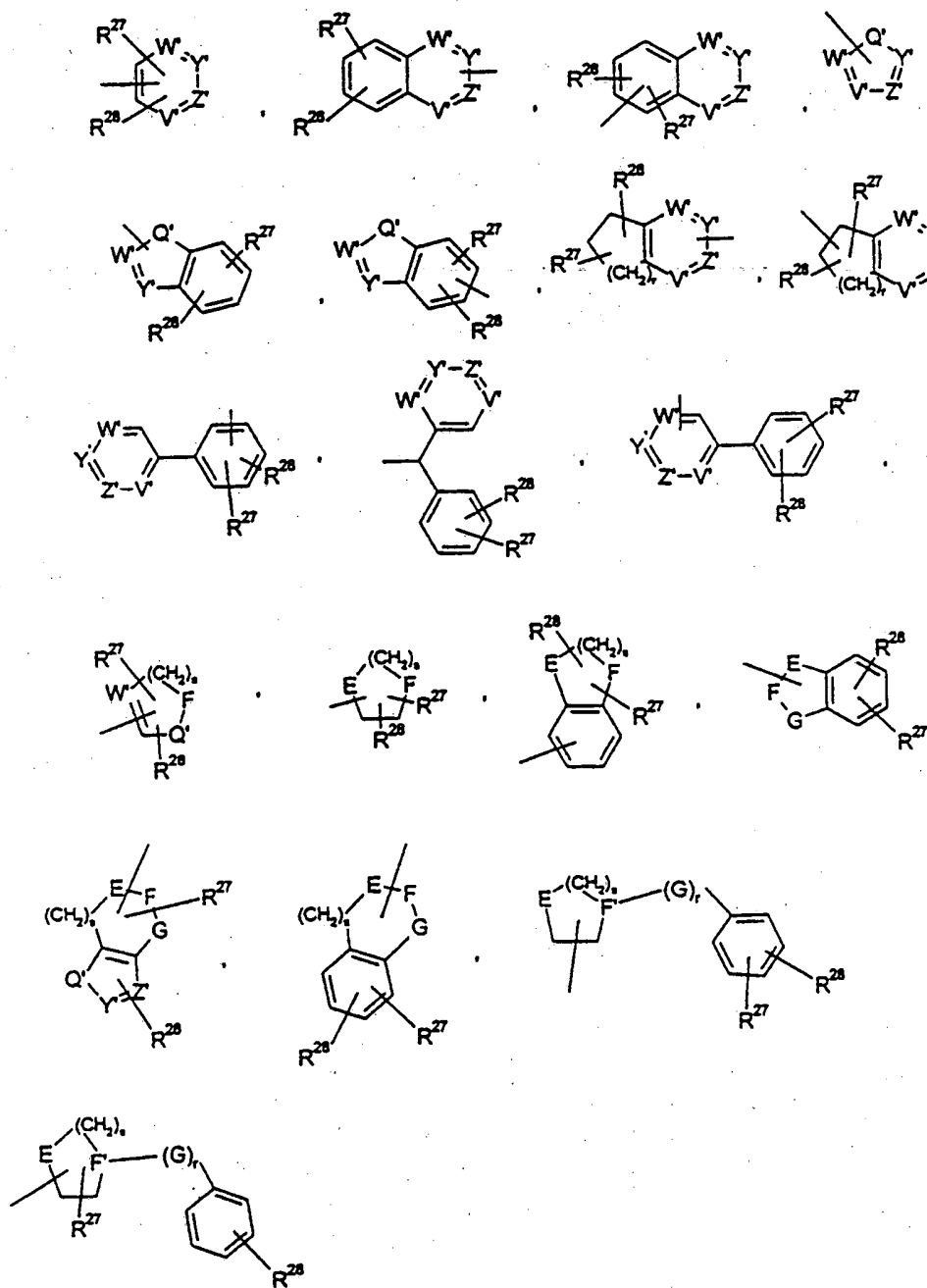
K je s výhodou



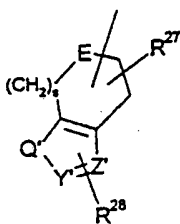
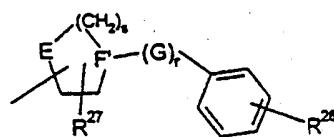
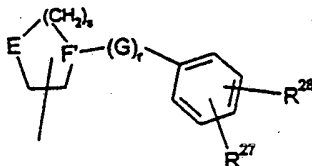
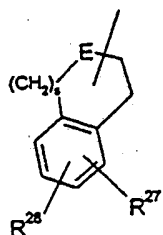
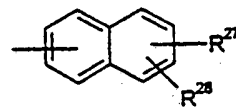
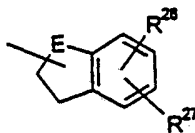
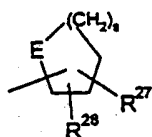
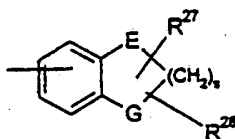
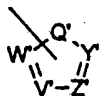
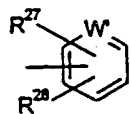


vazba,

D je vodík nebo



s výhodou vodík,



kde:

r a s jsou nezávisle 0, 1 nebo 2,

E , F a G jsou nezávisle $-\text{CHR}^{38}-$, $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{NR}^{39}$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

F' je $>\text{CR}^{38}-$ nebo $>\text{N}-$,

Y' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{32}=\text{}$,

Z' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{33}=\text{}$,

V' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{34}=\text{}$,

W' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{35}=\text{}$ a

Q' je $-\text{NR}^{36}$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

kde

R^{27} , R^{28} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_y\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{29}$, $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{29}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{29}$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-(\text{CH}_2)_y\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_y\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-(\text{CH}_2)_y\text{OR}^{29}$, $-(\text{CH}_2)_y\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{OCOR}^{29}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$ nebo

R^{27} a R^{28} , R^{32} a R^{33} , R^{33} a R^{34} nebo R^{34} a R^{35} dohromady tvoří můstek $-OCH_2O-$,

R^{27} a R^{28} jsou s výhodou nezávisle vodík, halogen, jako je $-Cl$ nebo $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-OR^{29}$, kde R^{29} je vodík nebo nižší alkyl, nižší alkyl, jako je methyl, isopropyl nebo tert.-butyl, nižší alkylthiol, $-SCF_3$, $-CH_2OH$, $-COO$ -nižší alkyl, aryl nebo $-CONH_2$, nebo R^{27} a R^{28} společně tvoří můstek $-OCH_2O-$

kde y je 1, 2, 3 nebo 4 a

R^{29} a R^{30} jsou nezávisle vodík, $-COR^{31}$, $-SO_2R^{31}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

kde R^{31} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

R^{36} a R^{39} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl a

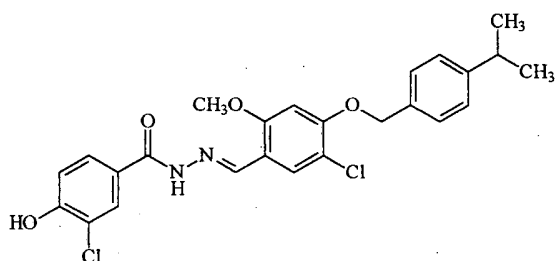
R^{38} je vodík, $-OR^{40}$, $-NR^{40}R^{41}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-SCF_3$, $-SR^{40}$, $-CHF_2$, $-OCHF_2$, $-OCF_2CHF_2$, $-CONR^{40}R^{41}$, $-(CH_2)_xCONR^{40}R^{41}$, $-O(CH_2)_xCONR^{40}R^{41}$, $-(CH_2)_xOR^{40}$, $-(CH_2)_xNR^{40}R^{41}$, $-OCOR^{40}$ nebo $-CO_2R^{40}$,

x je 1, 2, 3 nebo 4,

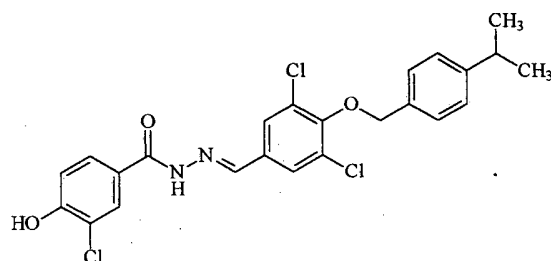
R^{40} a R^{41} jsou nezávisle vodík, $-COR^{42}$, $-SO_2R^{42}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl a

kde R^{42} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl.

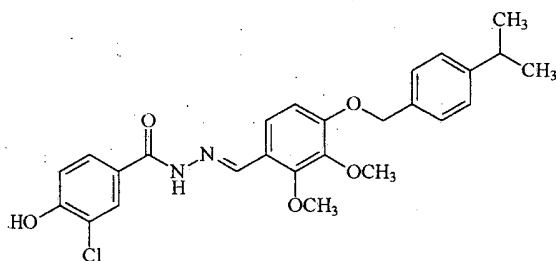
Příklady konkrétních sloučenin obecného vzorce (V) jsou následující:



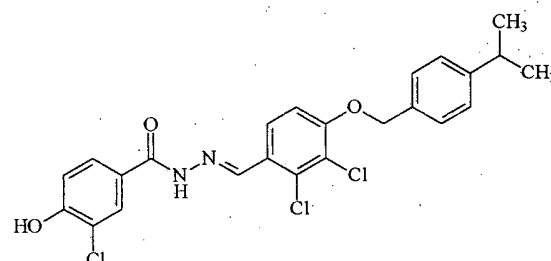
[5-chlor-2-methoxy-4-(4-isopropylbenzyloxy)benzyliden]-hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



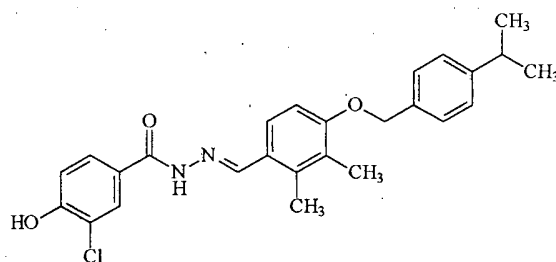
[3,5-dichlor-4-(4-isopropylbenzyloxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



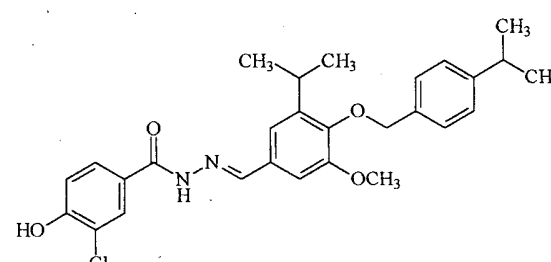
[2,3-dimethoxy-4-(4-isopropylbenzyloxy)benzyliden]-hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



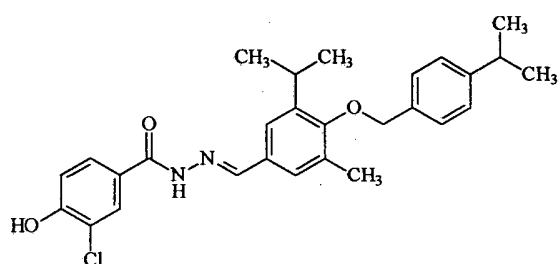
[2,3-dichlor-4-(4-isopropylbenzyloxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



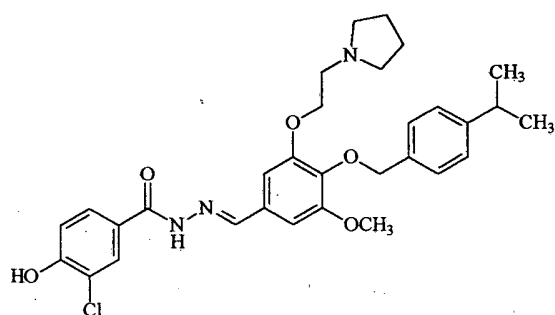
[2,3-dimethyl-4-(4-isopropylbenzyloxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



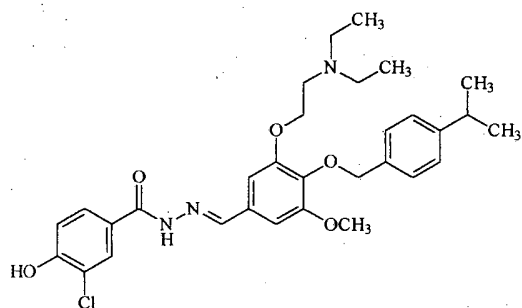
[3-isopropyl-4-(4-isopropylbenzyloxy)-5-methoxybenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



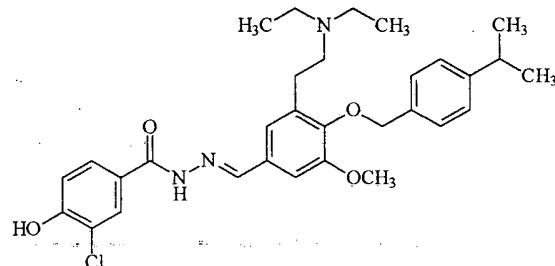
[3-isopropyl-4-(4-isopropylbenzyloxy)-5-methylbenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



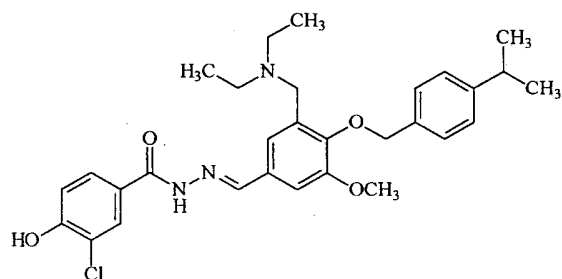
{3-[2-(1-pyrrolidino)ethoxy]-4-(4-isopropylbenzyloxy)-5-methoxybenzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



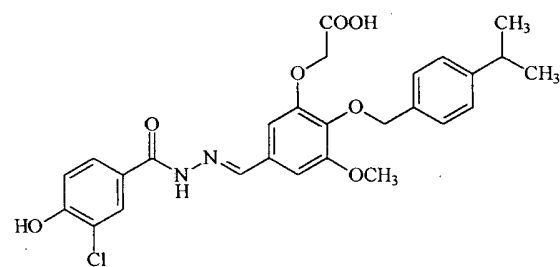
[3-(2-diethylaminoethoxy)-4-(4-isopropylbenzyloxy)-5-methoxybenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



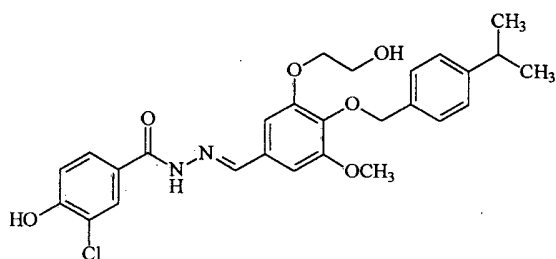
[3-(2-diethylaminoethyl)-4-(4-isopropylbenzyloxy)-5-methoxybenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



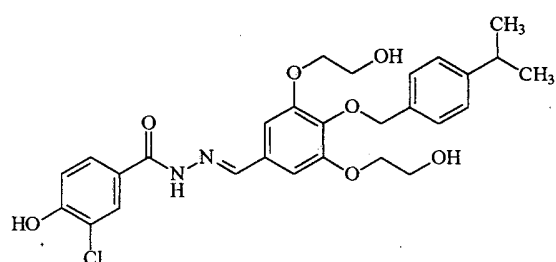
[3-diethylaminomethyl-4-(4-isopropylbenzyloxy)-5-methoxybenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



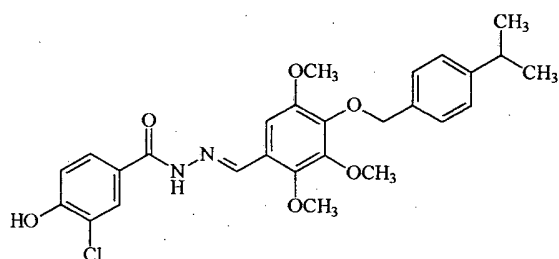
5-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)-hydrazonomethyl]-3-methoxy-2-(4-isopropylbenzyloxy)fenoxycetová kyselina



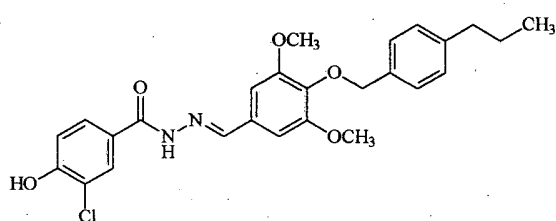
[3-(2-hydroxyethoxy)-4-(4-isopropylbenzyloxy)-5-methoxybenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



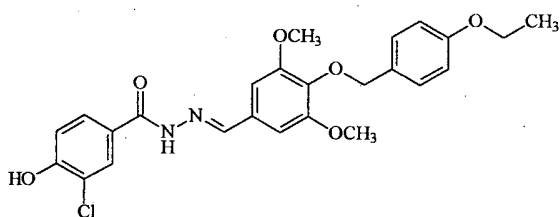
[3,5-bis(2-hydroxyethoxy)-4-(4-isopropylbenzyloxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



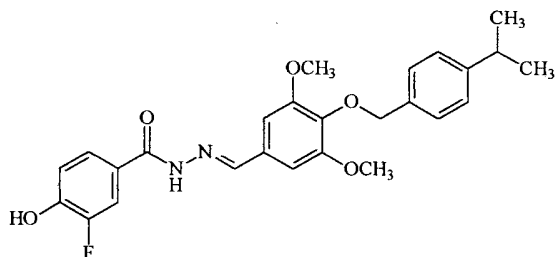
[2,3,5-trimethoxy-4-(4-isopropylbenzyloxy)-5-methoxybenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



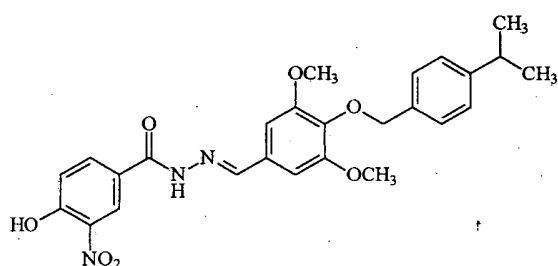
[3,5-dimethoxy-4-(4-n-propylbenzyloxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



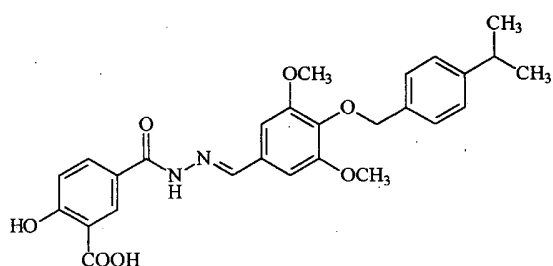
[3,5-dimethoxy-4-(4-ethoxybenzyloxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



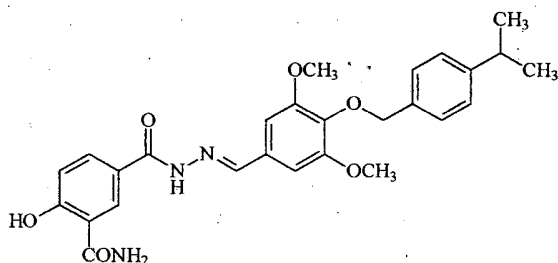
[3,5-dimethoxy-4-(4-isopropylbenzyloxy)benzyliden]hydrazid 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny



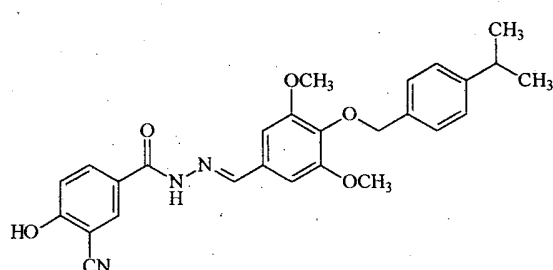
[3,5-dimethoxy-4-(4-isopropylbenzyloxy)benzyliden]hydrazid
3-nitro-4-hydroxybenzoové
kyseliny



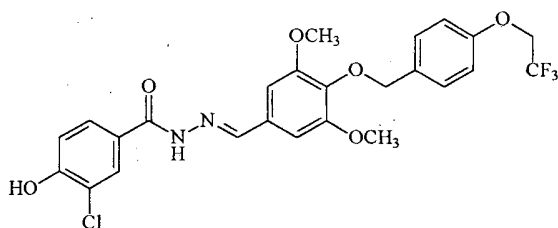
[3,5-dimethoxy-4-(4-isopropylbenzyloxy)benzyliden]hydrazid
3-karboxy-4-hydroxybenzoové
kyseliny



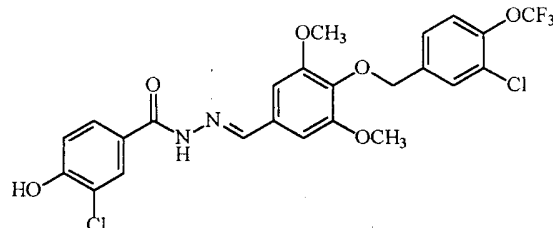
[3,5-dimethoxy-4-(4-isopropylbenzyloxy)benzyliden]hydrazid
3-karbamoyl-4-hydroxybenzoové
kyseliny



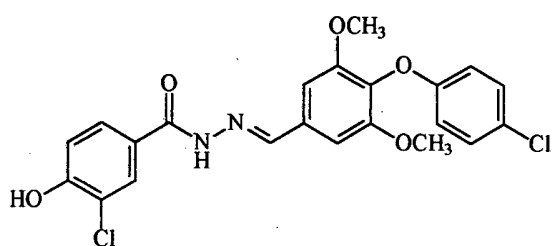
[3,5-dimethoxy-4-(4-isopropylbenzyloxy)benzyliden]hydrazid
3-kyano-4-hydroxybenzoové
kyseliny



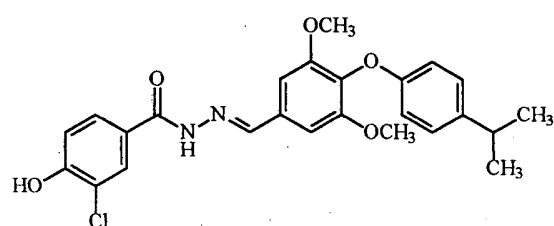
[3,5-dimethoxy-4-[4-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzyloxy]benzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



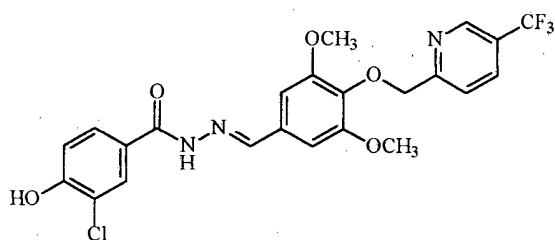
[3,5-dimethoxy-4-(3-chlor-4-trifluormethoxybenzyloxy)benzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



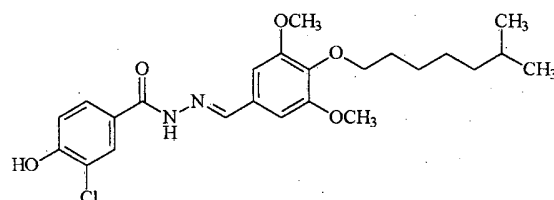
[3,5-dimethoxy-4-(chlorophenoxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



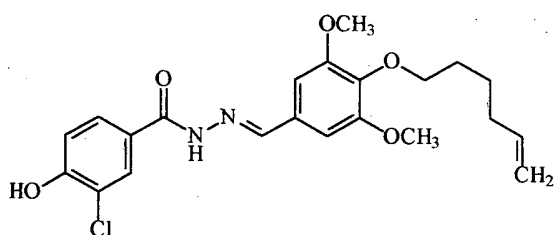
[3,5-dimethoxy-4-(isopropylphenoxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



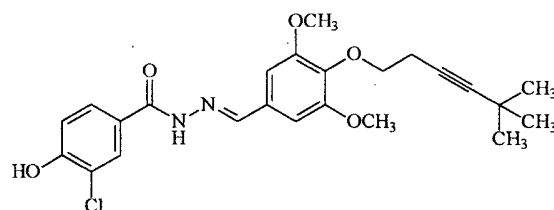
[3,5-dimethoxy-4-(trifluoromethyl-2-pyridylmethoxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



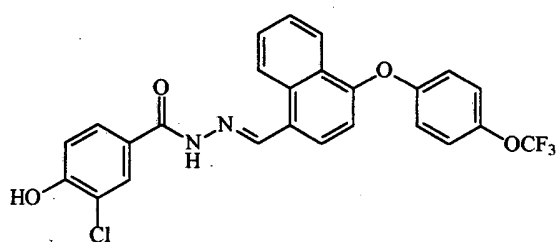
[3,5-dimethoxy-4-(6-methylheptyloxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



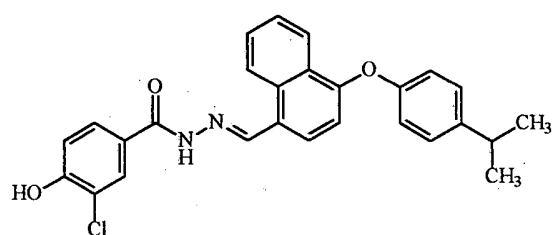
[3,5-dimethoxy-4-(5-hexenyl-oxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



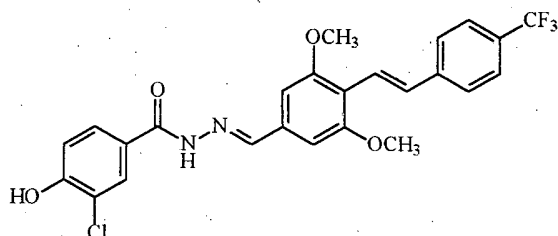
[3,5-dimethoxy-4-(5,5-dimethyl-3-hexinyloxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



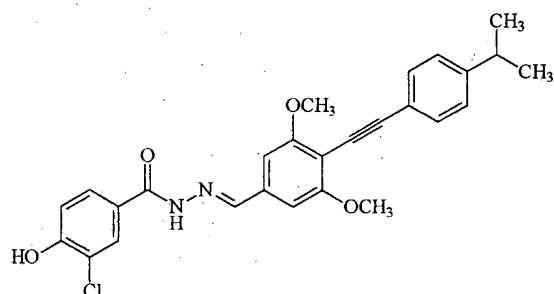
[4-(4-trifluormethoxyfenoxy)-
-1-naftylmetylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



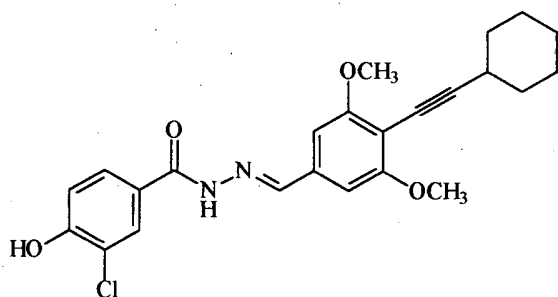
[4-(4-isopropylfenoxy)-1-
naftylmetylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



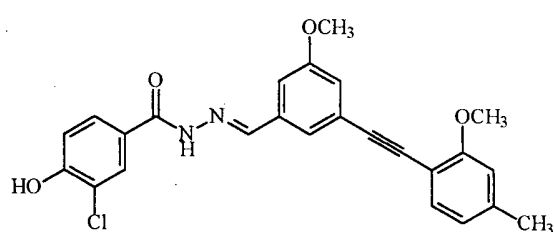
{3,5-dimethoxy-4-[2-(4-E-tri-
fluormethylfenyl)ethenyl]ben-
zyliden}hydrazid 3-chlor-4-
hydroxybenzoové kyseliny



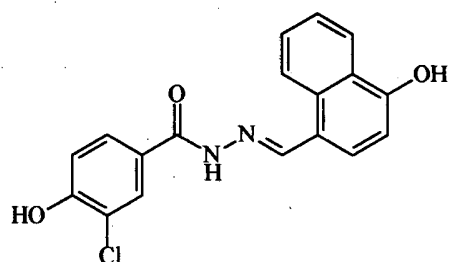
{3,5-dimethoxy-4-[(4-isopropyl
fenyl)ethynyl]benzyliden}-
hydrazid 3-chlor-4-hydroxy-
benzoové kyseliny



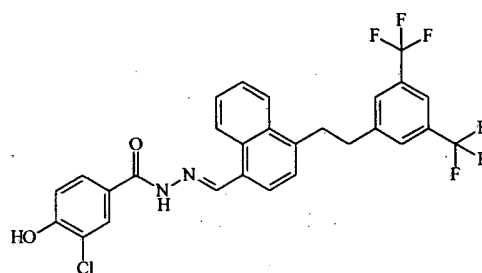
[3,5-dimethoxy-4-(cyklohexyl-
ethynyl)benziliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



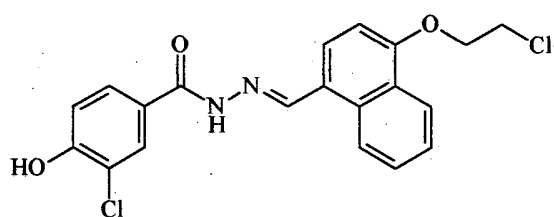
[3-(2-methoxy-4-methylfenyl)-
ethynyl-5-methoxybenzyliden]
hydrazid 3-chlor-4-hydroxyben-
zoové kyseliny



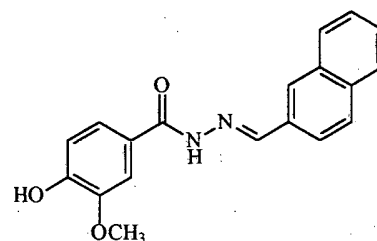
(4-hydroxy-1-naftylmethylen)-
hydrazid 3-chlor-4-hydroxyben-
zoové kyseliny



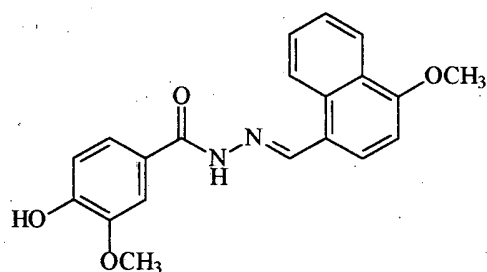
[4-(3,5-bistrifluormethylben-
zyloxy)-1-naftylmethylen]hyd-
razid 3-chlor-4-hydroxyben-
zoové kyseliny



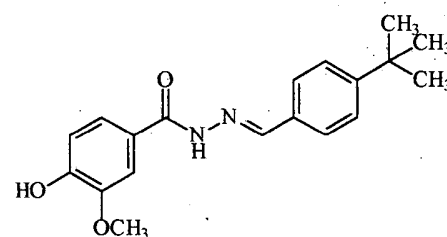
[4-(2-chlorethoxy)-1-naftyl-
methylen]hydrazid 3-chlor-4-
hydroxybenzoové kyseliny



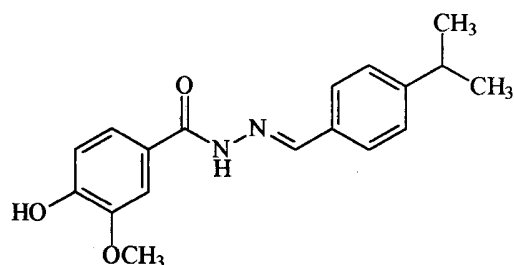
(2-naftylmethylen)hydrazid
4-hydroxy-3-methoxybenzoové
kyseliny



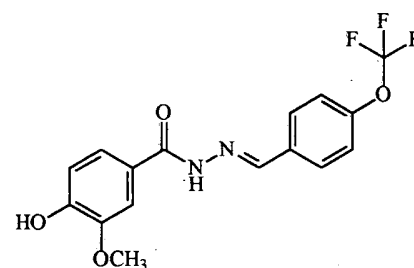
(4-methoxy-1-naftylmethylen)-
hydrazid 4-hydroxy-3-methoxy-
benzoové kyseliny



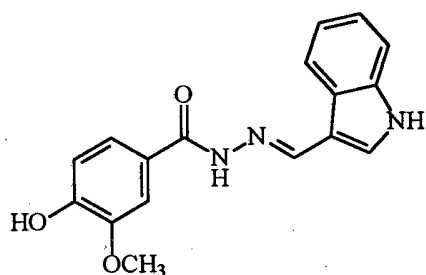
(4-tert.-butylbenzyliden)hyd-
razid 4-hydroxy-3-methoxyben-
zoové kyseliny



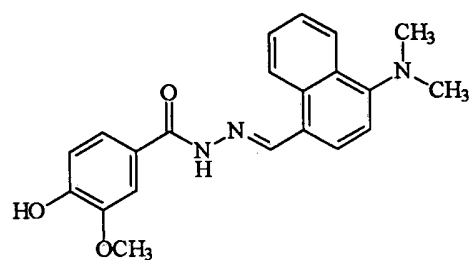
(4-isopropylbenzyliden)-
hydrazid 4-hydroxy-3-methoxy-
benzoové kyseliny



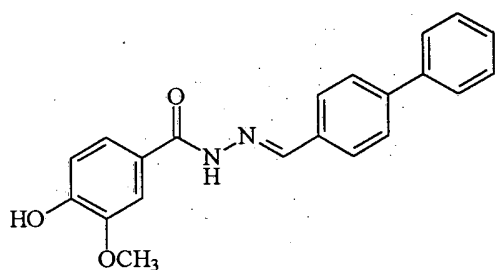
(4-trifluormethoxybenzyliden)
hydrazid 4-hydroxy-3-methoxy-
benzoové kyseliny



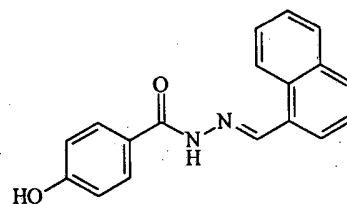
(1H-indol-3-ylmetylen)hydrazid
4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



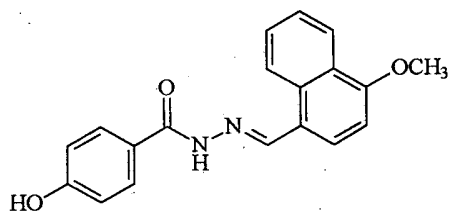
(4-dimethylamino-1-naftylmetylen)hydrazid
4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



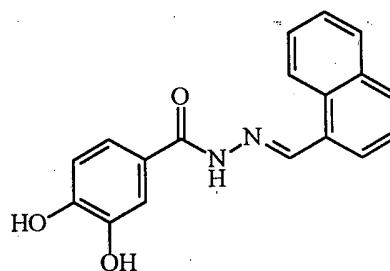
(4-fenylbenzyliden)hydrazid
4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



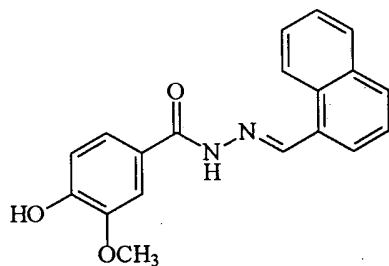
(1-naftylmetylen)hydrazid
4-hydroxybenzoové kyseliny



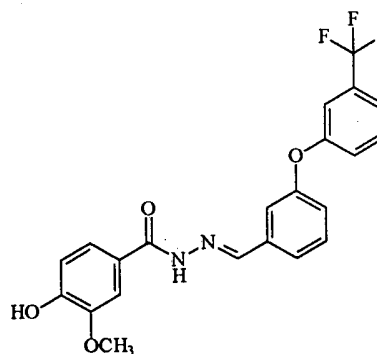
(4-methoxy-1-naftylmetylen)hydrazid
4-hydroxybenzoové kyseliny



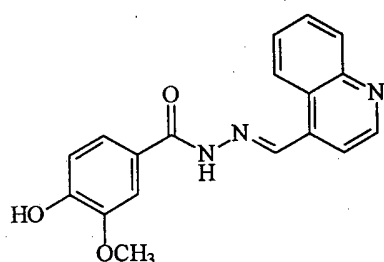
(1-naftylmetylen)hydrazid
3,4-dihydroxybenzoové kyseliny



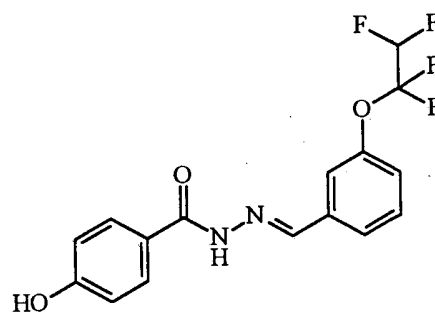
(1-naftylmetylen)hydrazid
4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



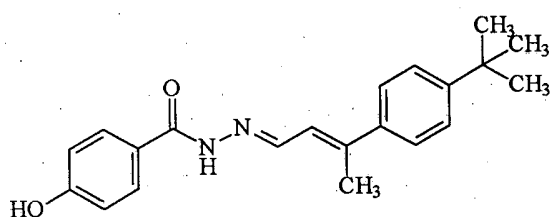
[3-(trifluormethylfenoxy)benzyliden]hydrazid
4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



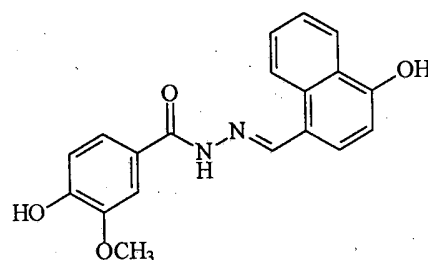
(4-chinolinylmetylen)hydrazid
4-hydroxy-3-methoxybenzoové
kyseliny



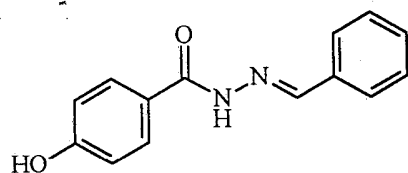
[3-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-
benzyliden]hydrazid 4-hydroxy-
benzoové kyseliny



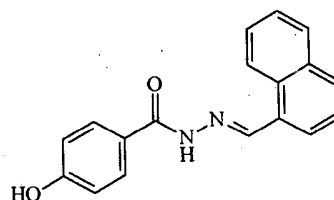
[3-(4-tert.-butylfenyl)-E-but-
2-enyliden]hydrazid 4-hydroxy
-3-methoxybenzoové kyseliny



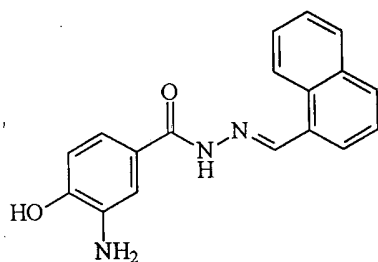
(4-hydroxy-1-naftylmetylen)-
hydrazid 4-hydroxy-3-methoxy-
benzoové kyseliny



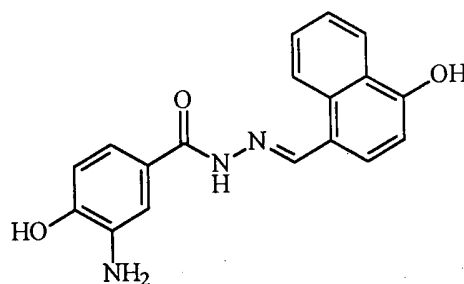
(benzyliden)hydrazid
4-hydroxybenzoové kyseliny



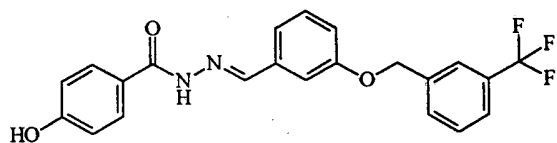
(1-naftylmetylen)hydrazid
4-hydroxybenzoové kyseliny



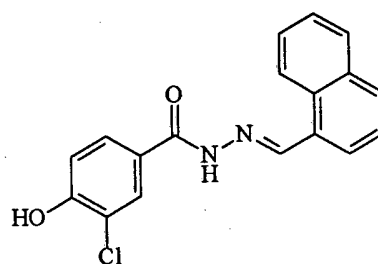
(1-naftylmetylen)hydrazid
3-amino-4-hydroxybenzoové
kyseliny



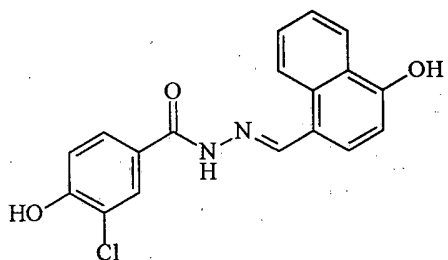
(4-hydroxy-1-naftylmetylen)-
hydrazid 3-amino-4-hydroxy-
benzoové kyseliny



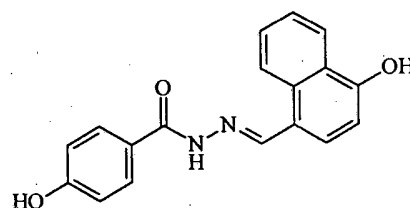
[3-(3-trifluormethylbenzyloxy)
benzyliden]hydrazid 4-hydroxy-
benzoové kyseliny



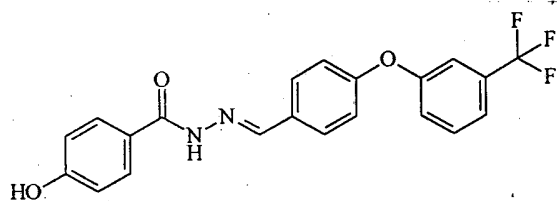
(1-naftylmethylen)hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



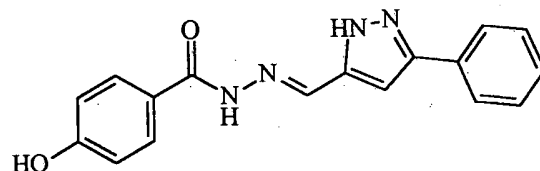
(4-hydroxy-1-naftylmethylen)-
hydrazid 3-chlor-4-hydroxy-
benzoové kyseliny



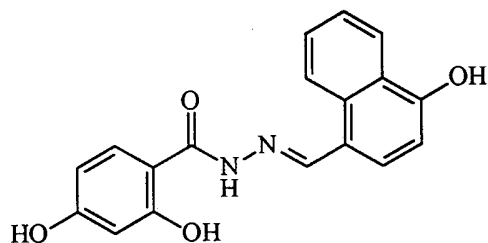
(4-hydroxy-1-naftylmethylen)
hydrazid 4-hydroxybenzoové
kyseliny



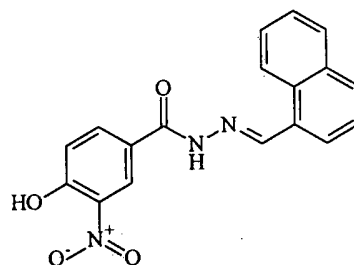
[4-(3-trifluormethylfenoxy)
benzyliden]hydrazid 4-hydroxy-
benzoové kyseliny



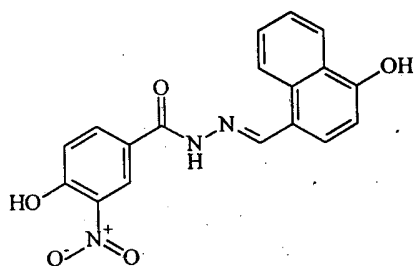
(5-fenyl-3-pyrazolylmethylen)
hydrazid 4-hydroxybenzoové
kyseliny



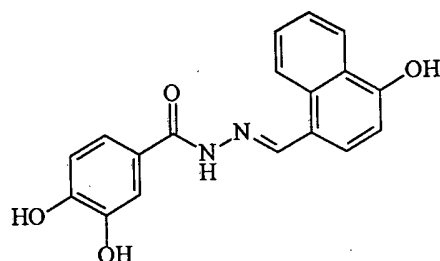
(4-hydroxy-1-naftylmethylen)-
hydrazid 2,4-dihydroxybenzoové
kyseliny



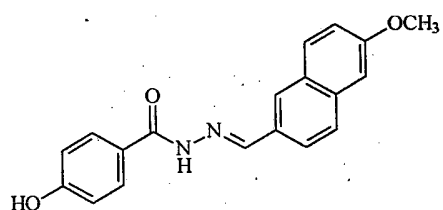
(1-naftylmethylen)hydrazid
4-hydroxy-3-nitrobenzoové
kyseliny



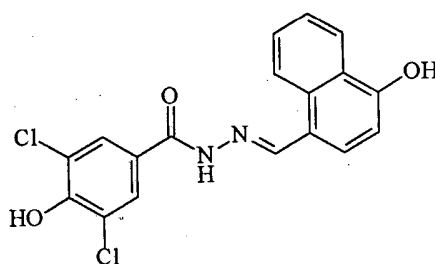
(4-hydroxy-1-naftylmethylen)
hydrazid 4-hydroxy-3-nitro-
benzoové kyseliny



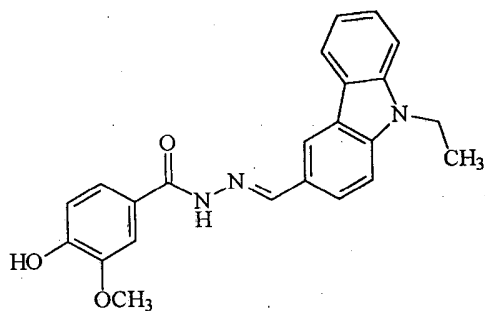
(4-hydroxy-1-naftylmethylen)
hydrazid 3,4-dihydroxybenzoové
kyseliny



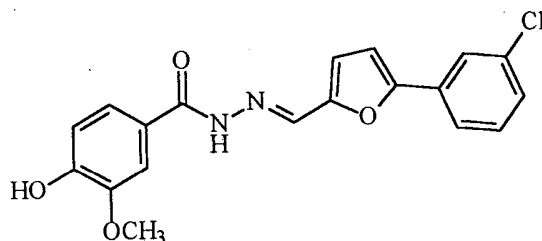
(6-methoxy-2-naftylmethylen)
hydrazid 4-hydroxybenzoové
kyseliny



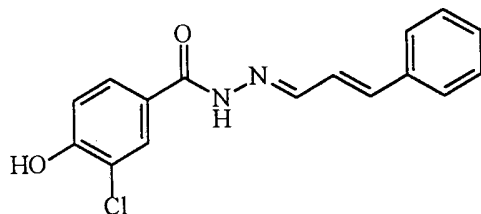
(4-hydroxy-1-naftylmethylen)
hydrazid 3,5-dichlor-4-hydro-
xybenzoové kyseliny



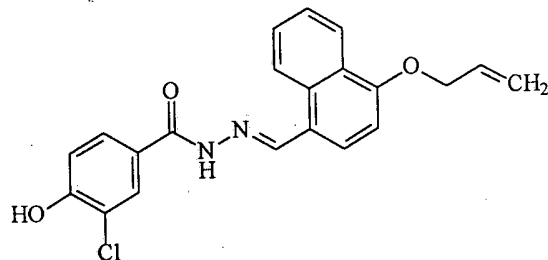
(9-ethyl-9H-3-karbazolmethy-
len)hydrazid 4-hydroxy-3-
methoxybenzoové kyseliny



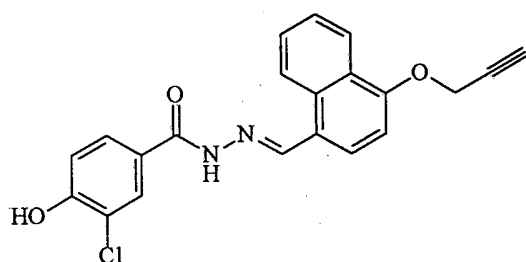
[5-(3-chlorfenyl)-2-furanyl-
methylen]hydrazid 4-hydroxy-3-
methoxybenzoové kyseliny



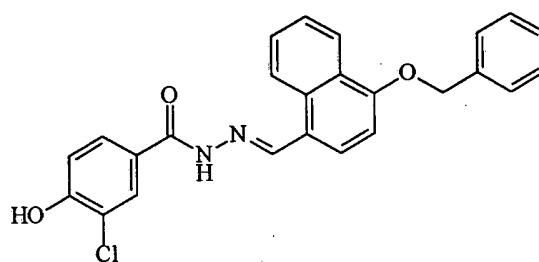
(3-fenyl-E-allyliden)hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



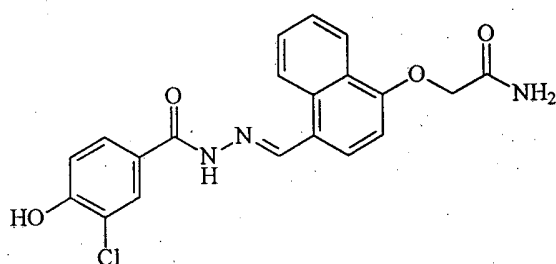
(4-allyloxy-1-naftylmethylen)
hydrazid 3-chlor-4-hydroxy-
benzoové kyseliny



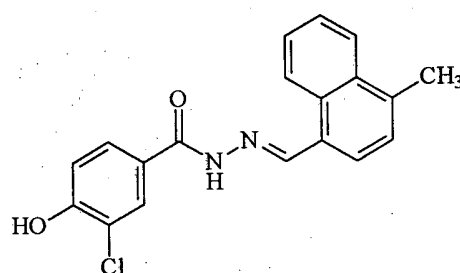
(4-ethynylmethoxy-1-naftylmetylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



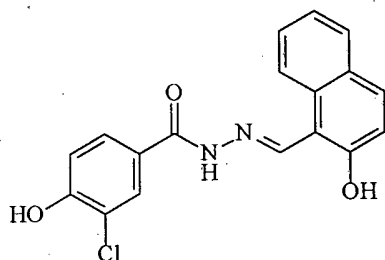
(4-benzyloxy-1-naftylmetylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



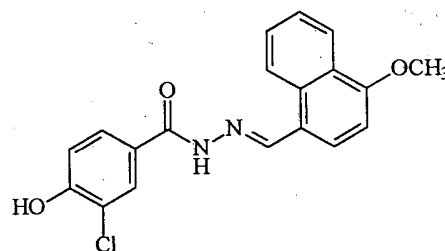
2-{4-[3-chlor-4-hydroxybenzoyl]hydrazonomethyl}-1-naftylloxyacetamid



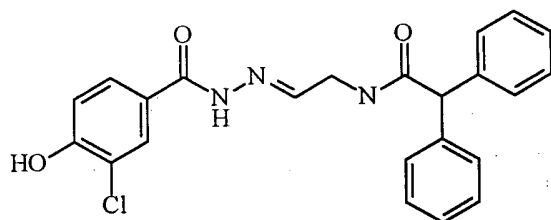
(4-methyl-1-naftylmetylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



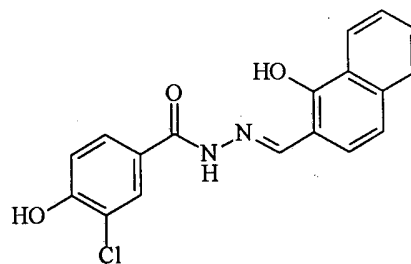
(2-hydroxy-1-naftylmetylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



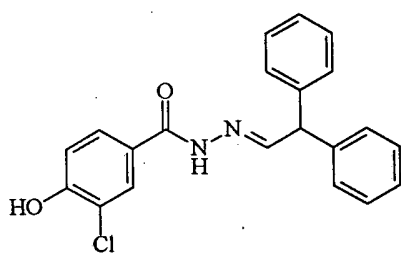
(4-methoxy-1-naftylmetylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



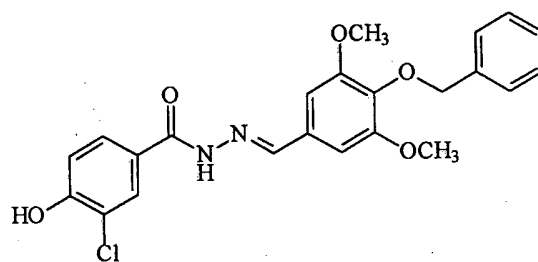
N-{2-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazono]ethyl}-2,2-difenylacetamid



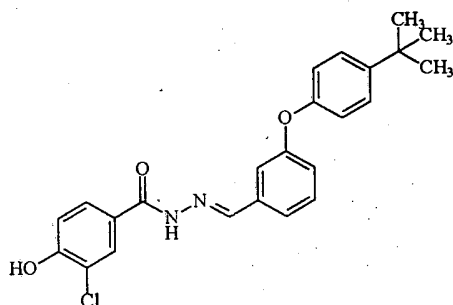
(1-hydroxy-2-naftylmetylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



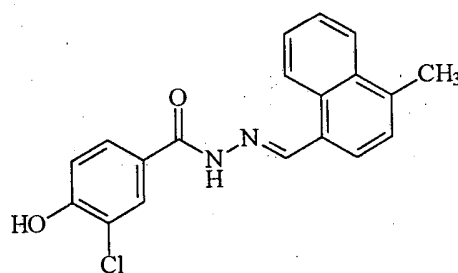
(2,2-difenylethyliden)hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



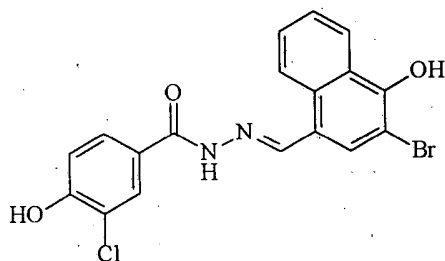
(4-benzyloxy-3,5-dimethoxy-
benzyliden)hydrazid 3-chlor-
4-hydroxybenzoové kyseliny



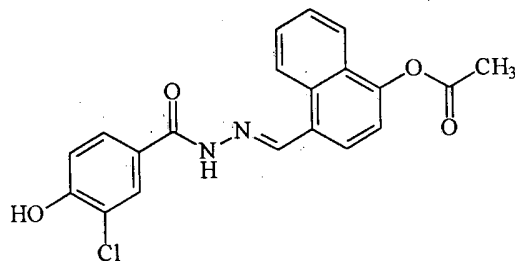
[3-(4-tert.-butylfenoxy)ben-
zyliden]hydrazid 3-chlor-4-
hydroxybenzoové kyseliny



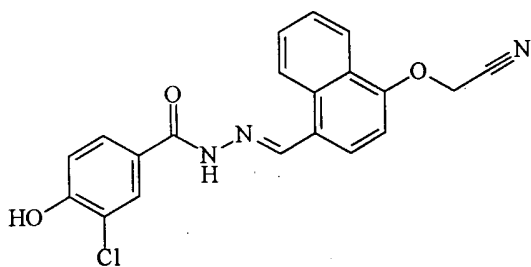
(4-methyl-1-naftylmethylen)
hydrazid 3-chlor-4-hydroxyben-
zoové kyseliny



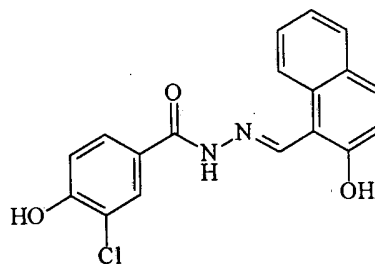
(3-brom-4-hydroxy-1-naftyl-
methylen)hydrazid 3-chlor-4-
hydroxybenzoové kyseliny



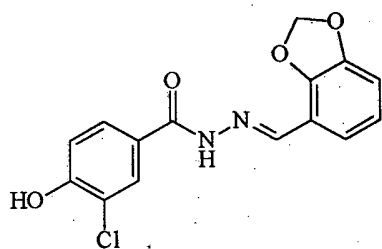
4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)
hydrazonomethyl]-1-naftylester
kyseliny octové



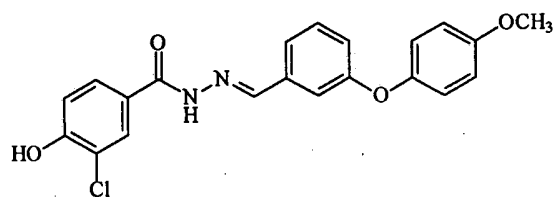
(4-kyanomethoxy-1-naftylmet-
hylen)hydrazid 3-chlor-4-
hydroxybenzoové kyseliny



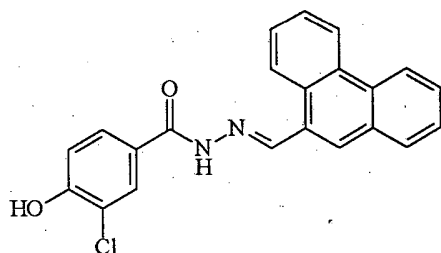
(2-hydroxy-1-naftylmethylen)
hydrazid 3-chlor-4-hydroxy-
benzoové kyseliny



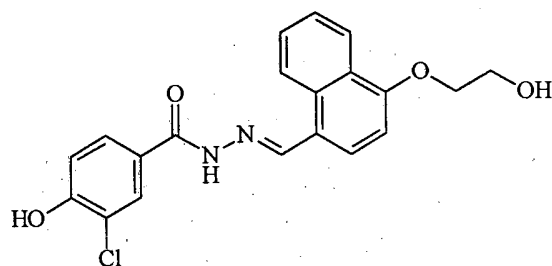
(2,3-methylenedioxybenzyliden)
hydrazid 3-chlor-4-hydroxyben-
zoové kyseliny



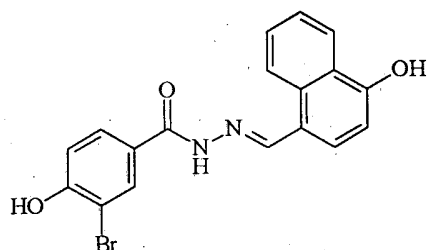
[3-(4-methoxyphenoxy)benzyliden]
hydrazid 3-chlor-4-hydro-
xybenzoové kyseliny



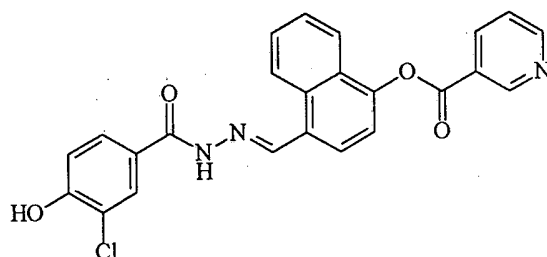
(9-fenanthrenylmetylen)hydra-
zid 3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



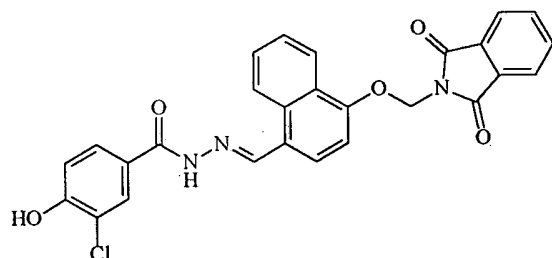
[4-(2-hydroxyethoxy)-1-naftyl-
metylen]hydrazid 3-chlor-4-
hydroxybenzoové kyseliny



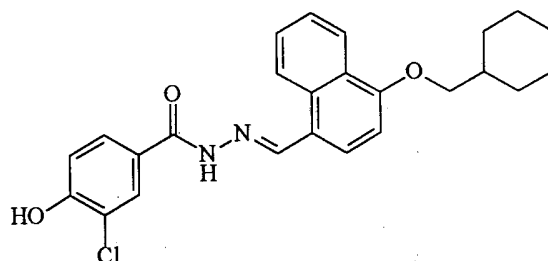
(4-hydroxy-1-naftylmetylen)
hydrazid 3-brom-4-hydroxy-
benzoové kyseliny



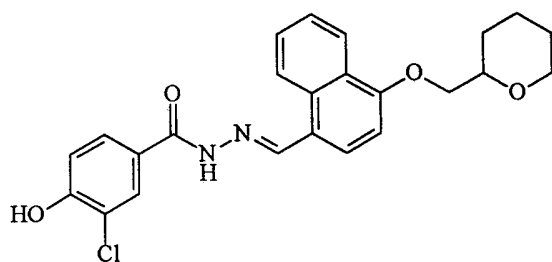
4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)
hydrazonomethyl]-1-naftylester
kyseliny nikotinové



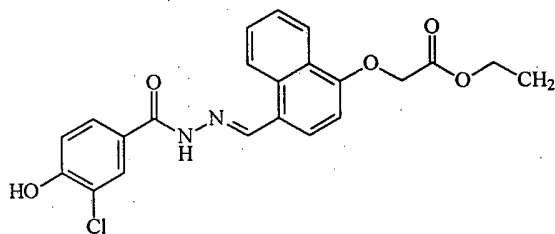
[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroiso-
indol-2-ylmethoxy)-1-naftyl-
metylen]hydrazid 3-chlor-4-
hydroxybenzoové kyseliny



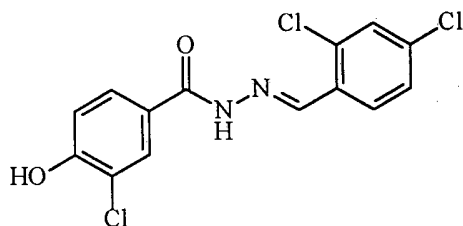
[4-(cyklohexylmethoxy)-1-naf-
tylmetylen]hydrazid 3-chlor-
-4-hydroxybenzoové kyseliny



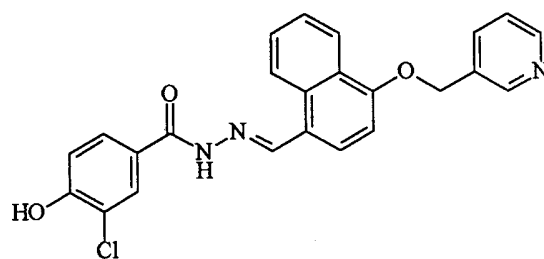
[4-(tetrahydro-2-pyranylmethoxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



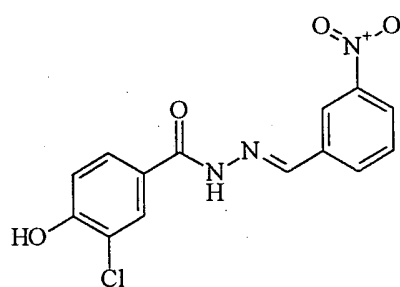
ethylester 4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftoxy) octové kyseliny



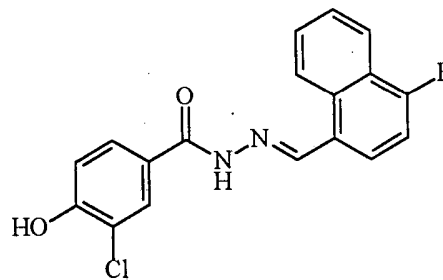
(2,4-dichlorobenzyliden)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



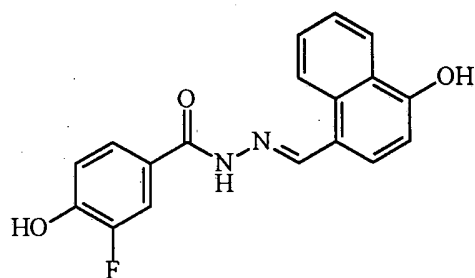
[4-(3-pyridylmethoxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



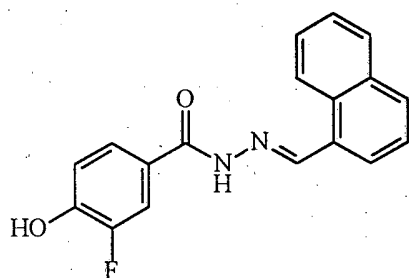
(3-nitrobenzyliden)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



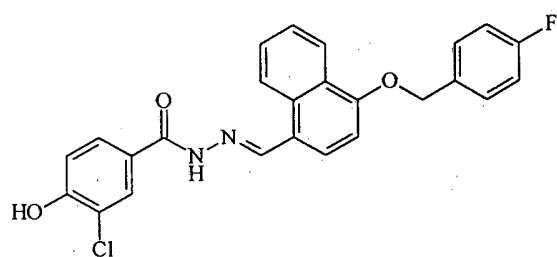
(4-fluor-1-naftylmethylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



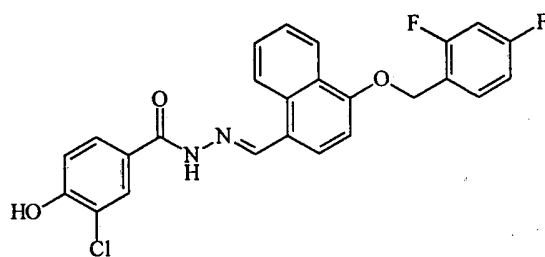
(4-hydroxy-1-naftylmethylen)
hydrazid 3-fluor-4-hydroxy-
benzoové kyseliny



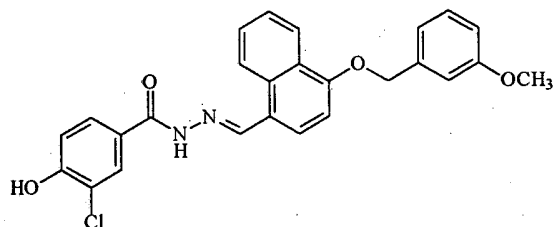
(1-naftylmethylen) hydrazid
3-fluor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



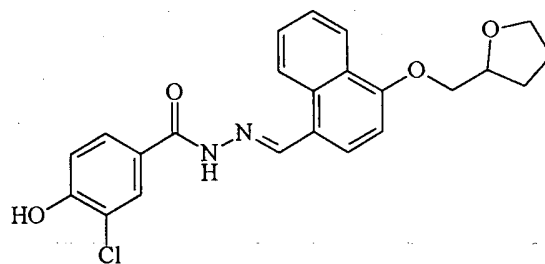
[4-(4-fluorbenzyloxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-
-4-hydroxybenzoové kyseliny



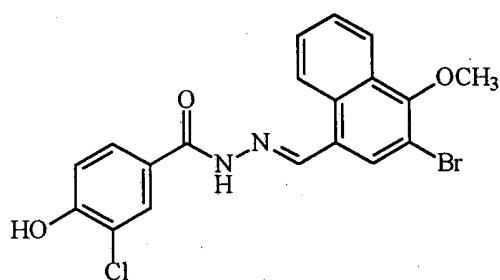
[4-(2,4-difluorbenzyloxy)-1-
-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



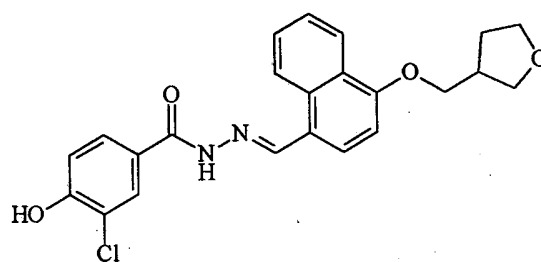
[4-(3-methoxybenzyloxy)-1-
-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



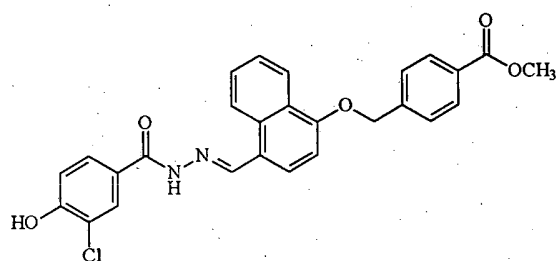
[4-(2-tetrahydrofuran-2-ylmethoxy)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



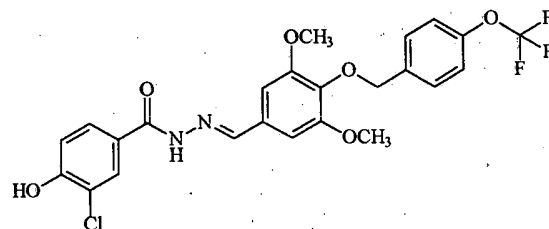
(3-brom-4-methoxy-1-naftyl-methylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



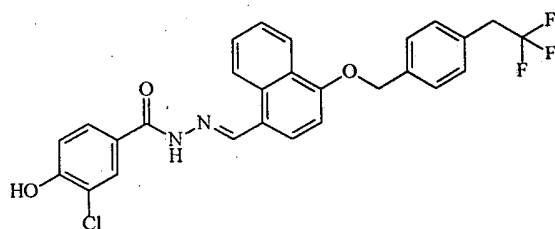
[4-(3-tetrahydrofuranylmethoxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



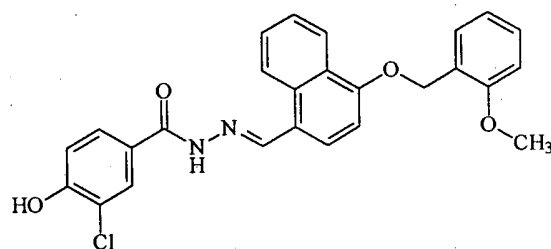
methylester 4-{4-[3-chlor-4-hydroxybenzoyl]hydrazono-methyl}-1-naftylloxymethyl benzoové kyseliny



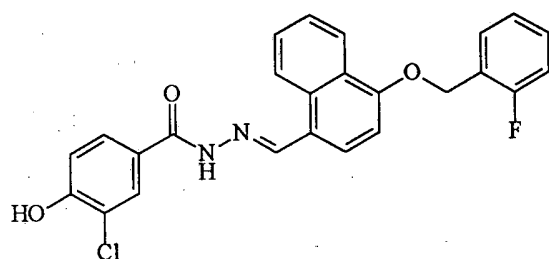
[3,5-dimethoxy-4-(trifluoromethoxybenzyloxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



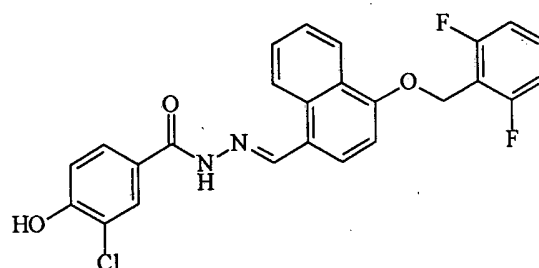
[4-(4-trifluormethoxybenzyl-oxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



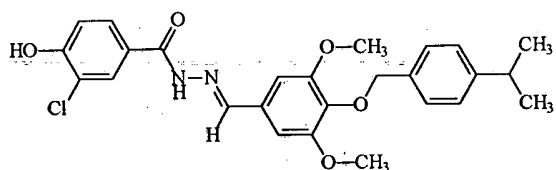
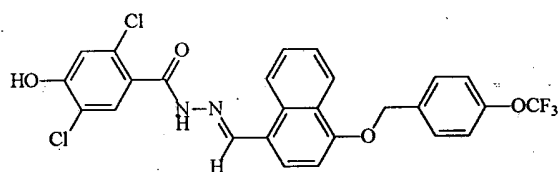
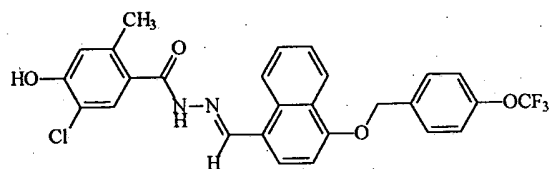
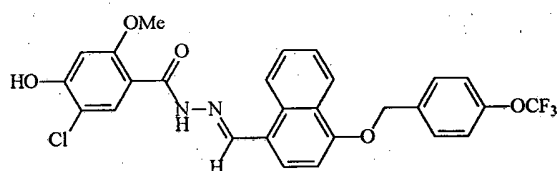
[4-(2-methoxybenzyloxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

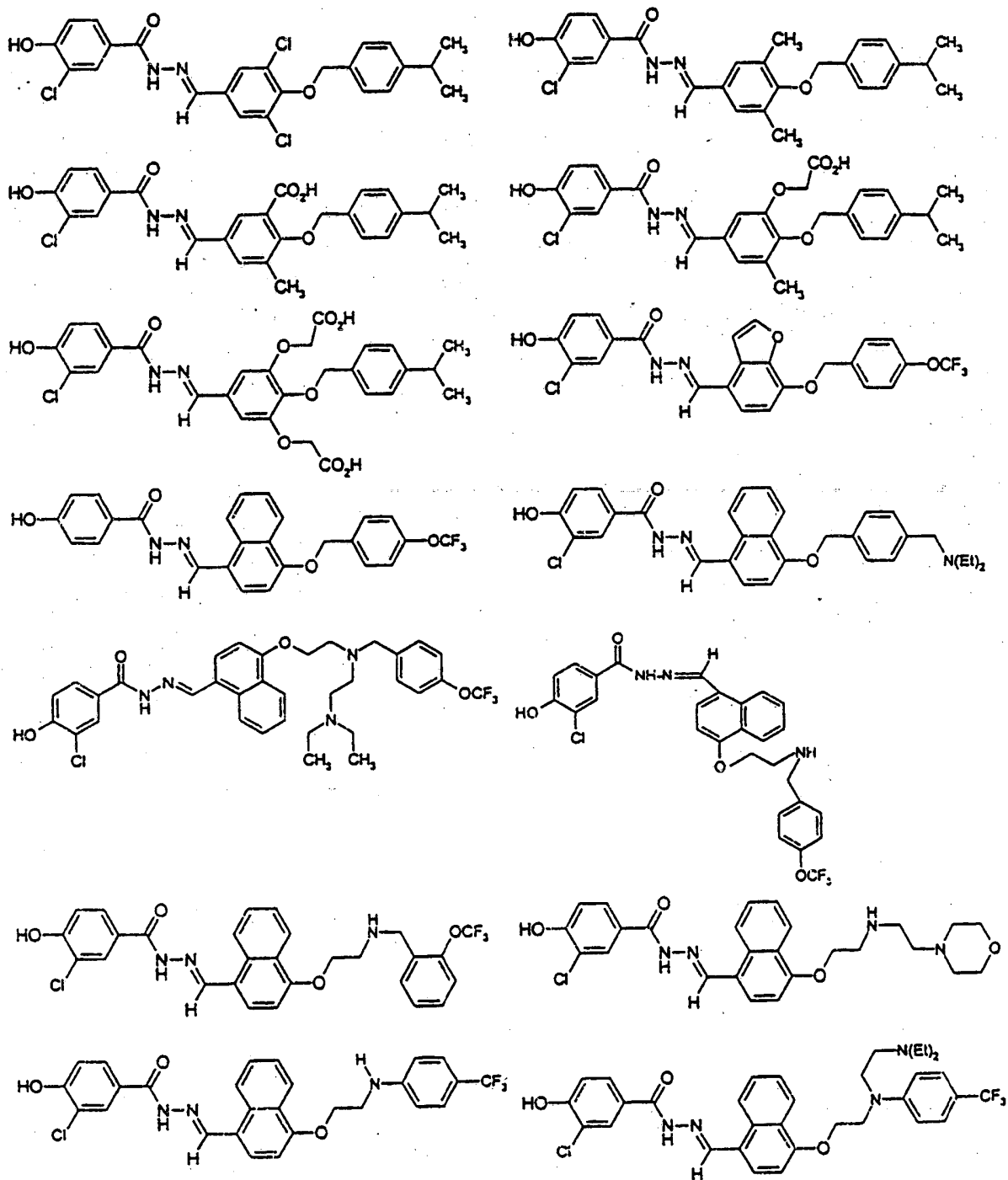


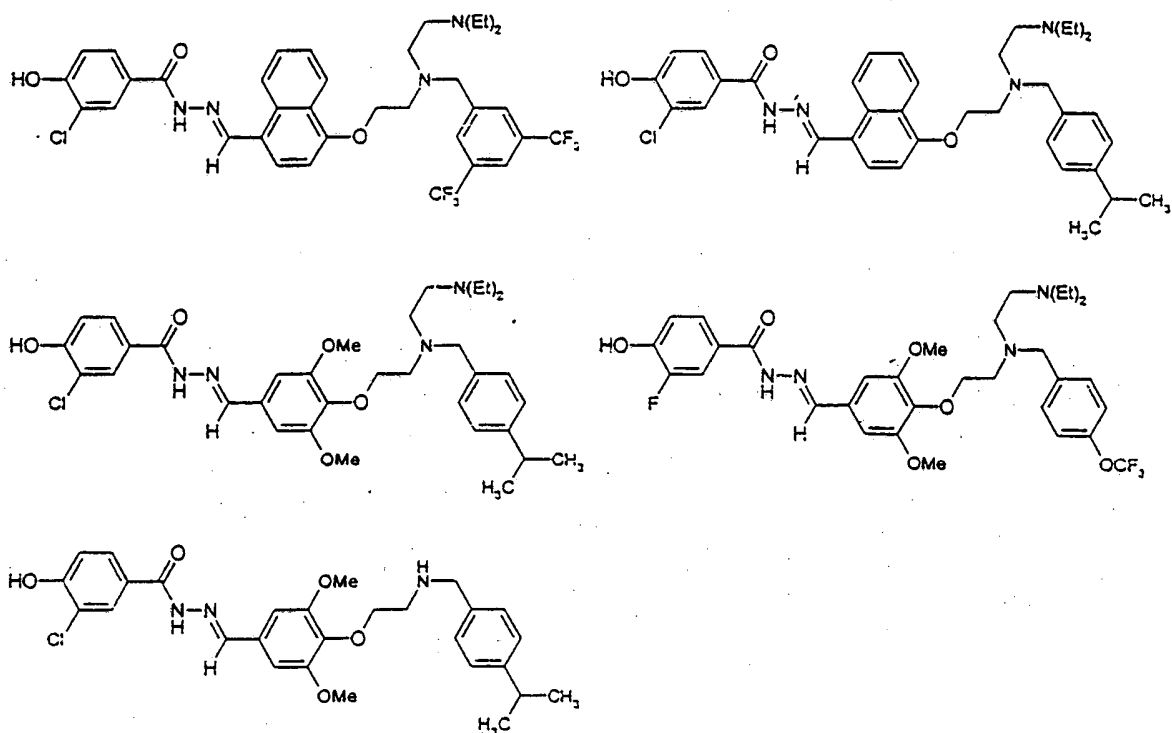
[4-(2-fluorbenzyloxy)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



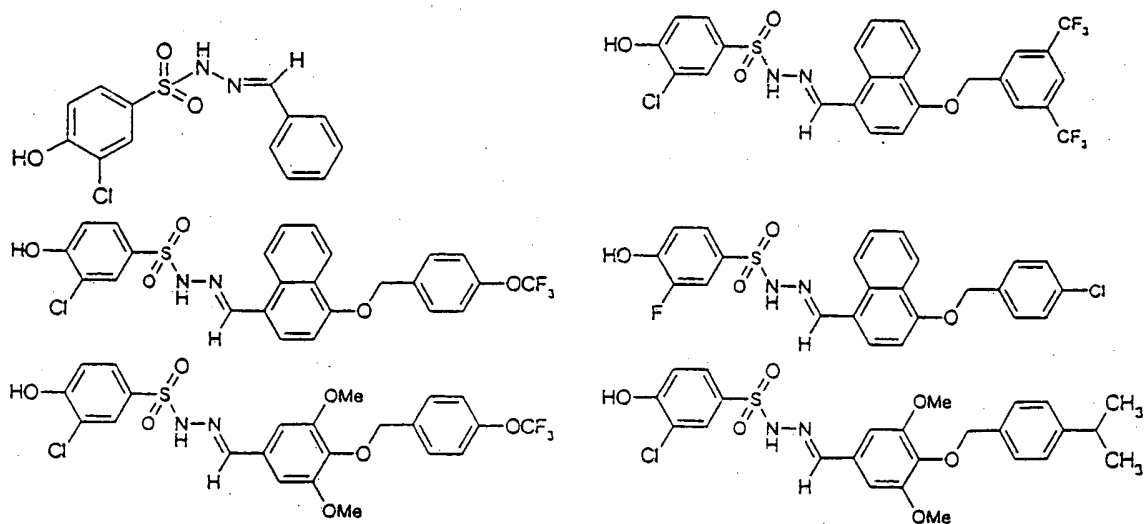
[4-(2,6-difluorbenzyloxy)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



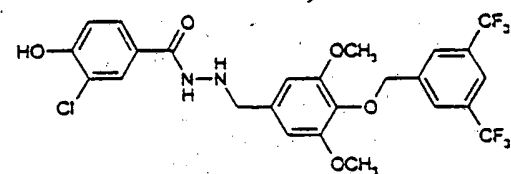
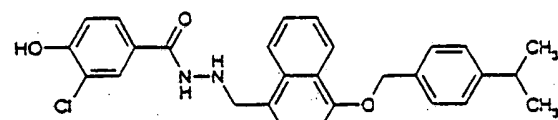
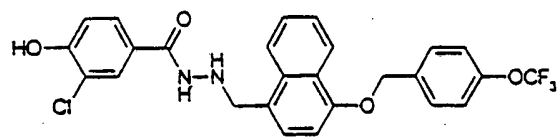
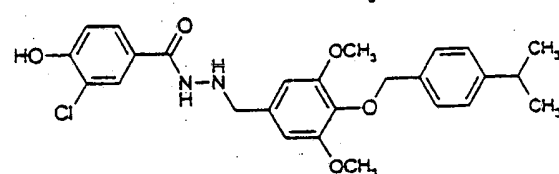
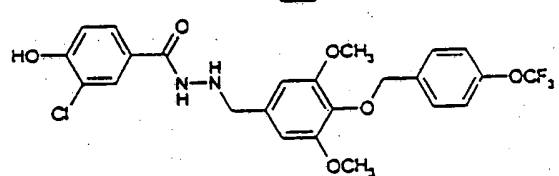
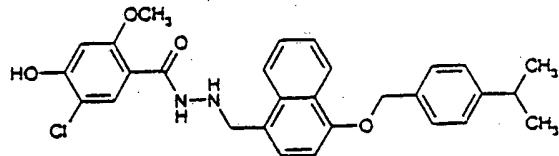
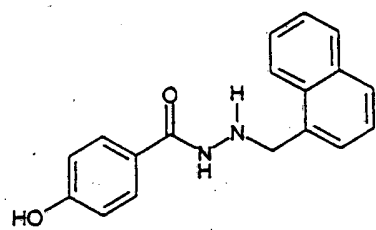




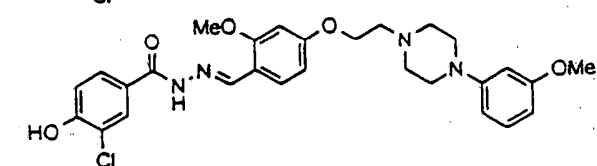
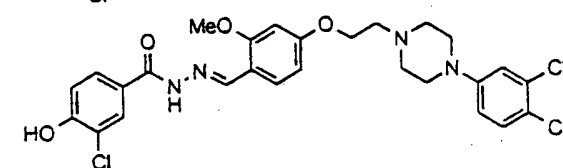
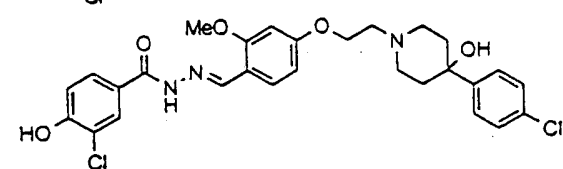
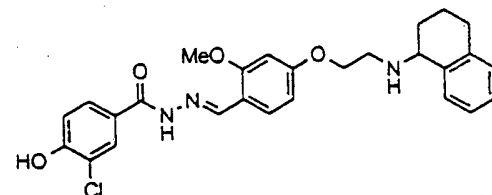
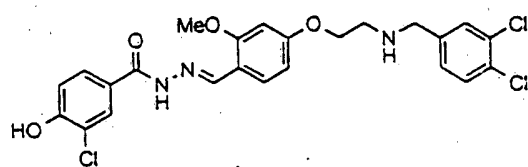
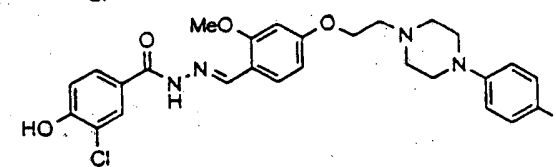
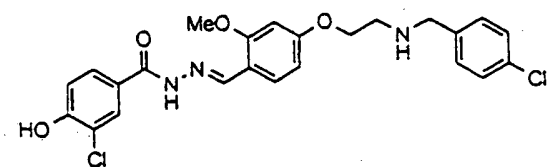
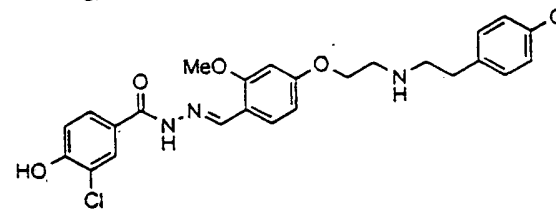
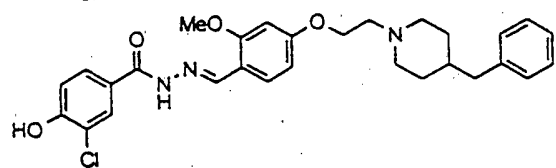
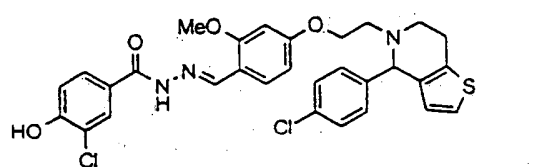
Nejpreferovanější konkrétní sloučeniny obecného vzorce (III) jsou následující:



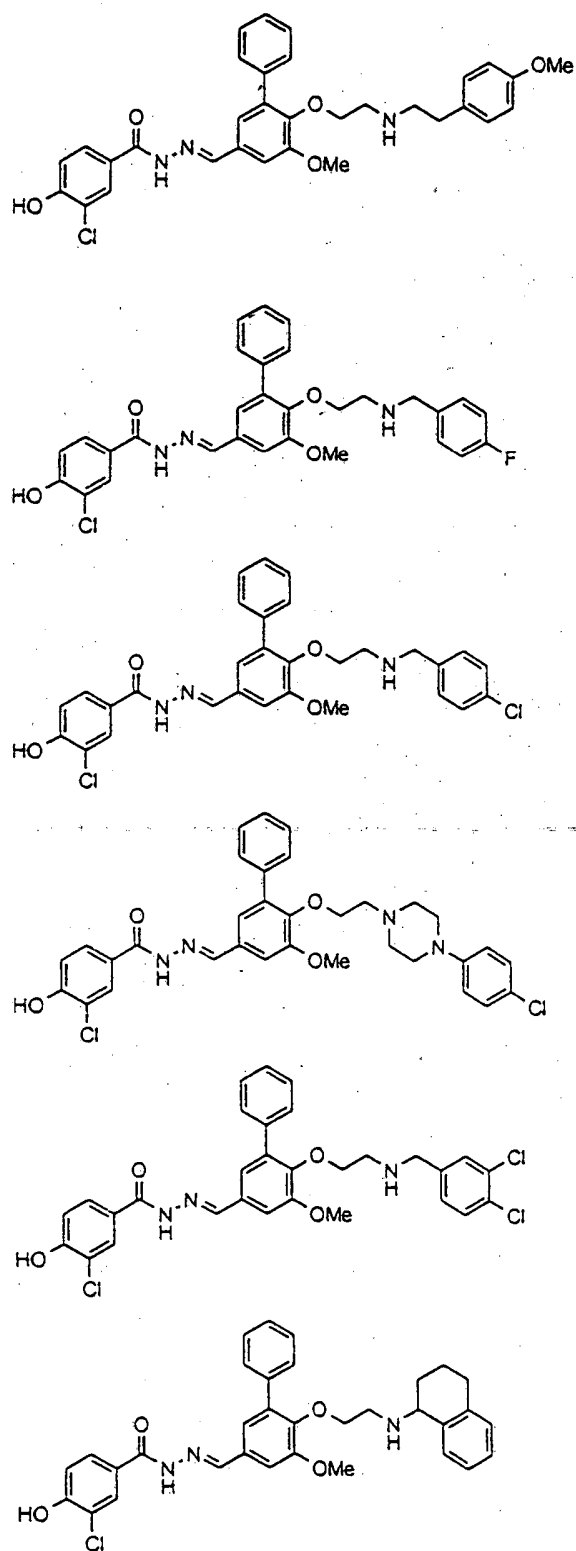
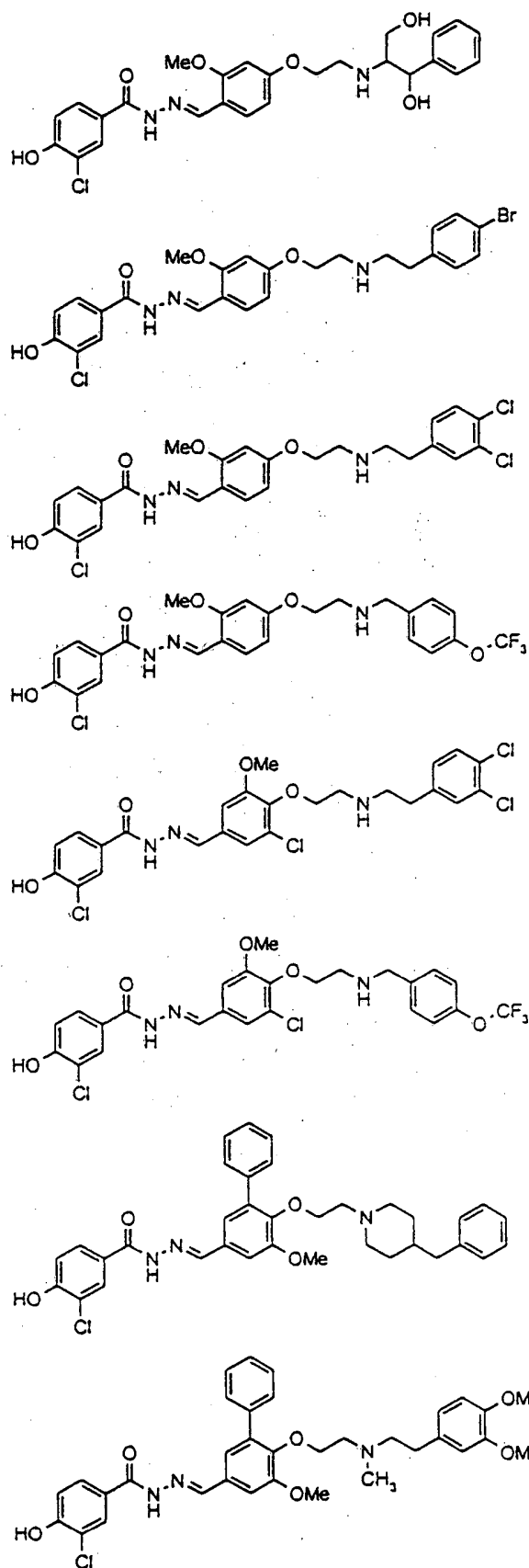
Nejpreferovanější konkrétní sloučeniny obecného vzorce (IV) jsou následující:



Preferované konkrétní sloučeniny obecného vzorce (VI) a obecného vzorce (VII) jsou následující:

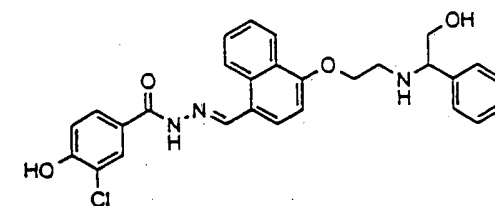
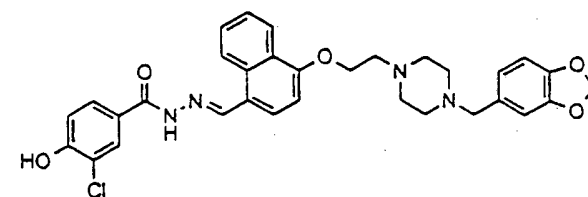
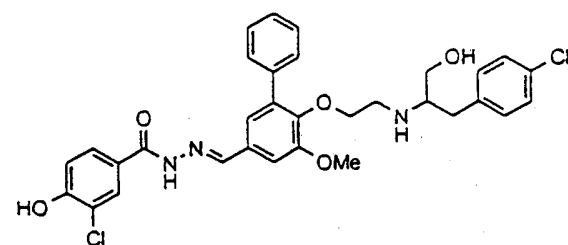
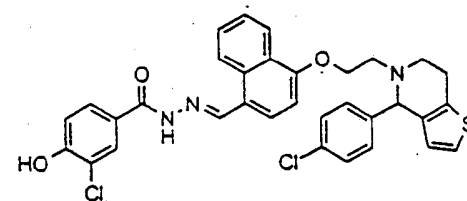
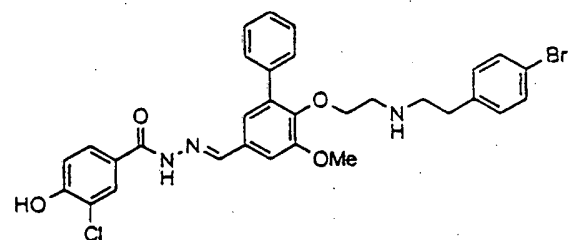
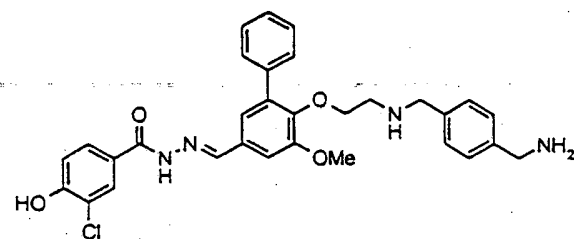
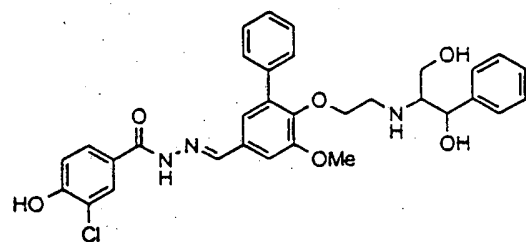
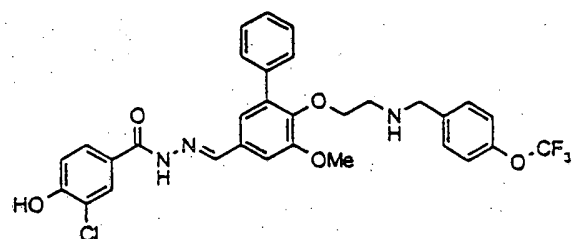
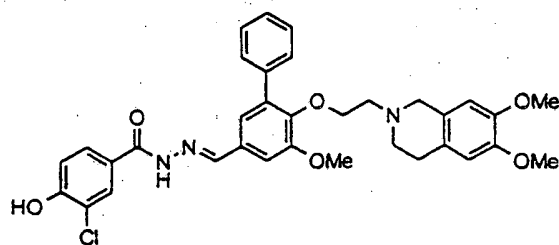
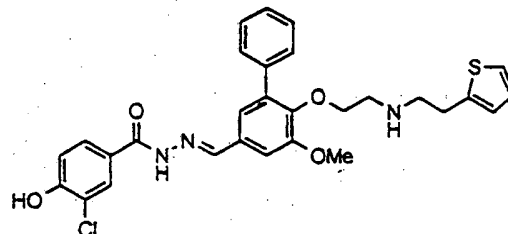
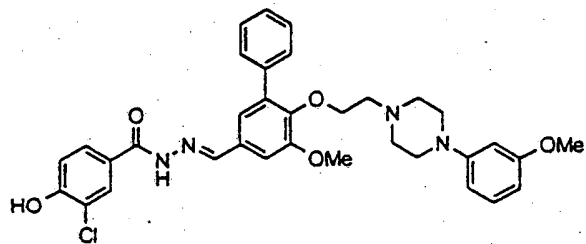
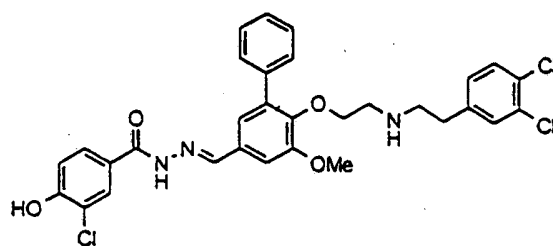
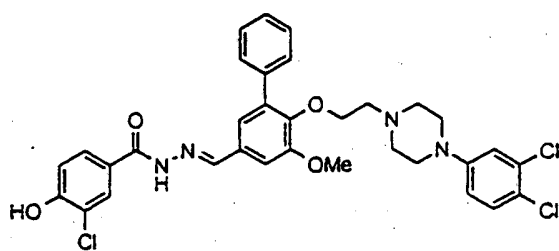


13:03:00

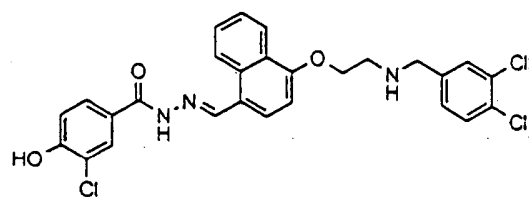
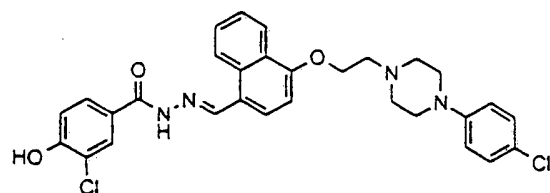
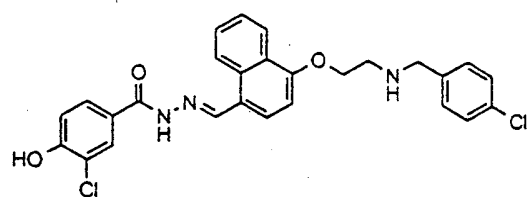
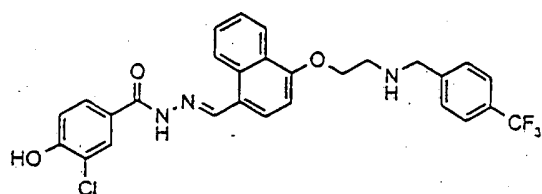
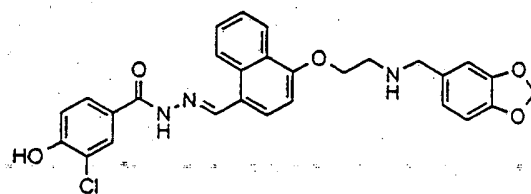
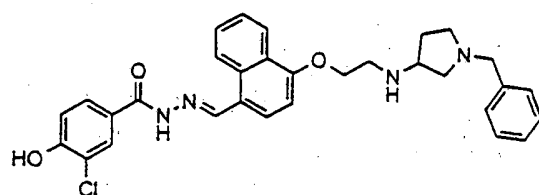
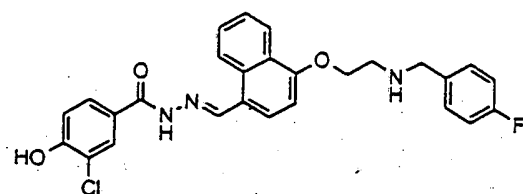
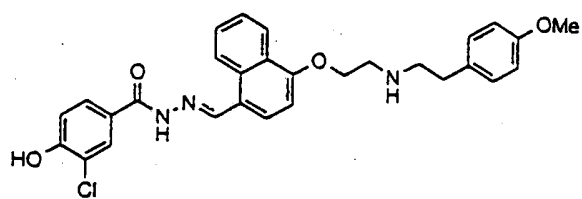


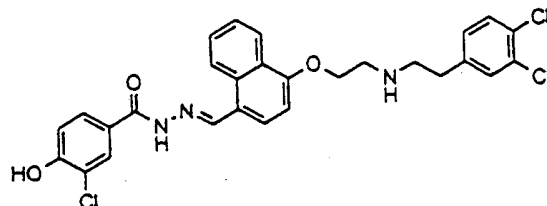
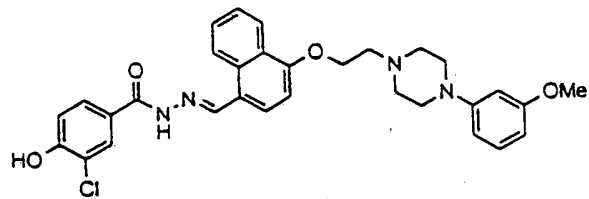
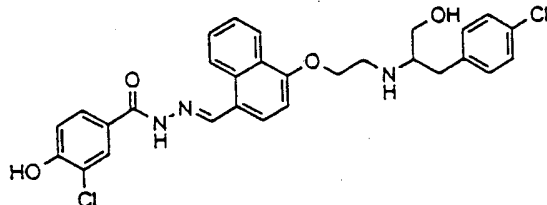
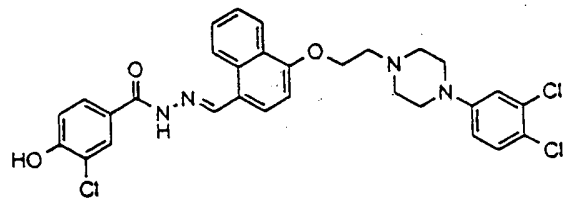
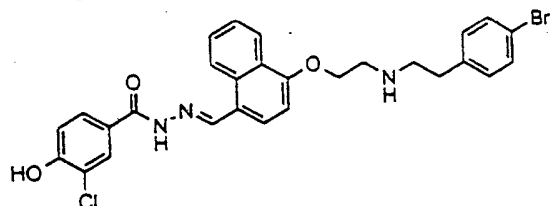
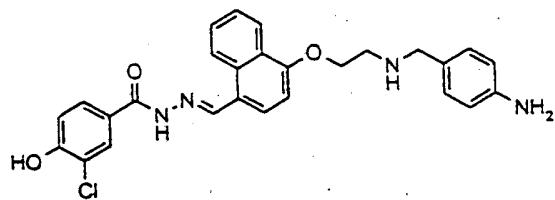
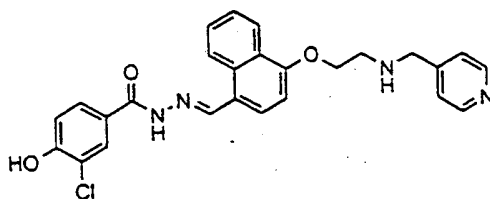
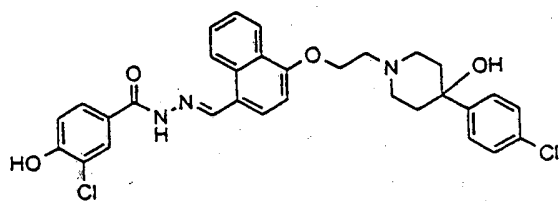
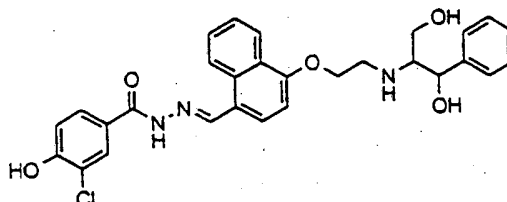
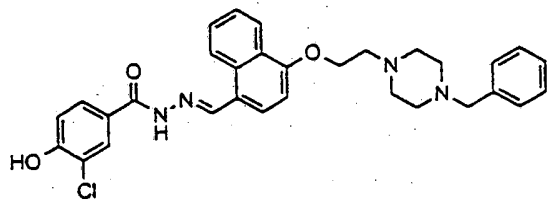
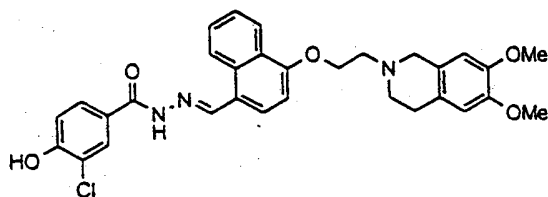
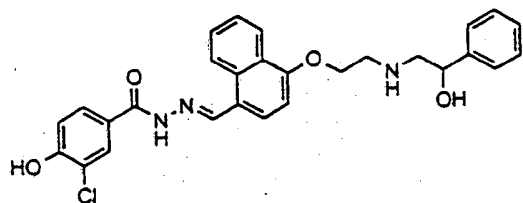
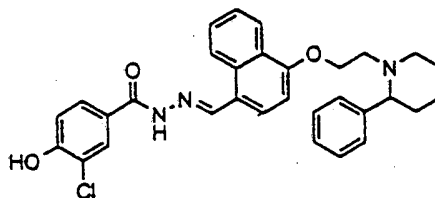
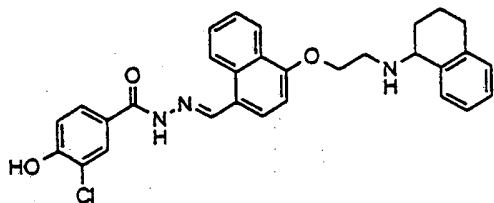
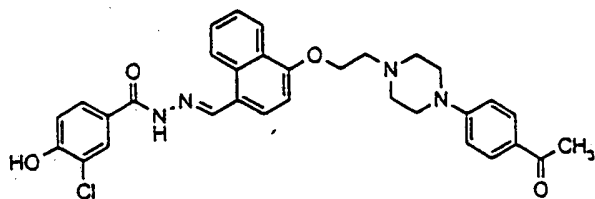
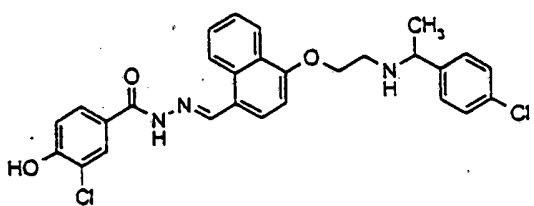
13.03.00

62



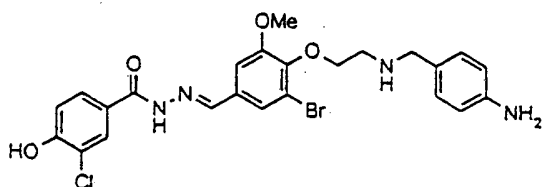
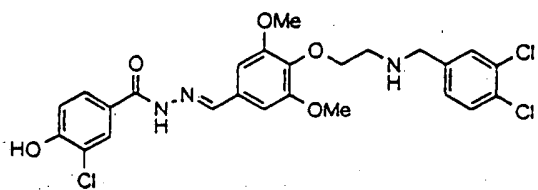
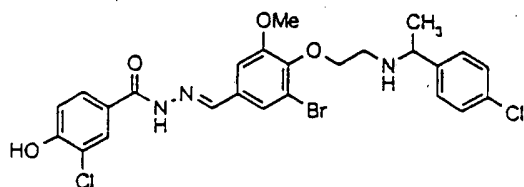
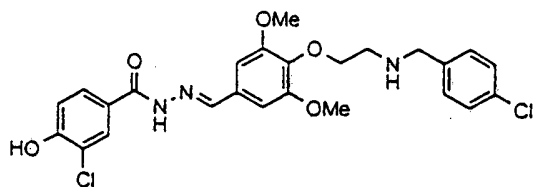
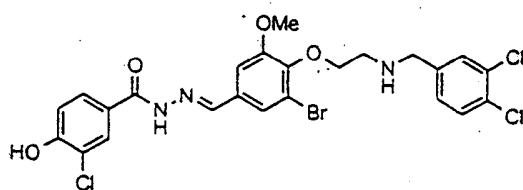
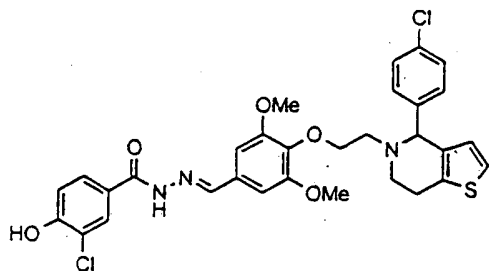
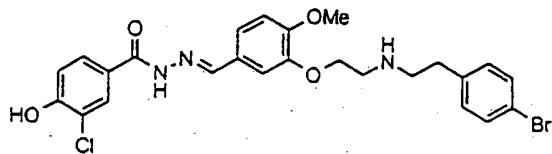
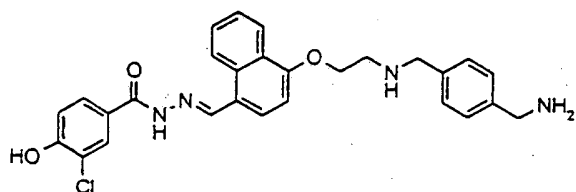
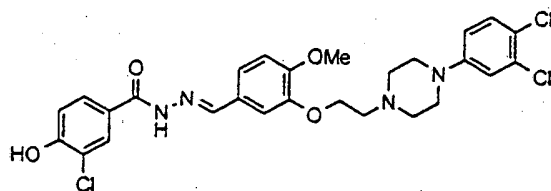
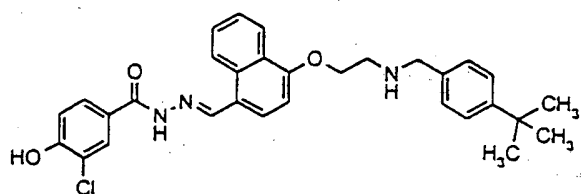
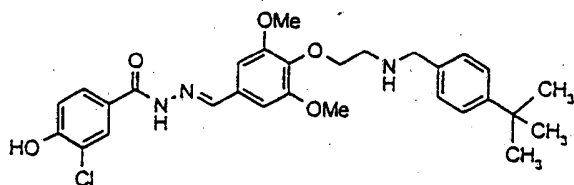
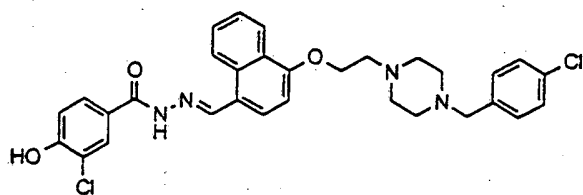
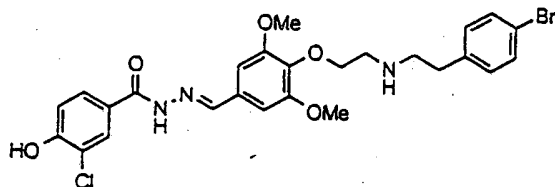
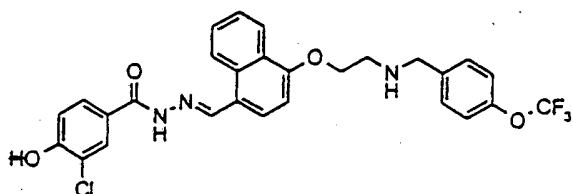
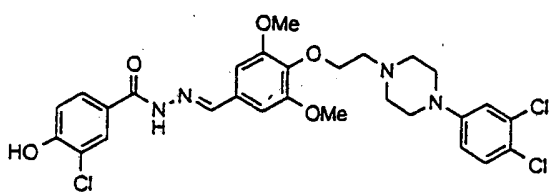
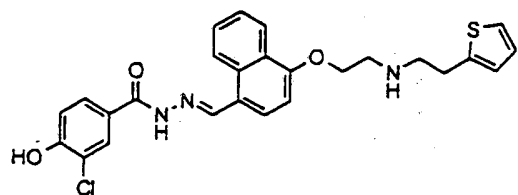
63





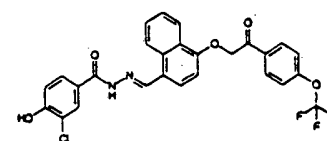
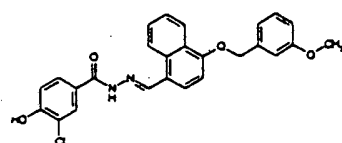
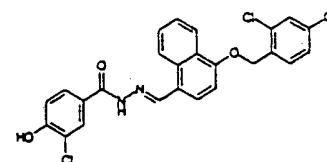
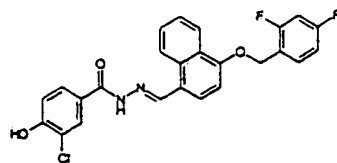
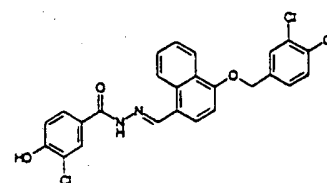
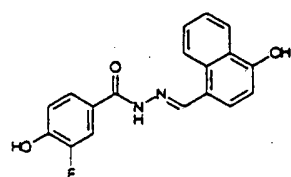
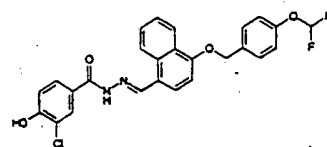
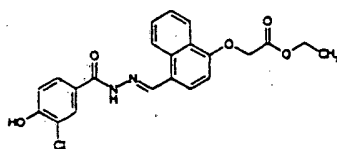
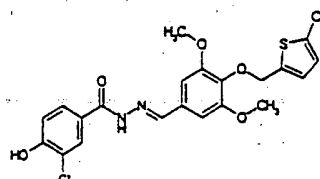
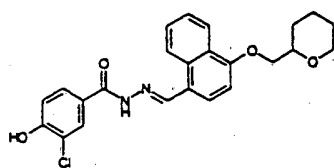
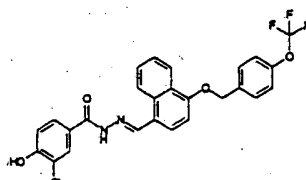
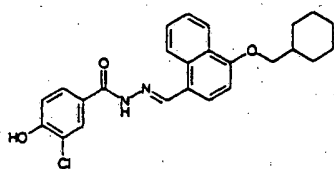
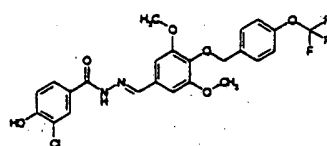
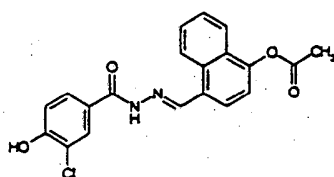
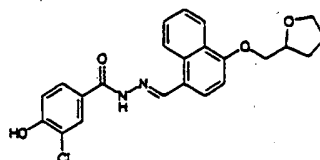
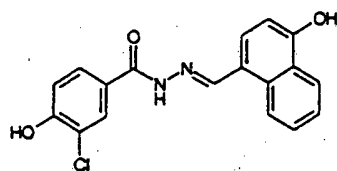
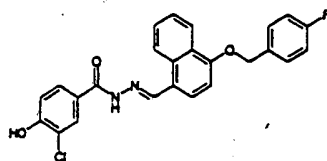
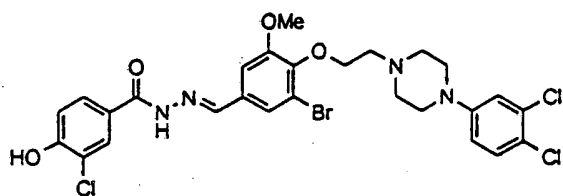
13.03.00

65



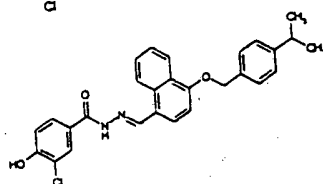
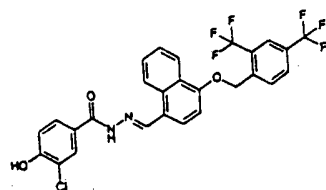
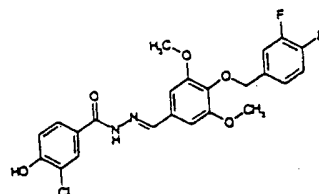
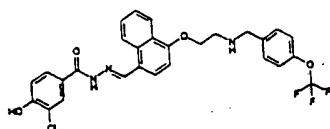
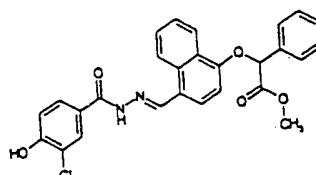
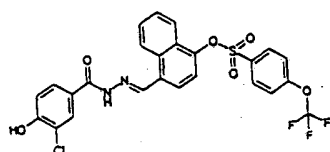
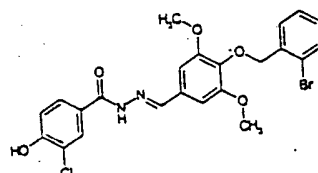
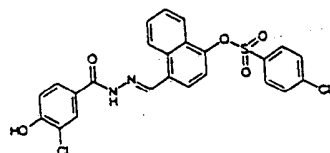
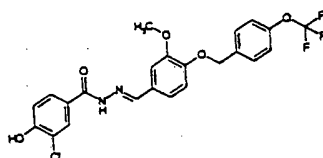
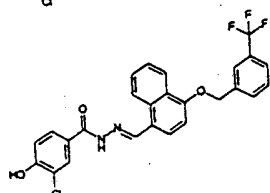
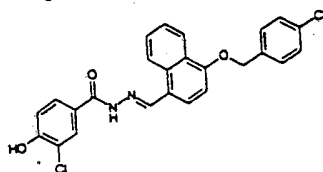
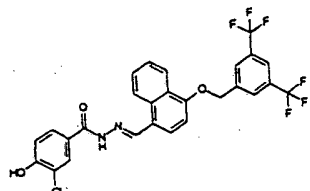
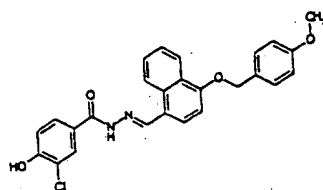
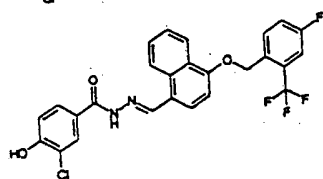
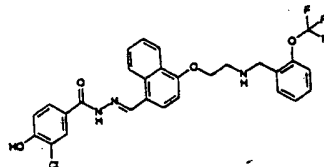
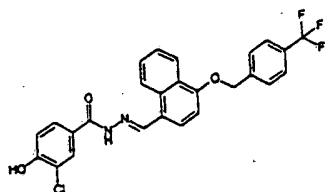
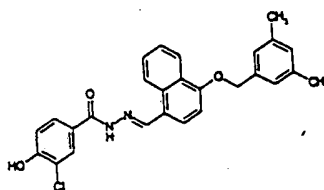
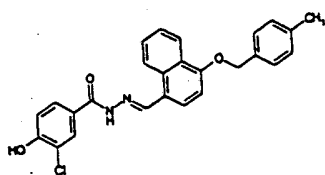
13.03.00

66



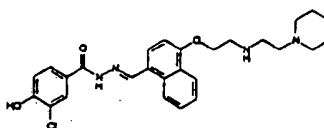
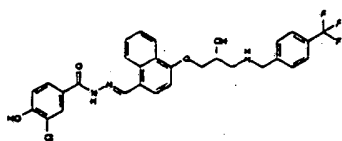
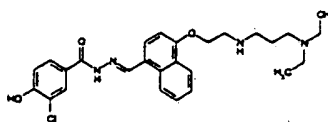
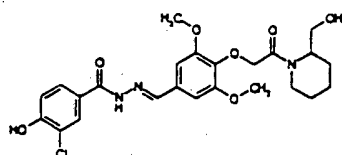
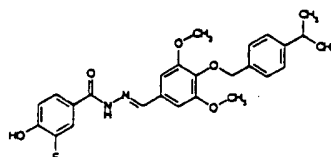
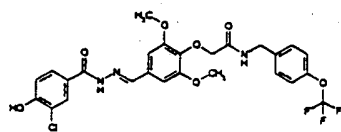
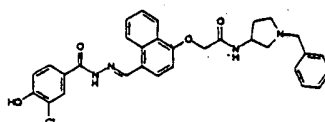
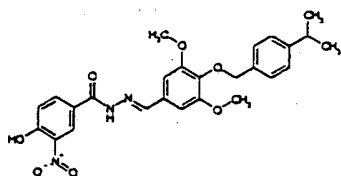
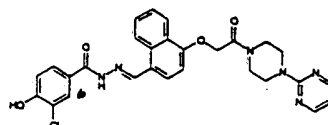
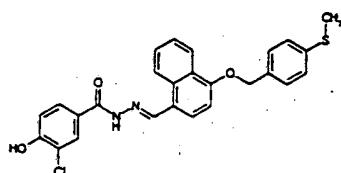
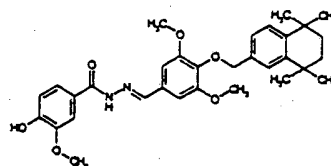
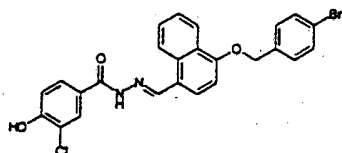
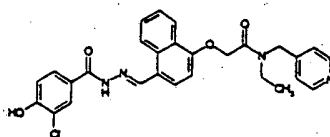
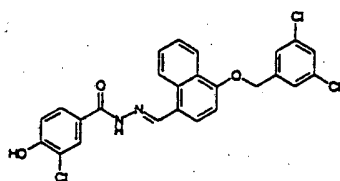
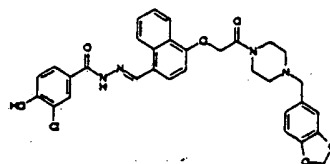
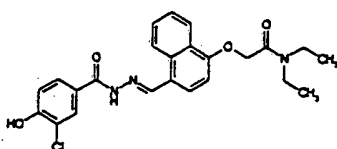
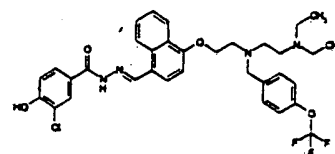
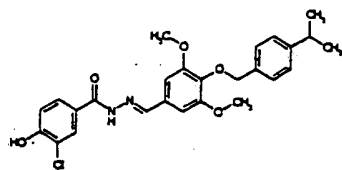
13:03:00

67



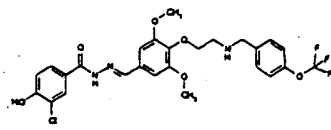
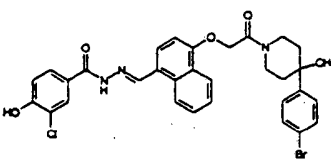
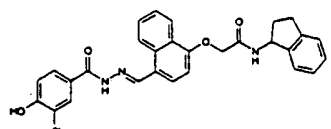
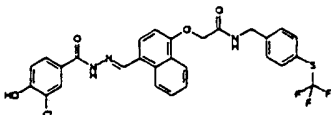
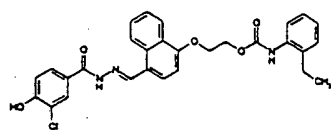
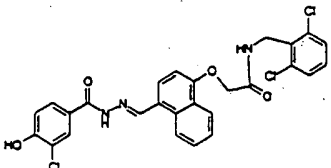
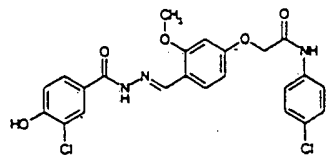
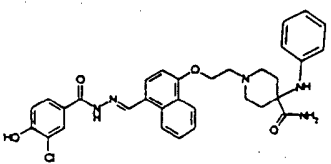
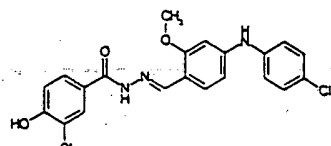
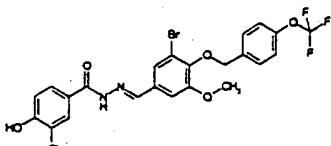
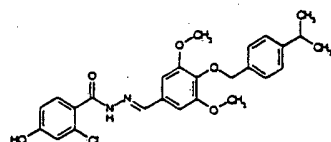
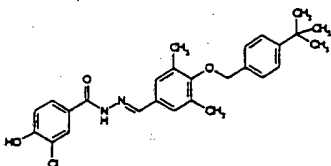
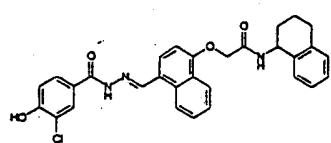
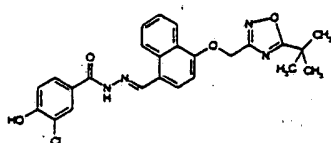
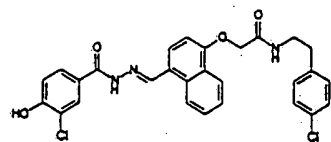
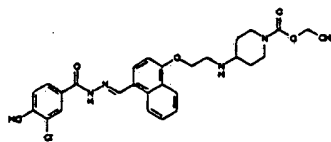
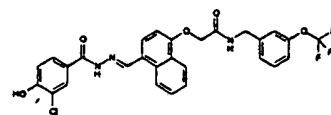
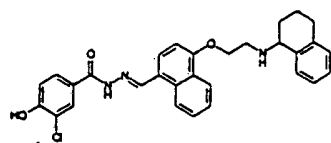
13:03:00

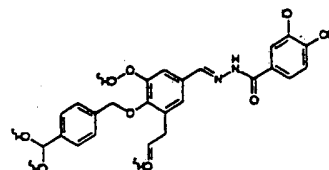
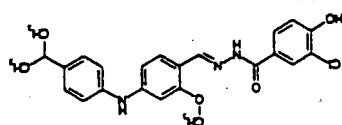
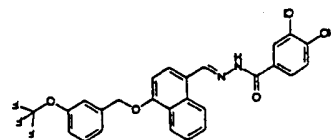
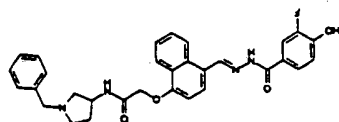
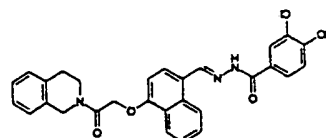
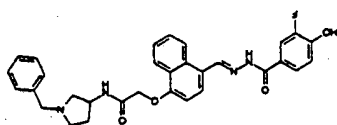
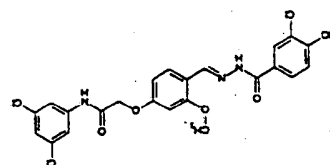
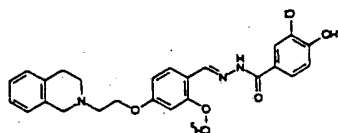
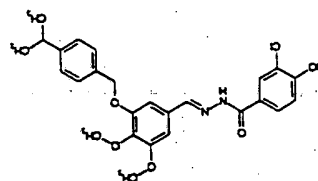
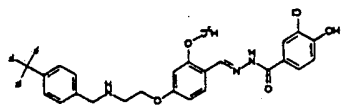
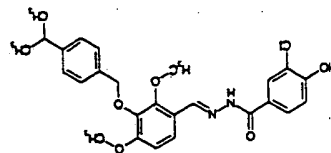
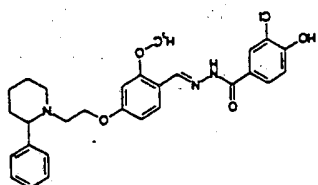
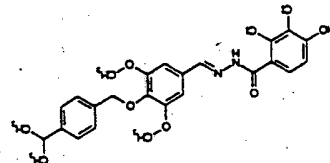
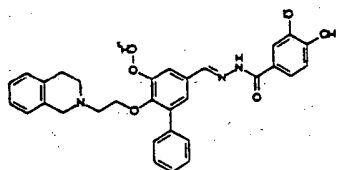
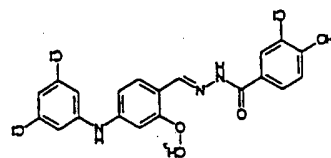
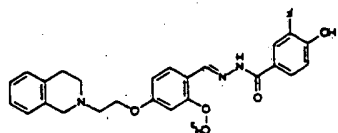
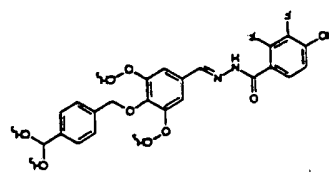
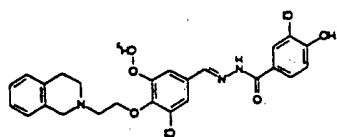
68



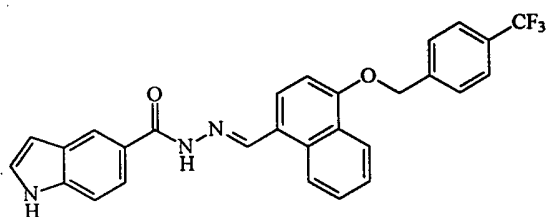
13.03.00

69

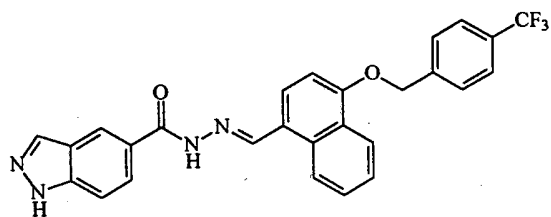




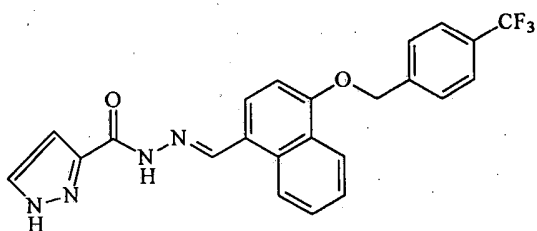
Nejpreferovanější konkrétní sloučeniny obecného vzorce (I),
ve kterém A je heterocyklus a/nebo bicyklus jsou následující:



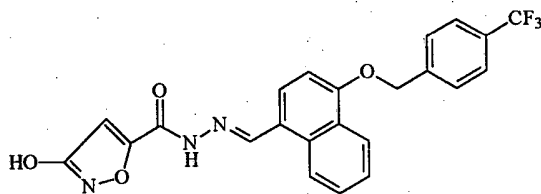
[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)
-1-naftylmetylen]hydrazid
indol-5-karboxylové kyseliny



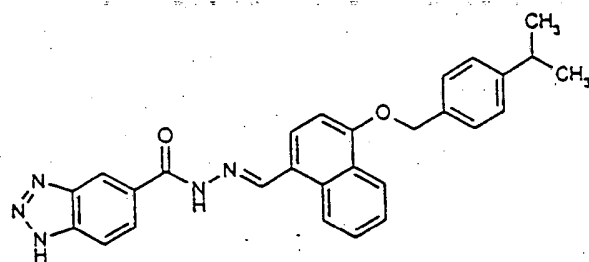
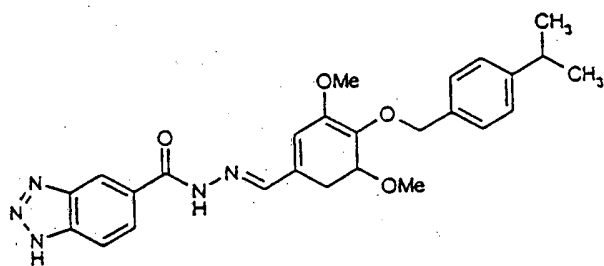
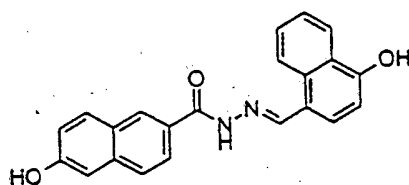
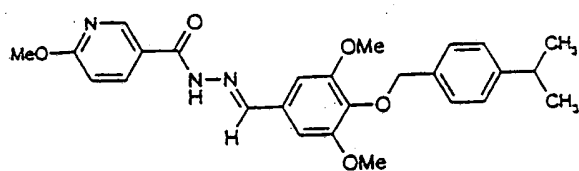
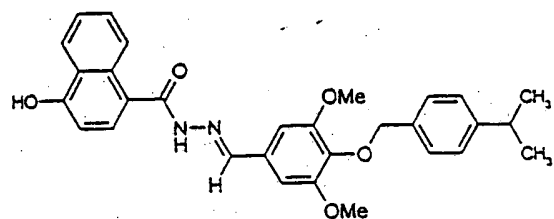
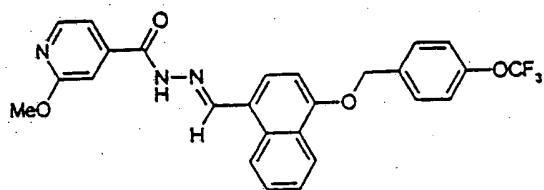
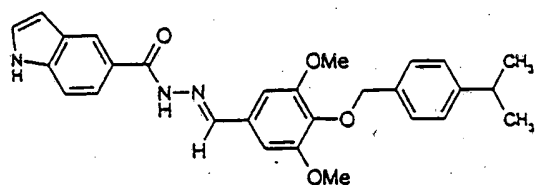
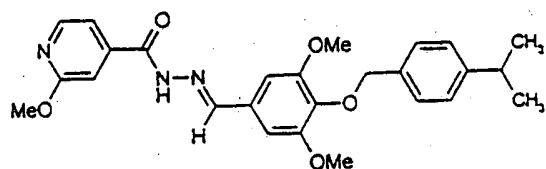
[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)
-1-naftylmetylen]hydrazid
indazol-5-karboxylové kyseliny



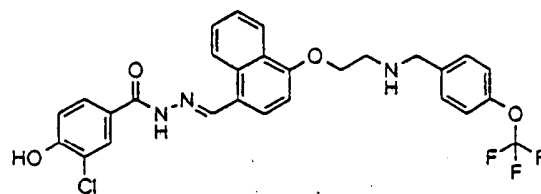
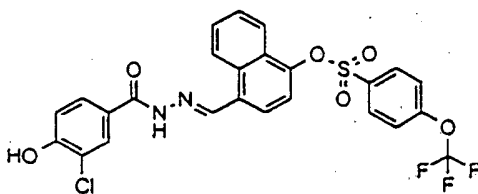
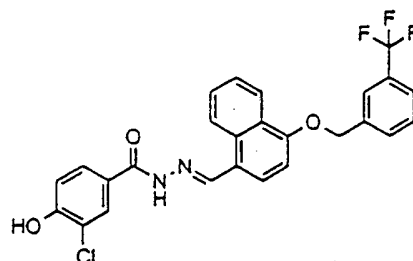
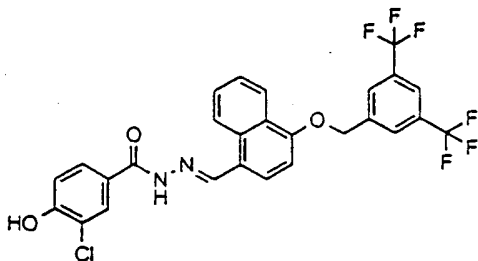
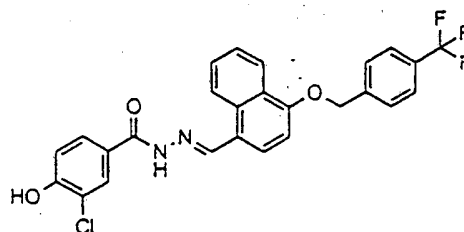
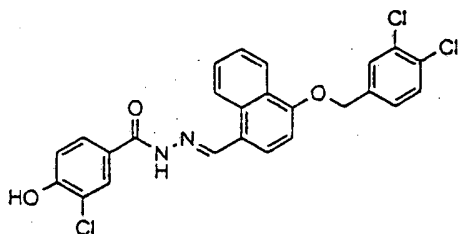
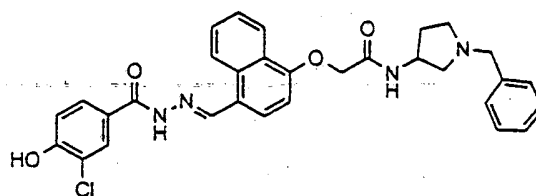
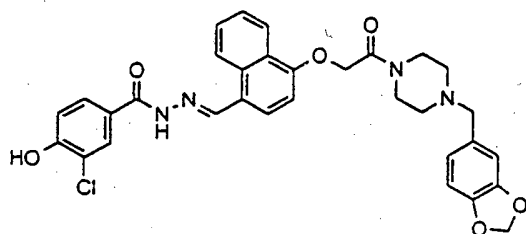
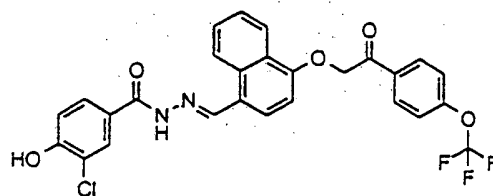
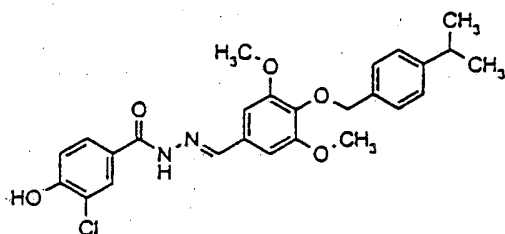
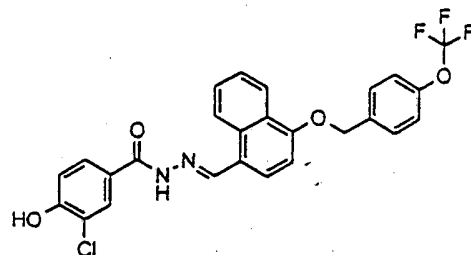
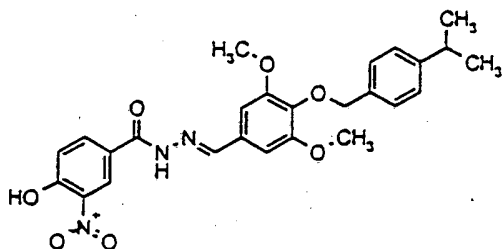
[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)
-1-naftylmetylen]hydrazid
pyrazol-3-karboxylové kyseliny

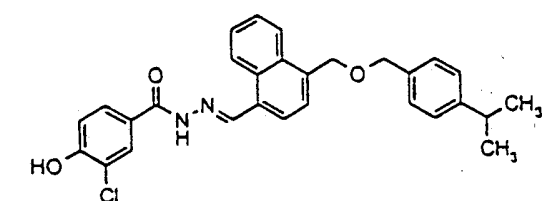
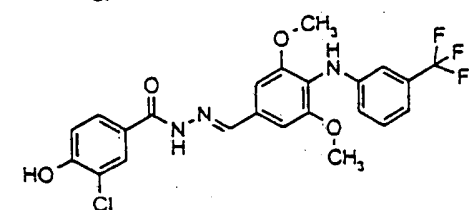
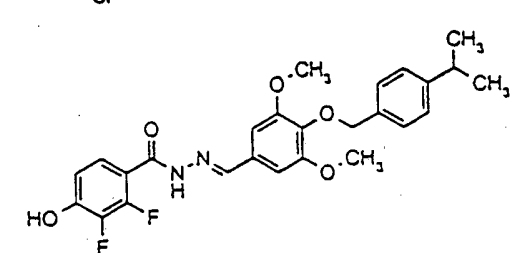
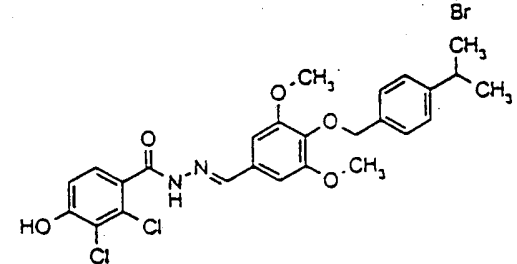
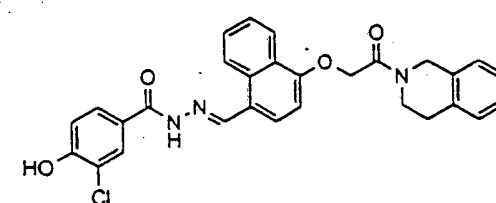
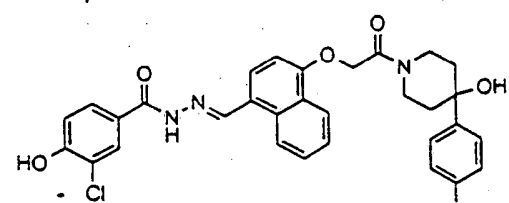
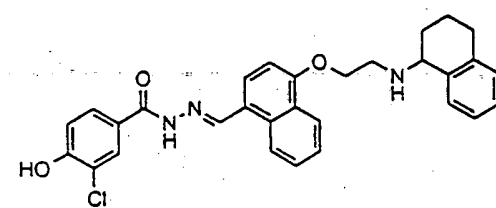
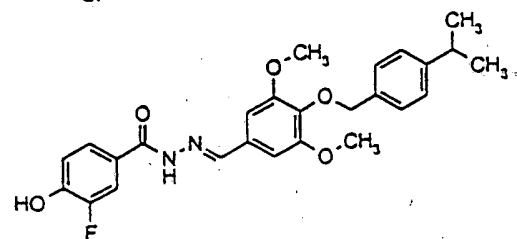
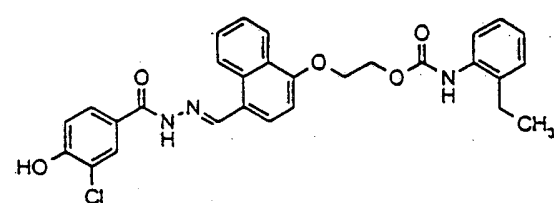
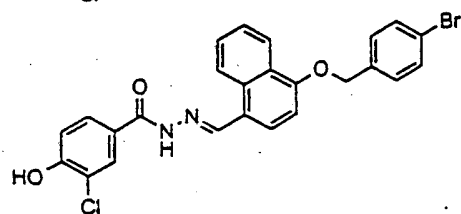
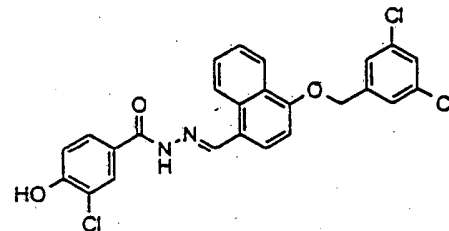
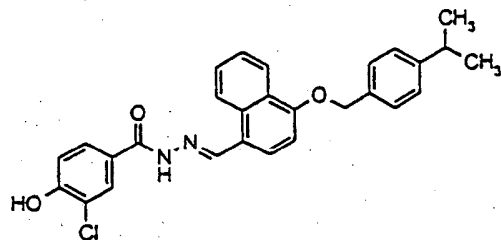
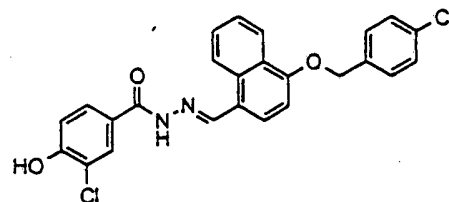
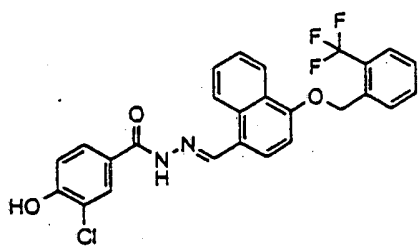


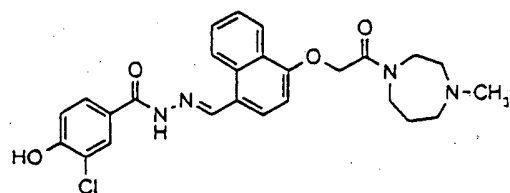
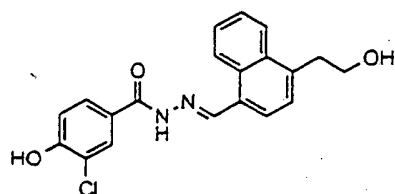
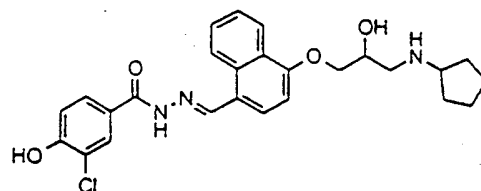
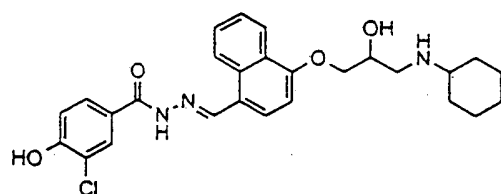
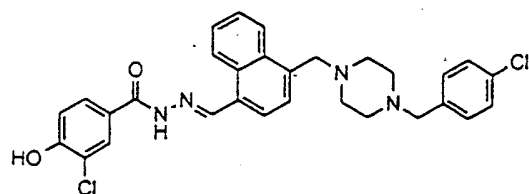
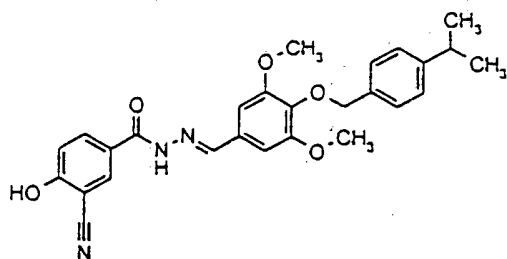
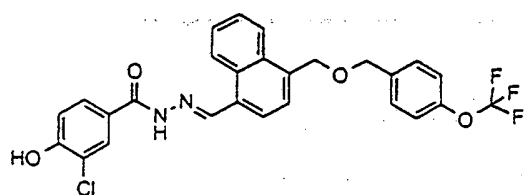
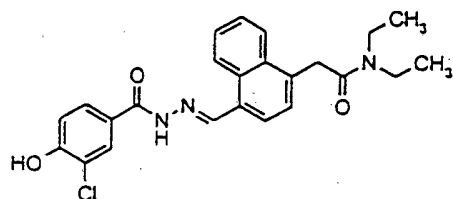
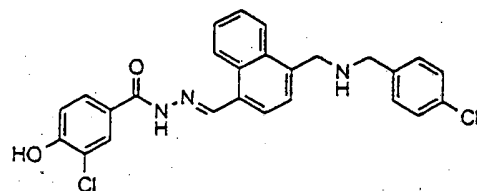
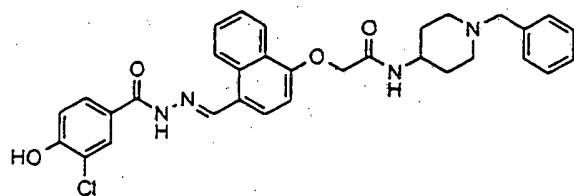
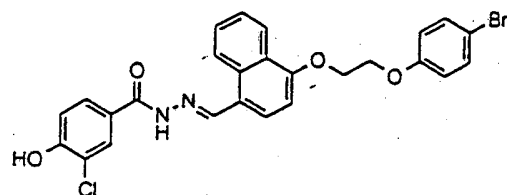
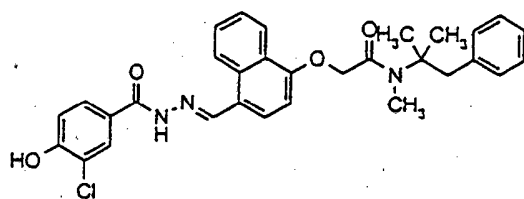
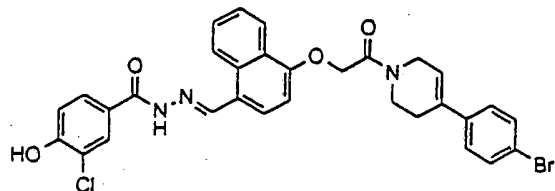
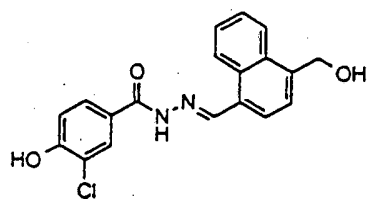
[4-(4-trifluormethylbenzyloxy)
-1-naftylmetylen]hydrazid
3-hydroxyisoxazol-5-karboxylo-
vé kyseliny

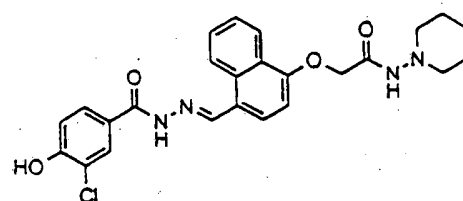
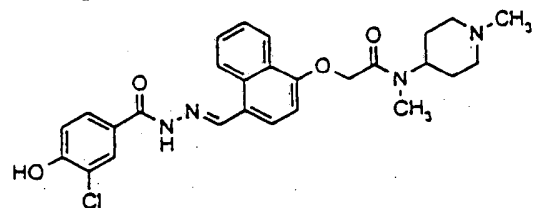
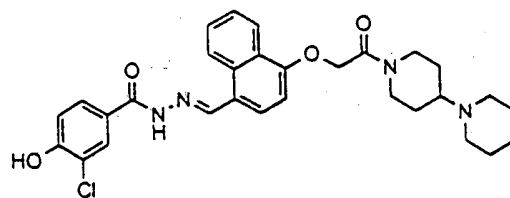
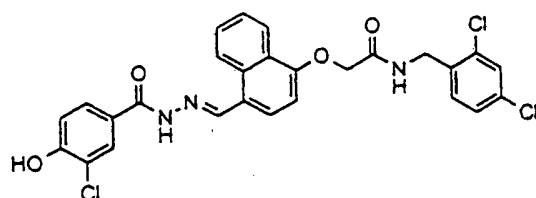
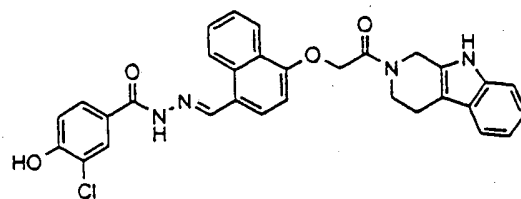
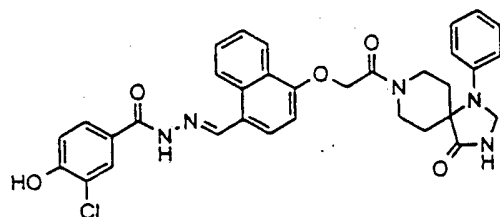
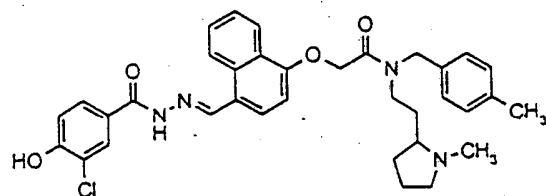
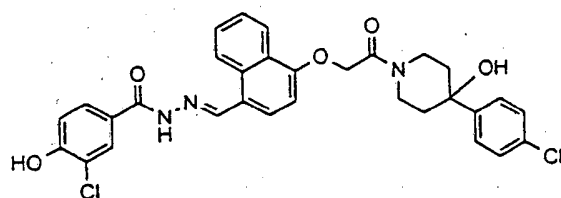
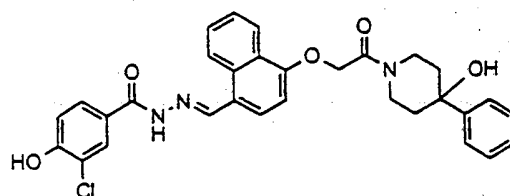
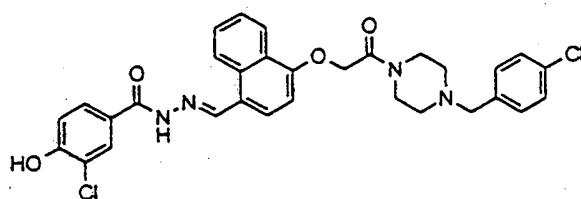
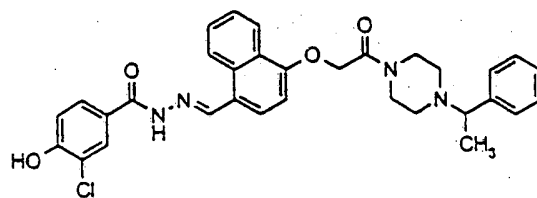
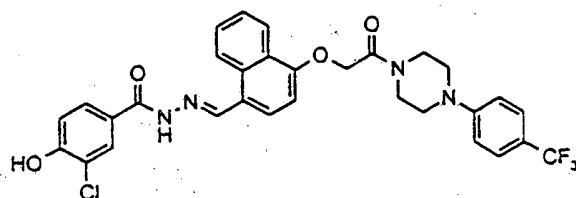
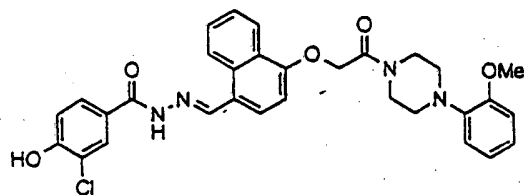
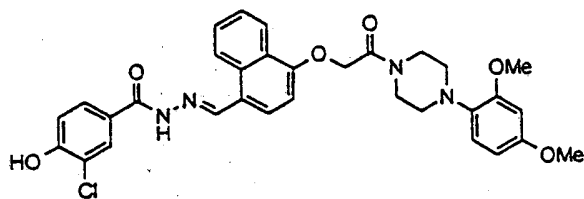
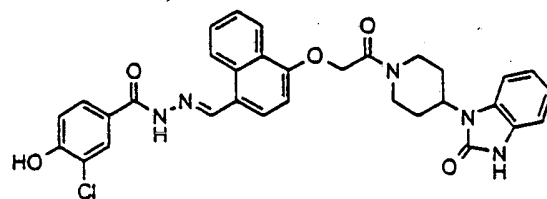
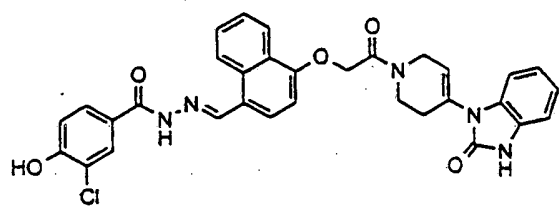


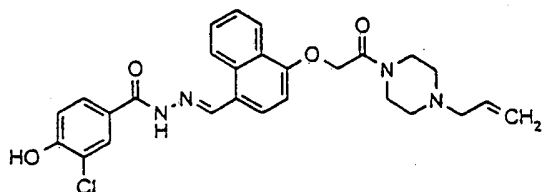
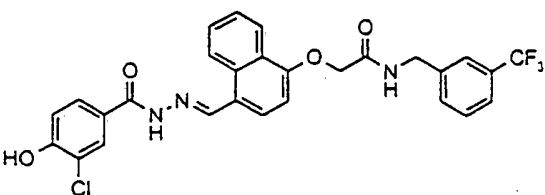
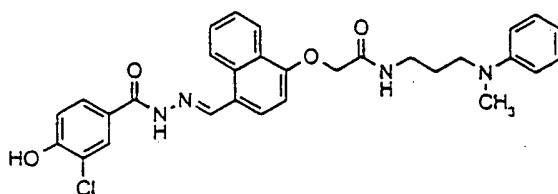
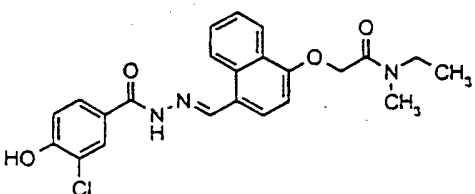
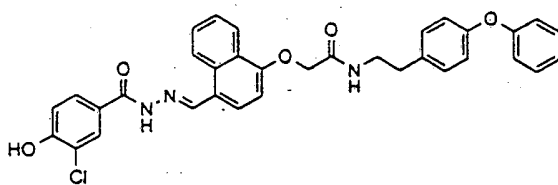
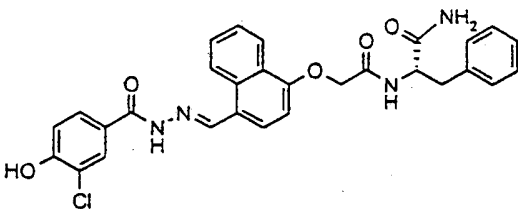
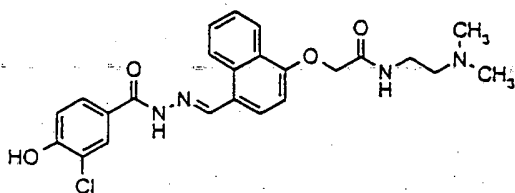
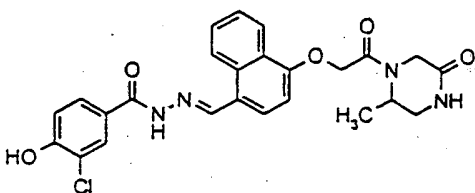
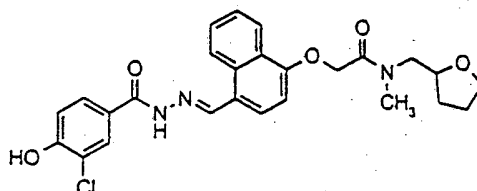
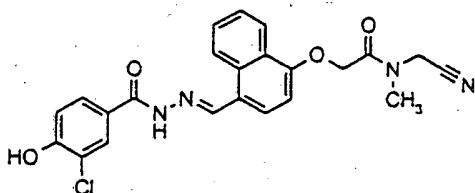
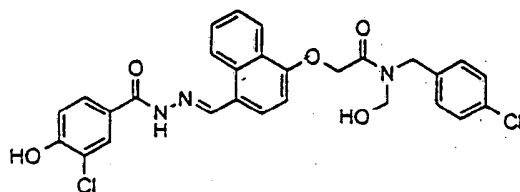
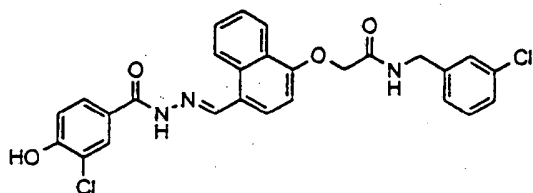
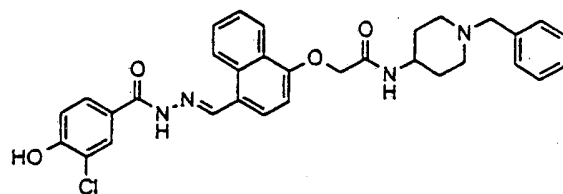
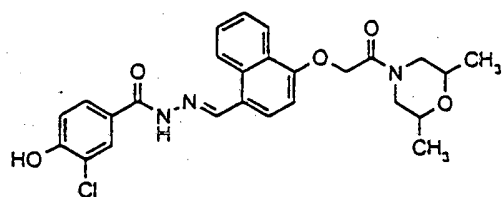
Zejména preferované jsou podle předkládaného vynálezu následující sloučeniny, které vykazují zvláště vysokou afinitu k lidskému glukagonovému receptoru:

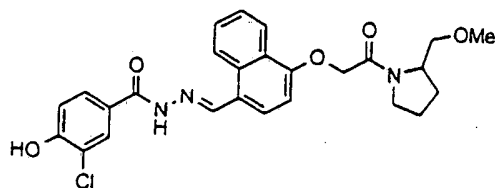
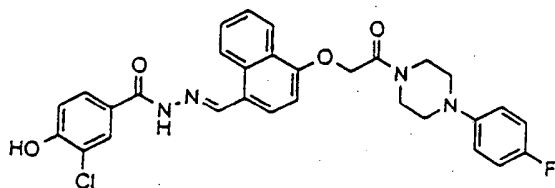
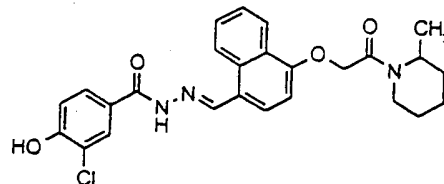
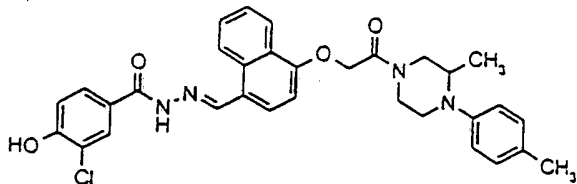
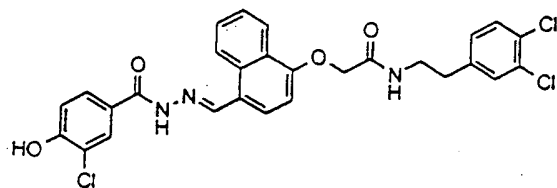
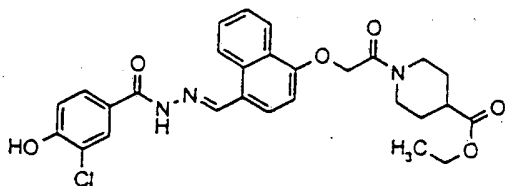
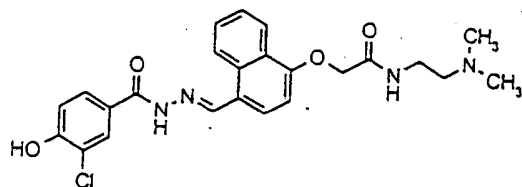
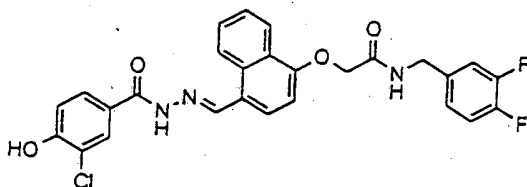
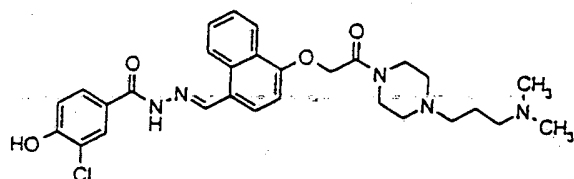
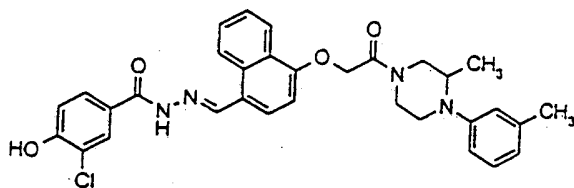
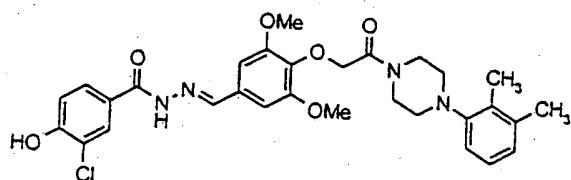
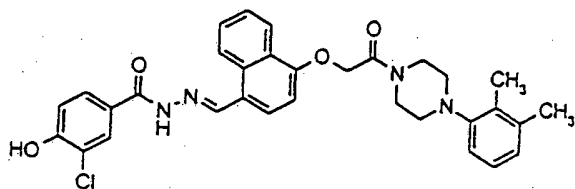
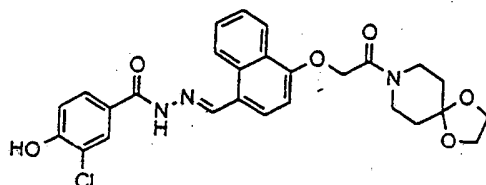
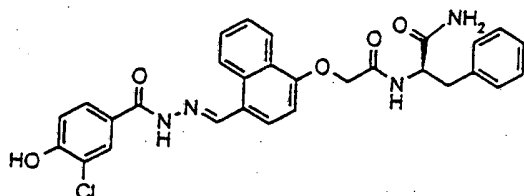
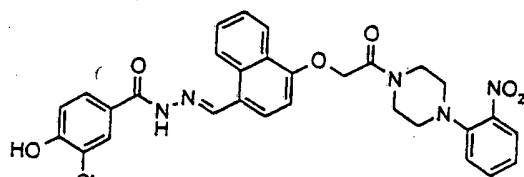
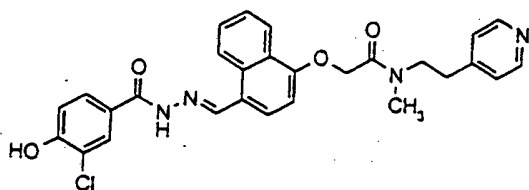


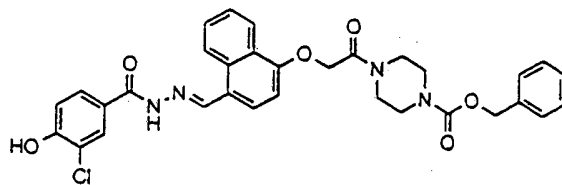
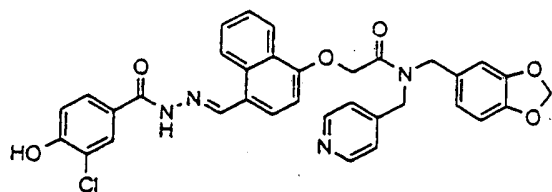
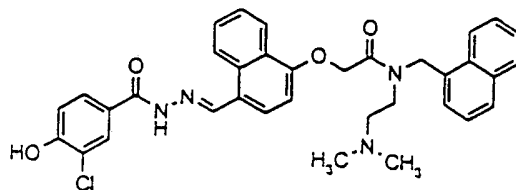
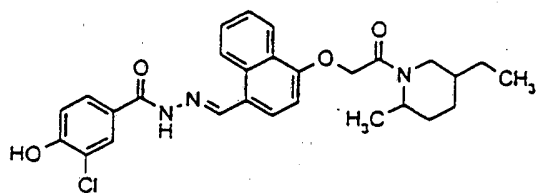
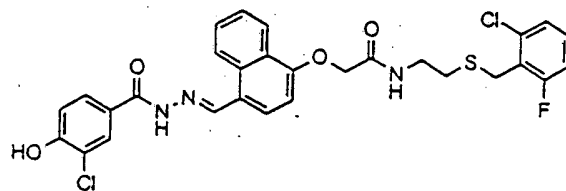
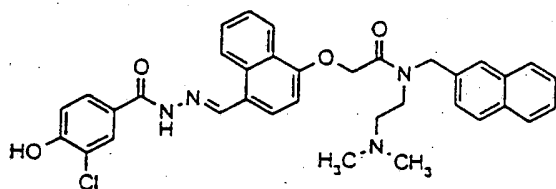
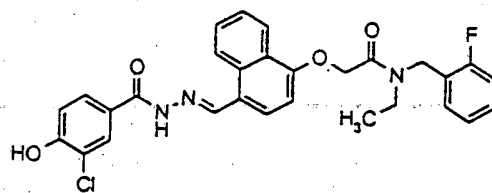
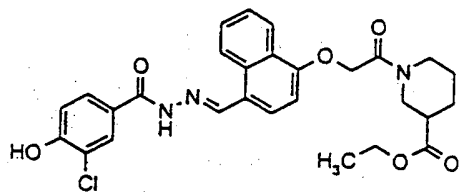
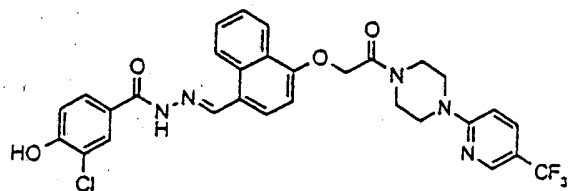
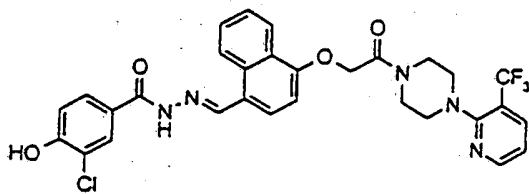
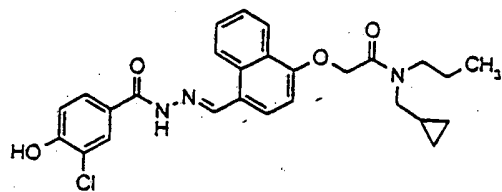
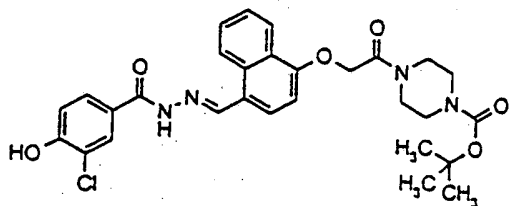
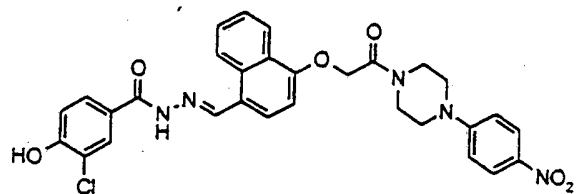
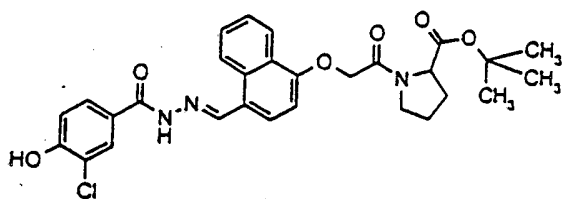


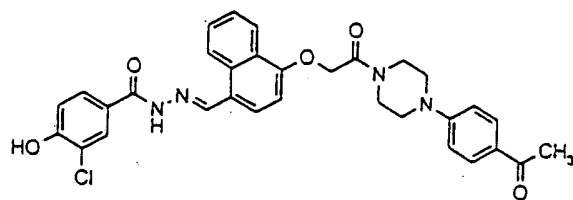
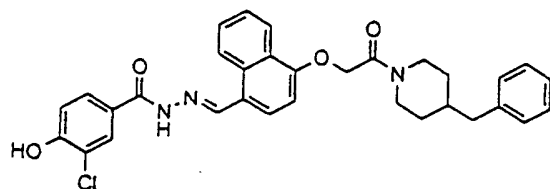
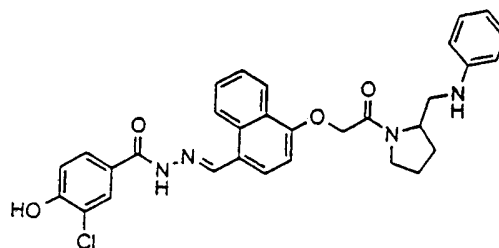
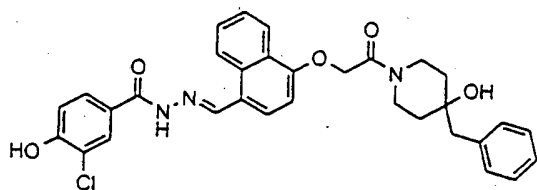
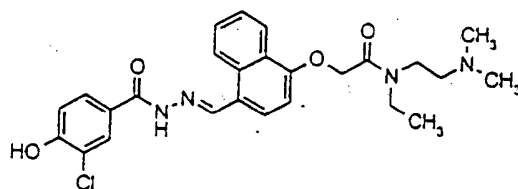
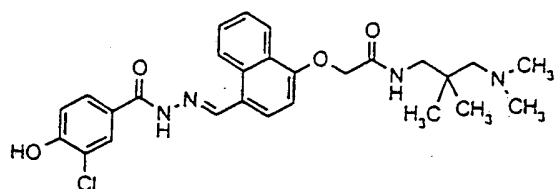
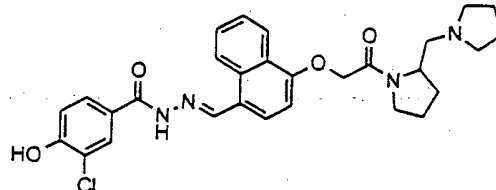
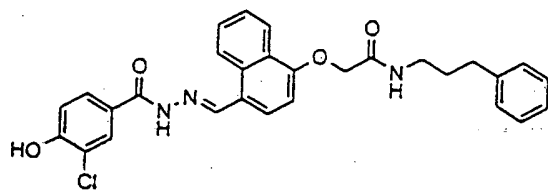
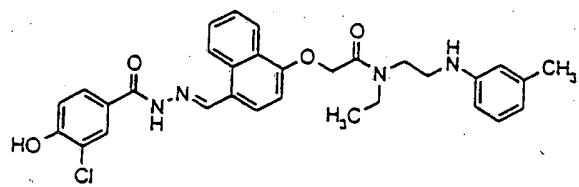
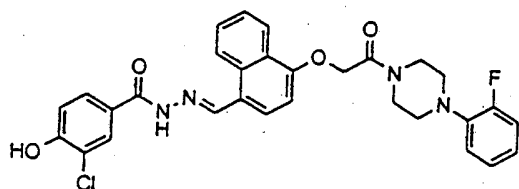
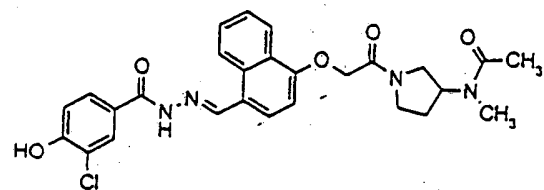
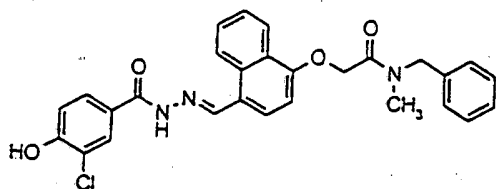
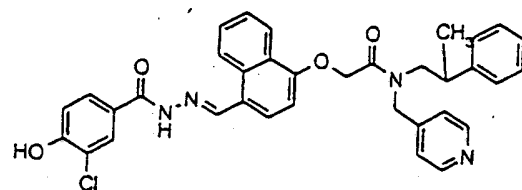
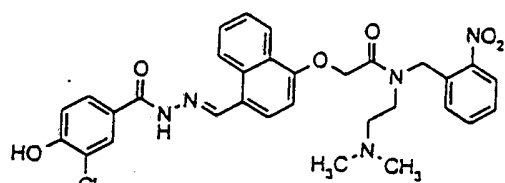


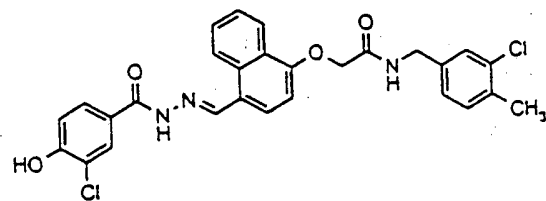
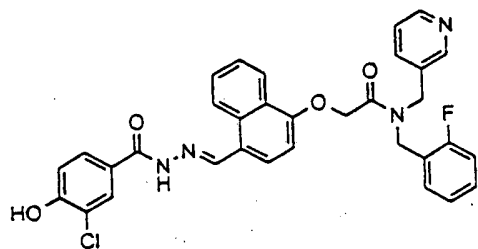
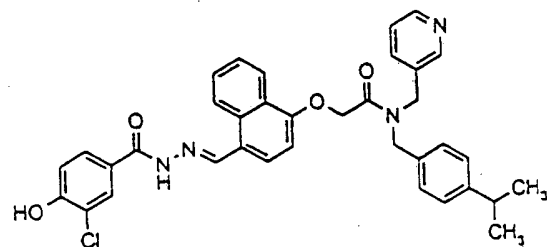
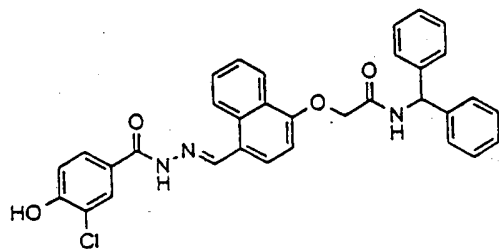
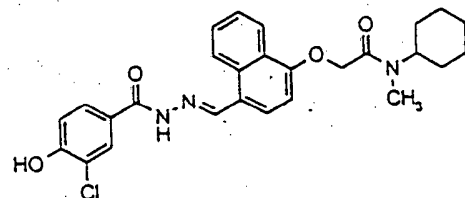
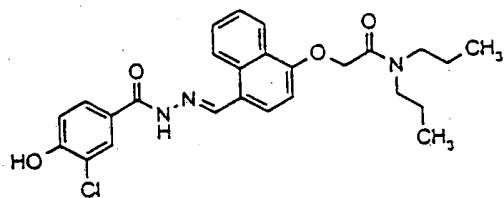
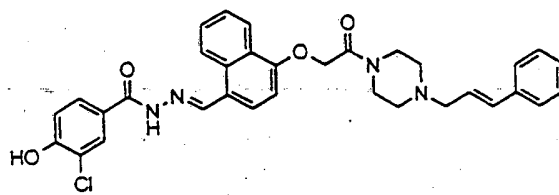
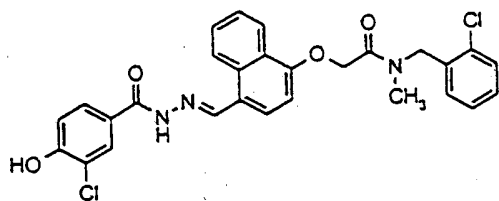
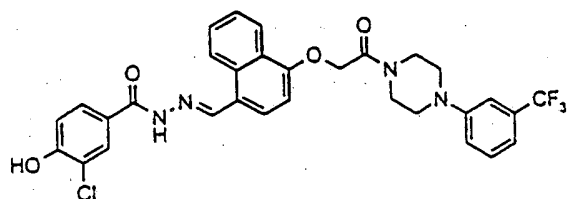
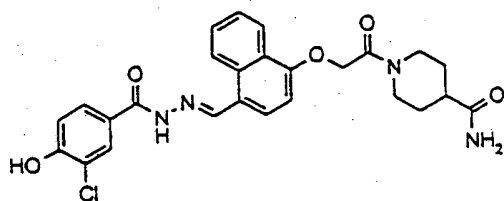
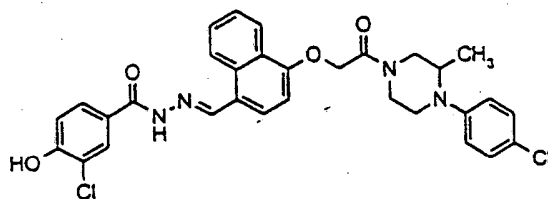
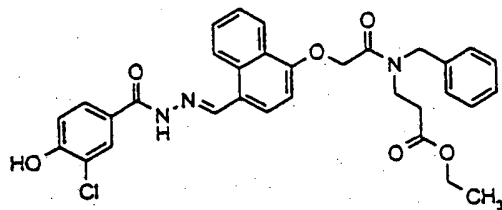
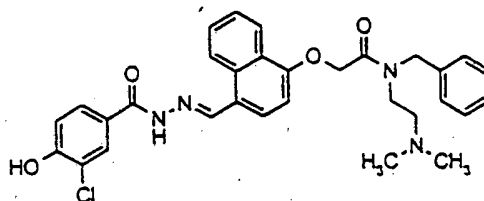
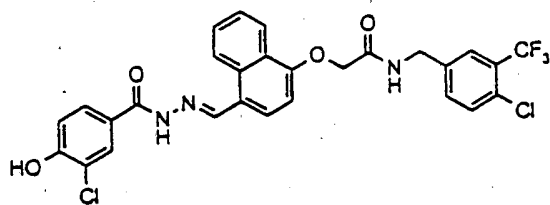




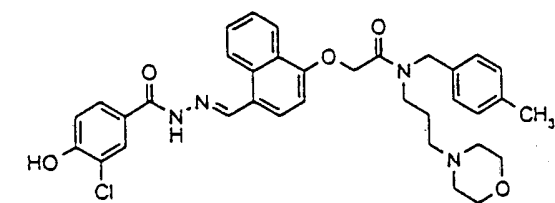
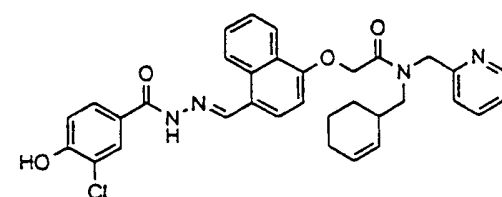
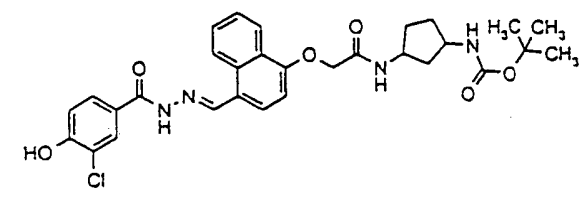
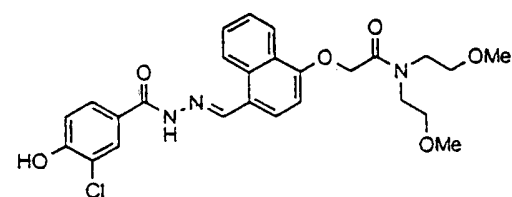
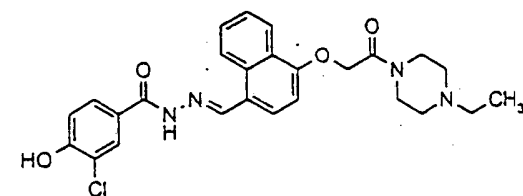
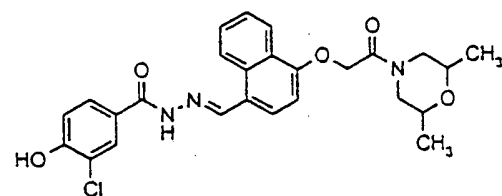
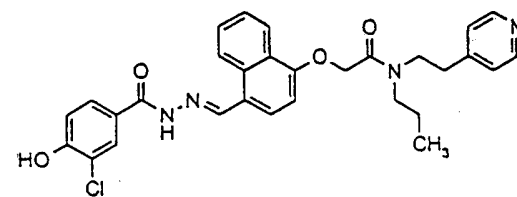
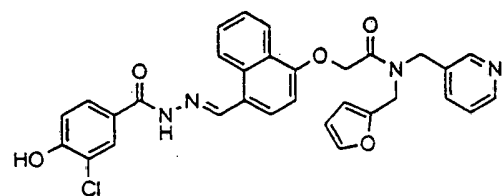
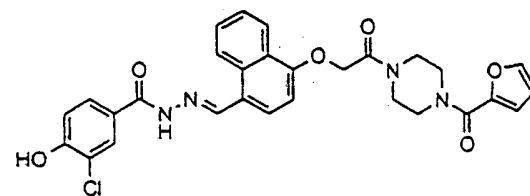
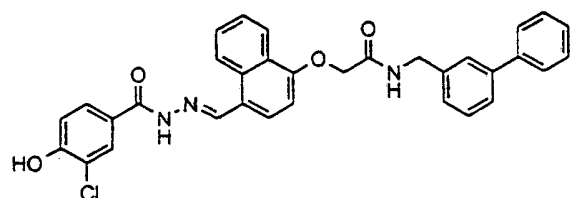
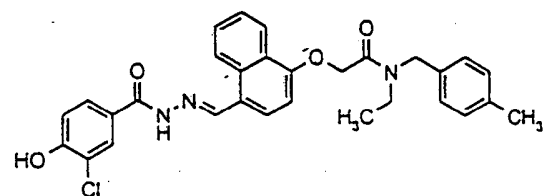
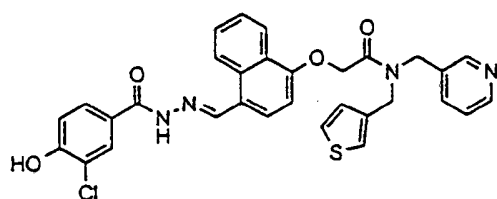
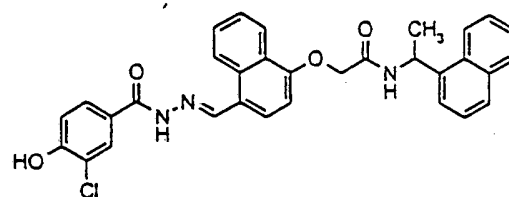
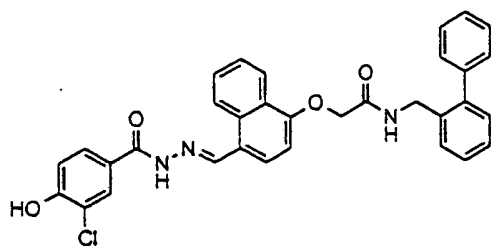


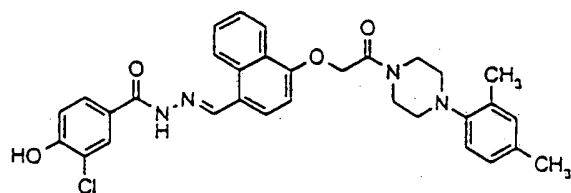
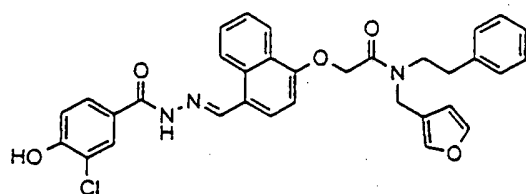
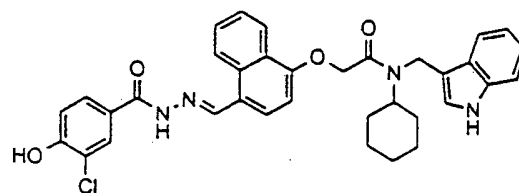
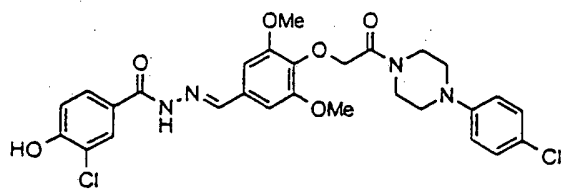
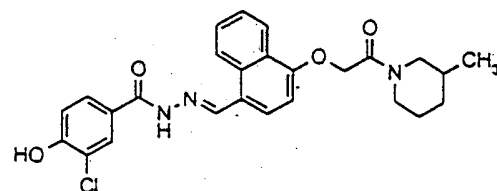
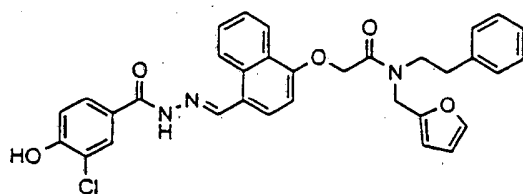
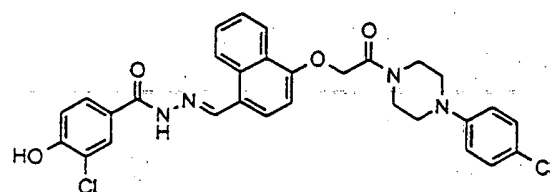
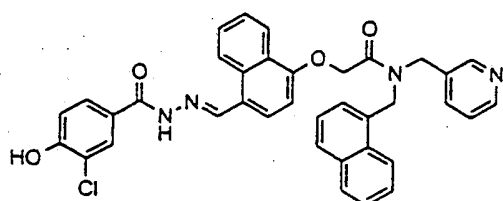
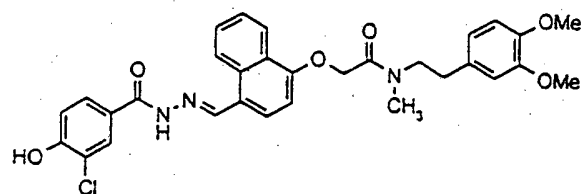
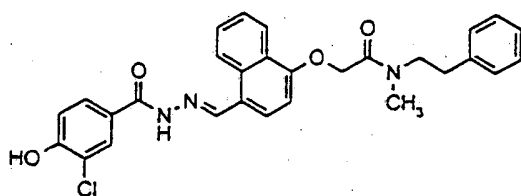
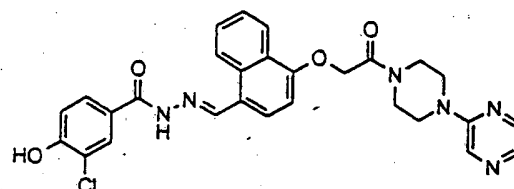
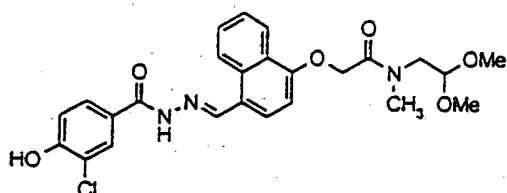
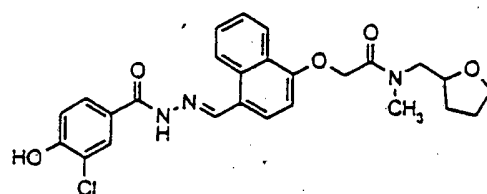
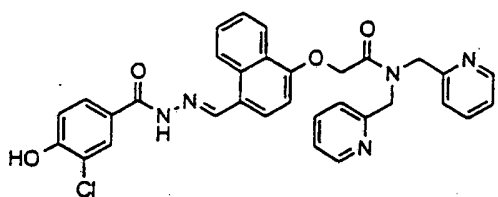


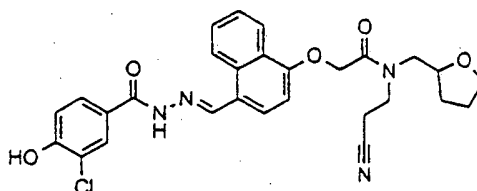
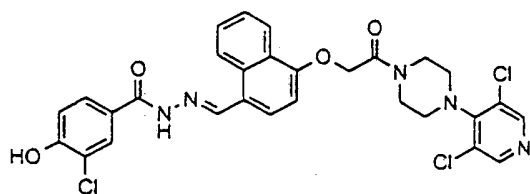
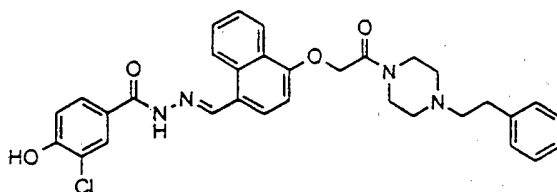
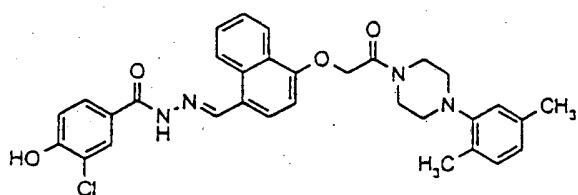
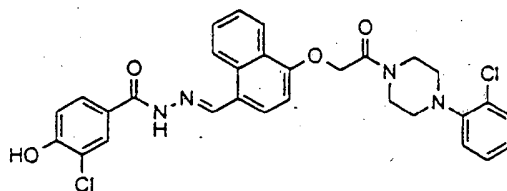
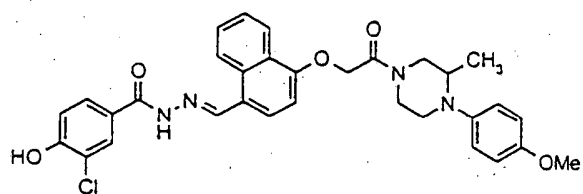
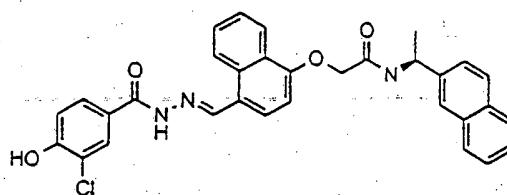
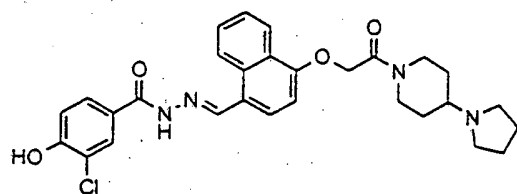
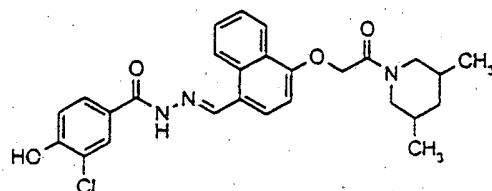
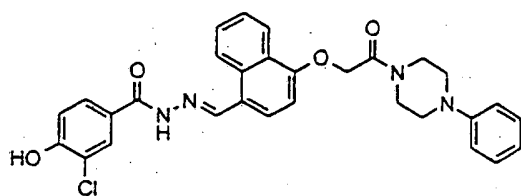
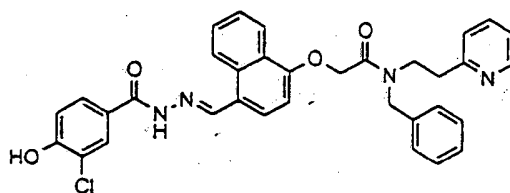
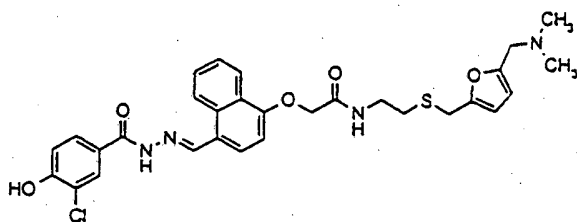
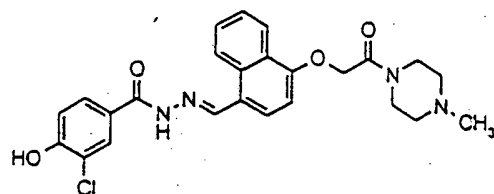
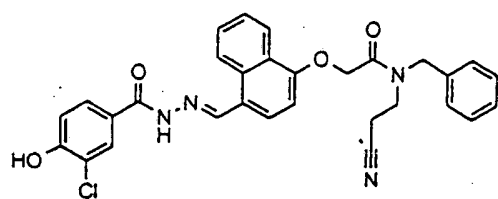


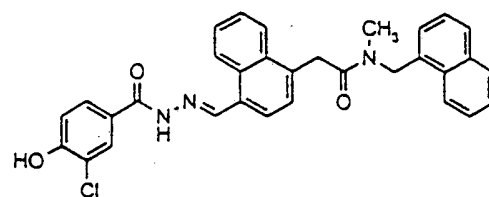
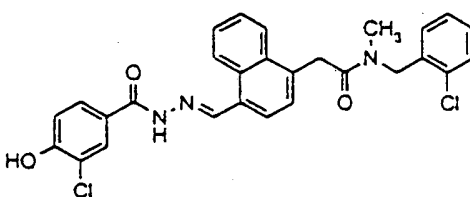
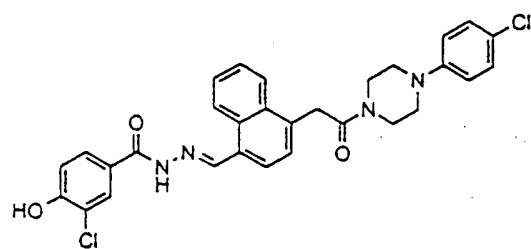
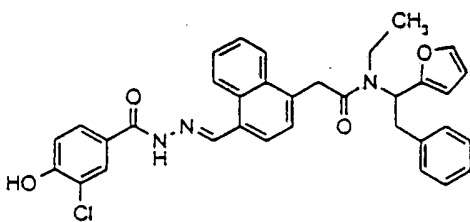
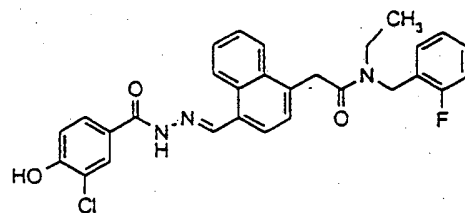
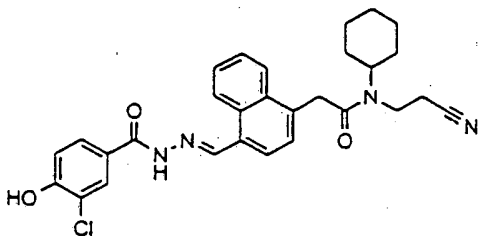
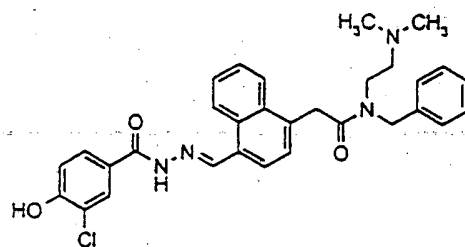
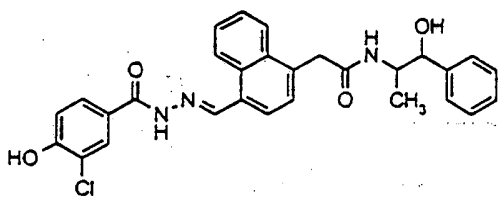
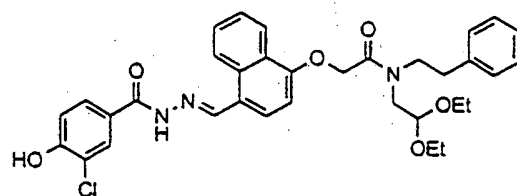
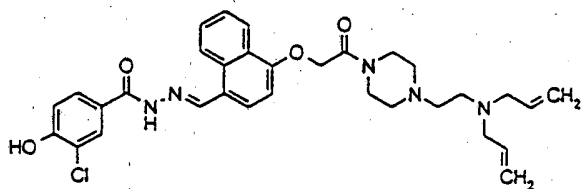
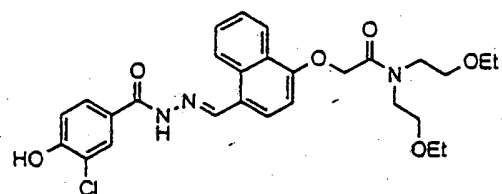
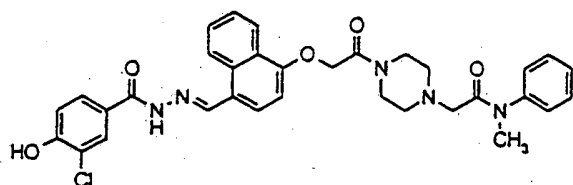
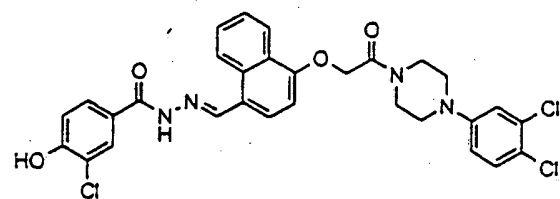
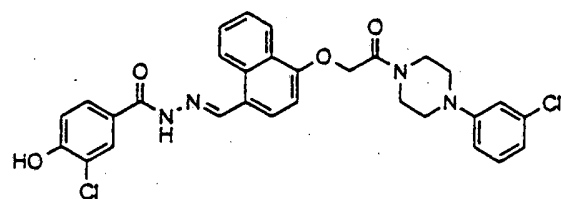


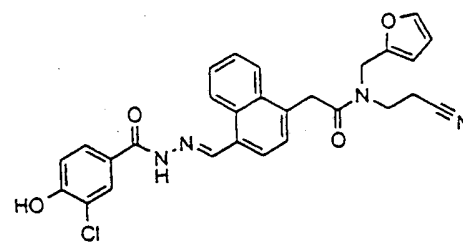
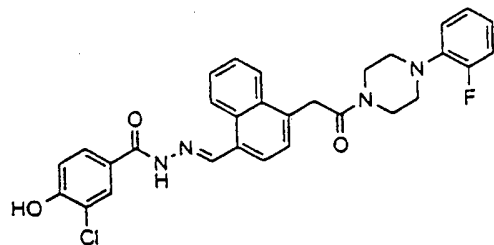
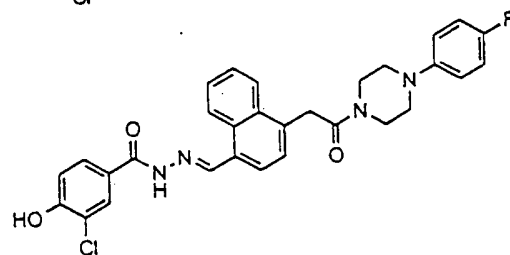
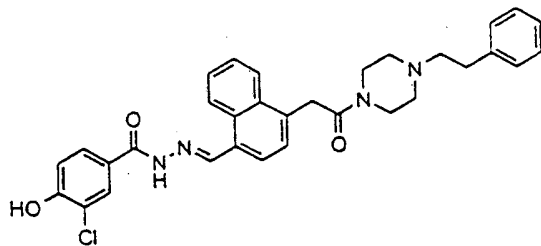
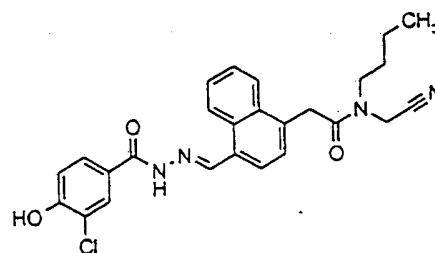
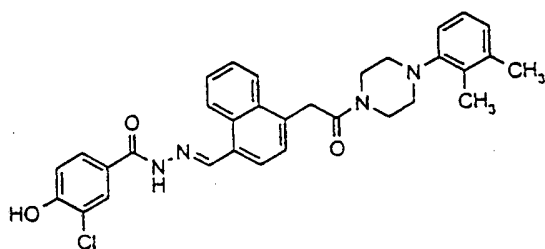
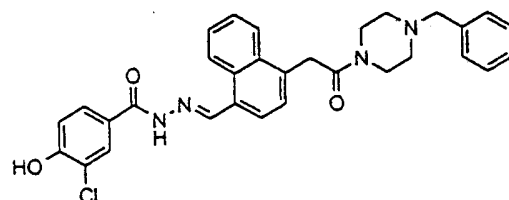
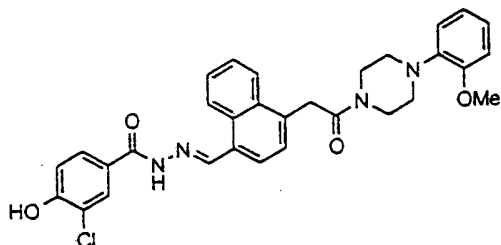
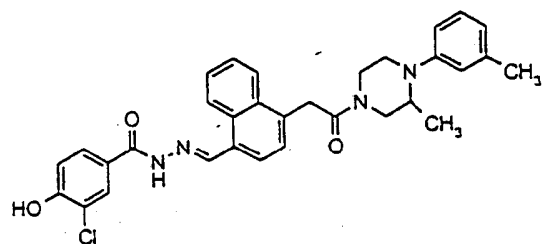
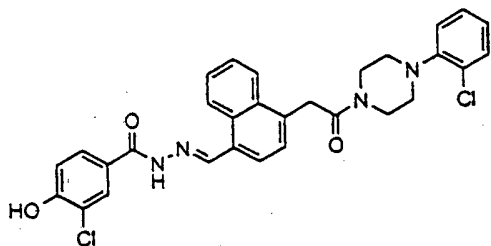
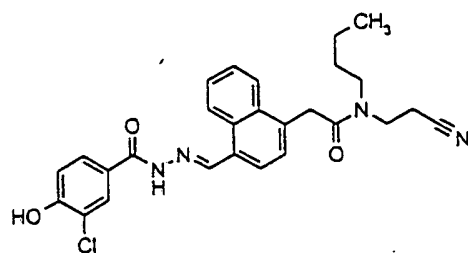
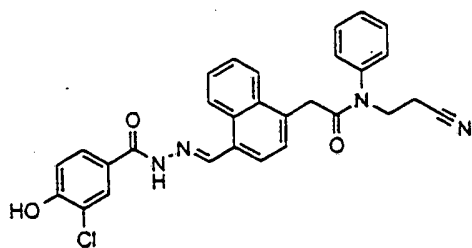
13.00.00

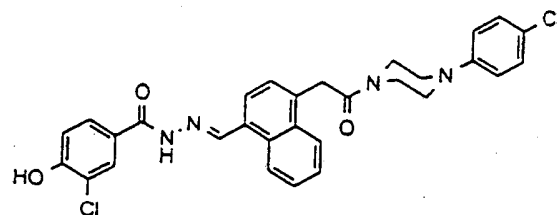
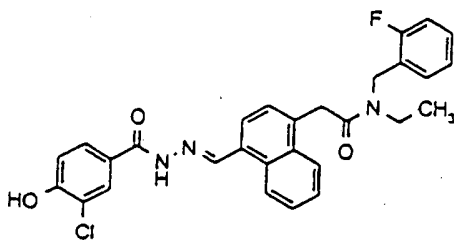
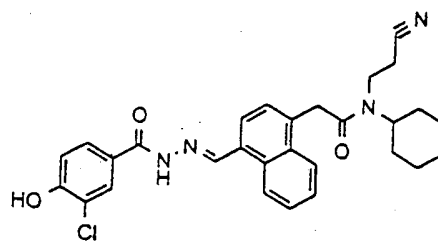
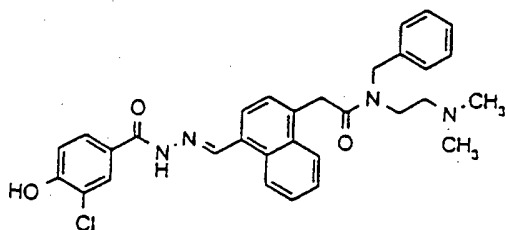
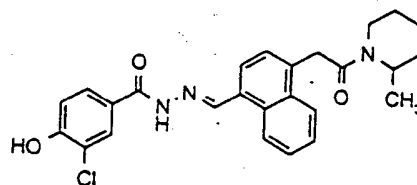
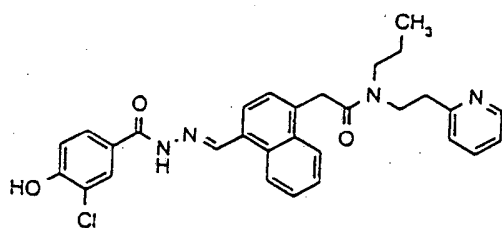
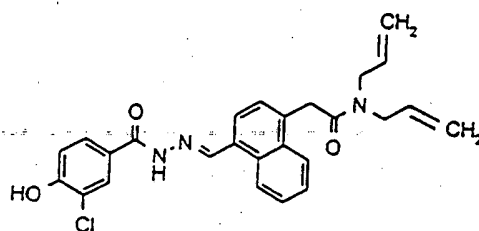
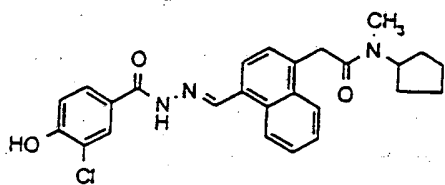
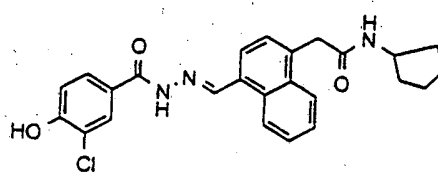
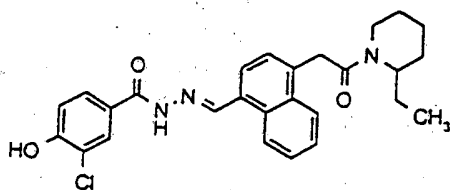
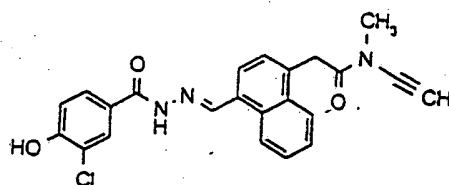
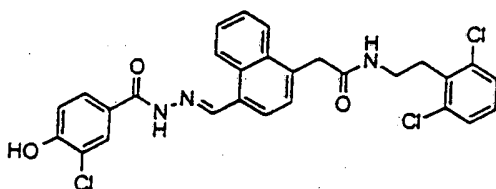
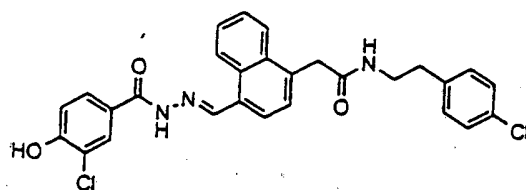
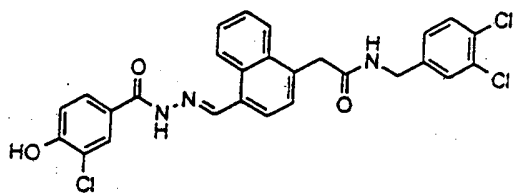


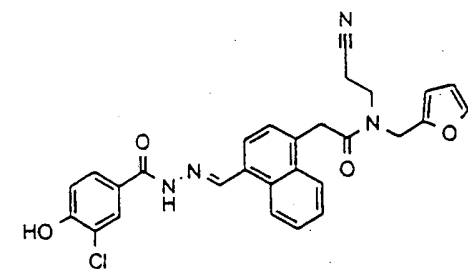
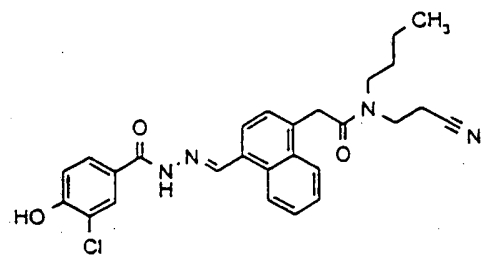
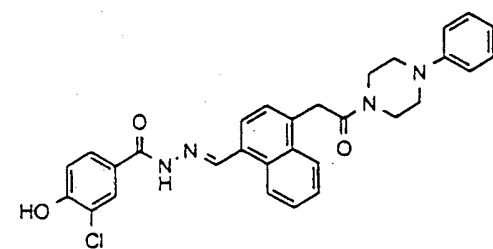
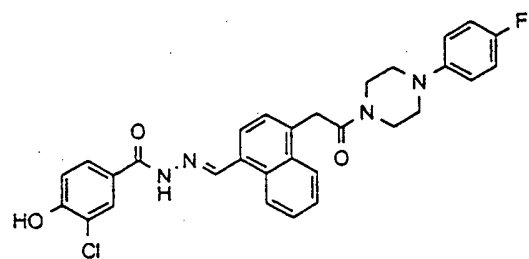
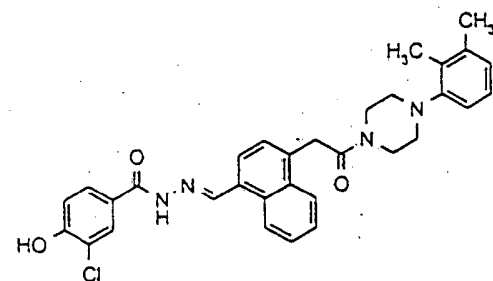
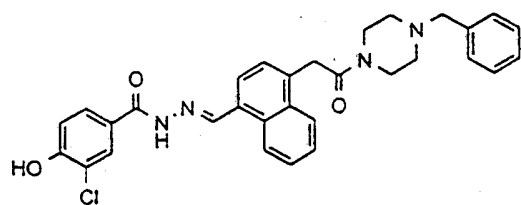
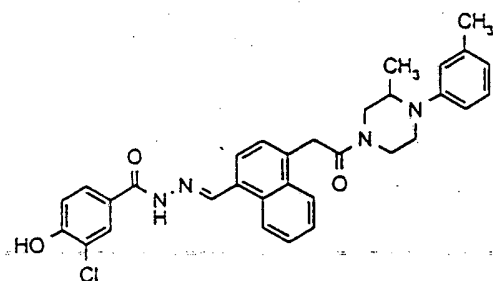
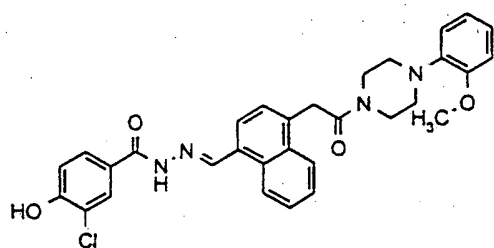
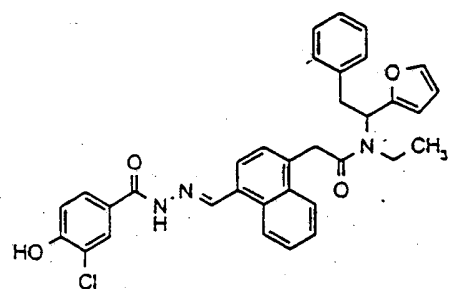
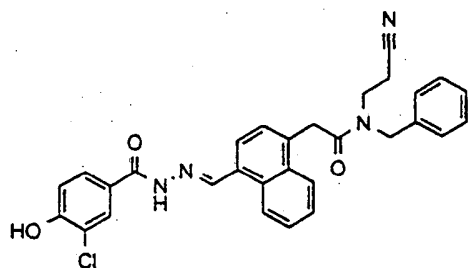
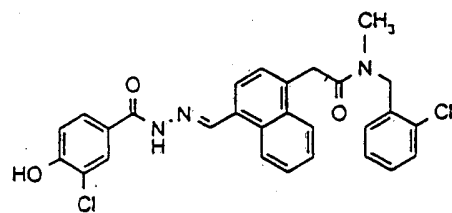
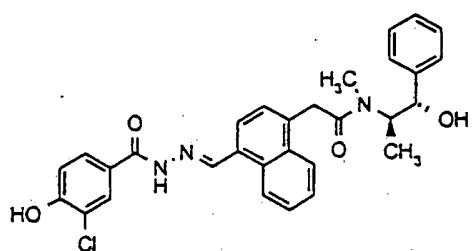


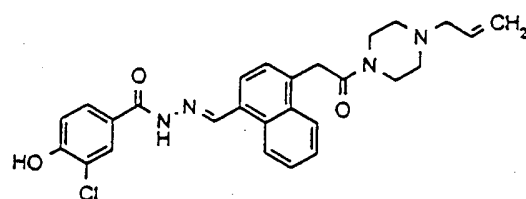
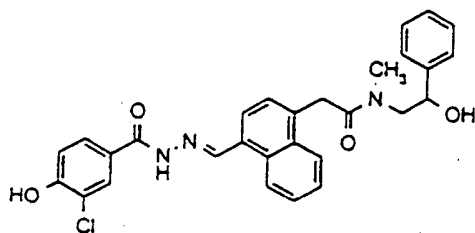
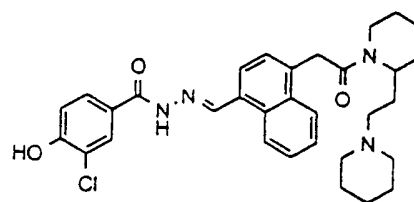
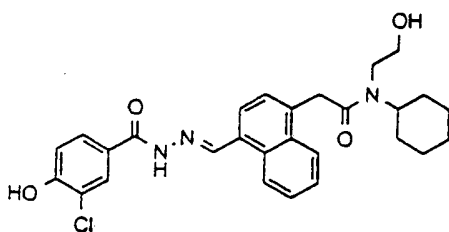
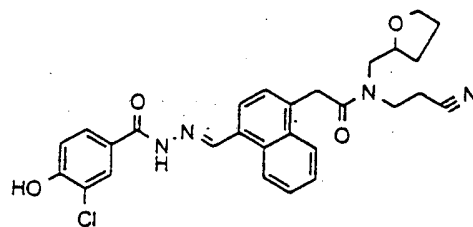
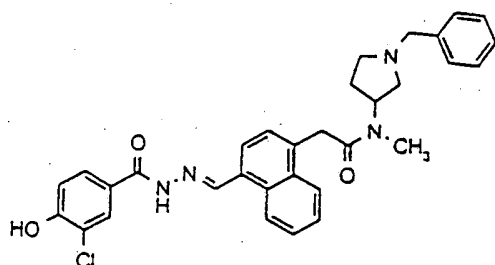
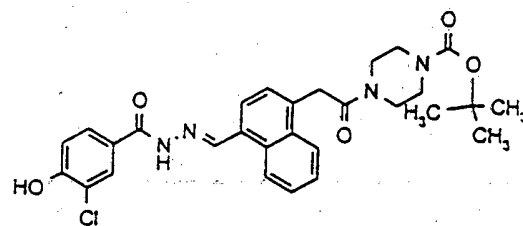
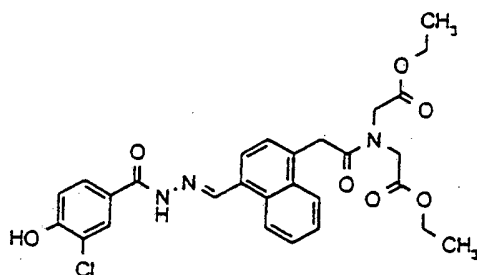
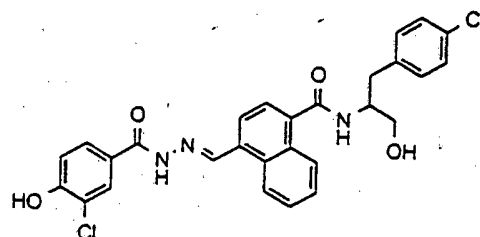
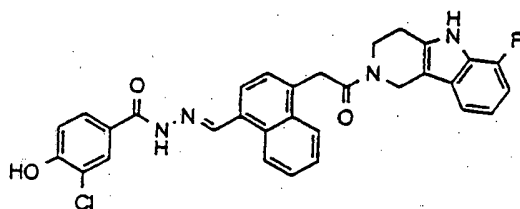
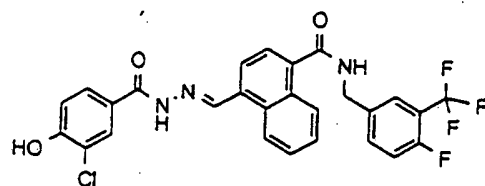
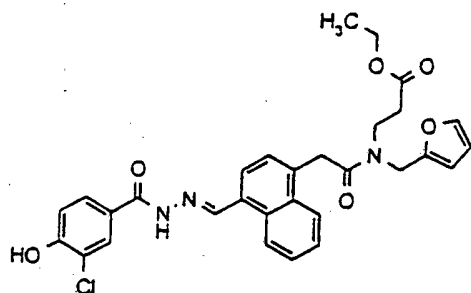


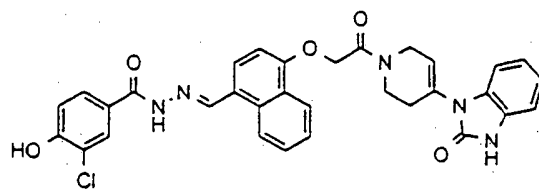
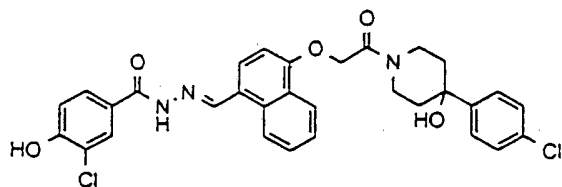
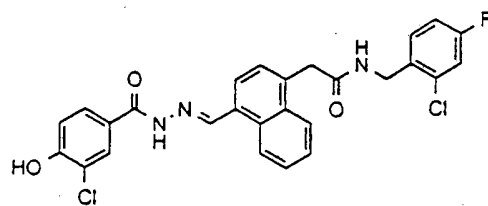
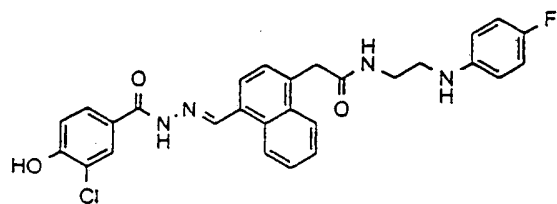
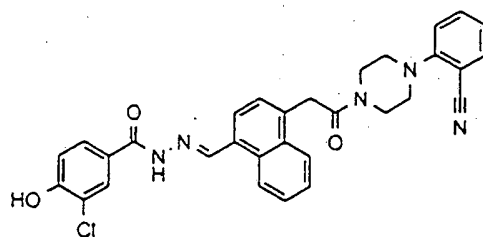
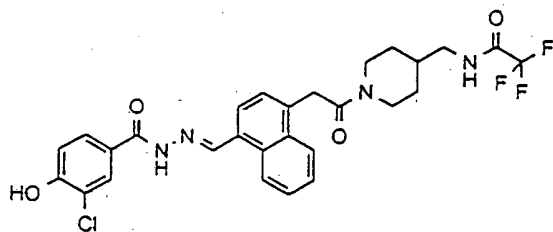
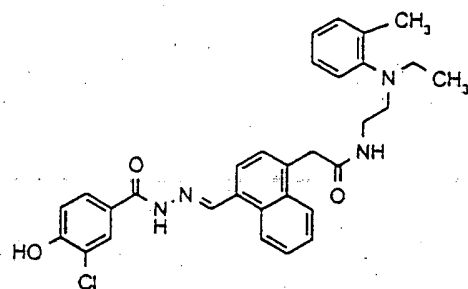
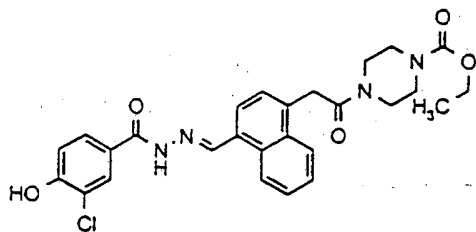
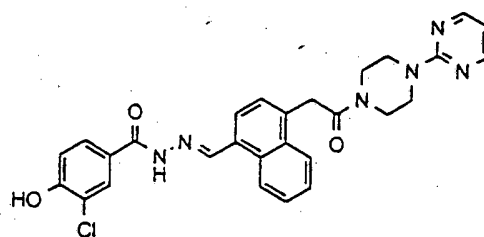
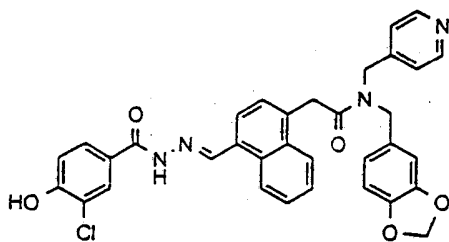
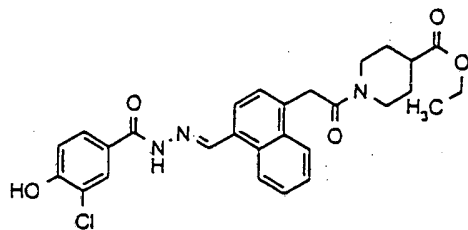
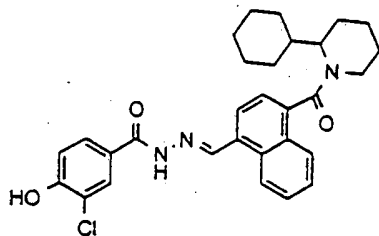


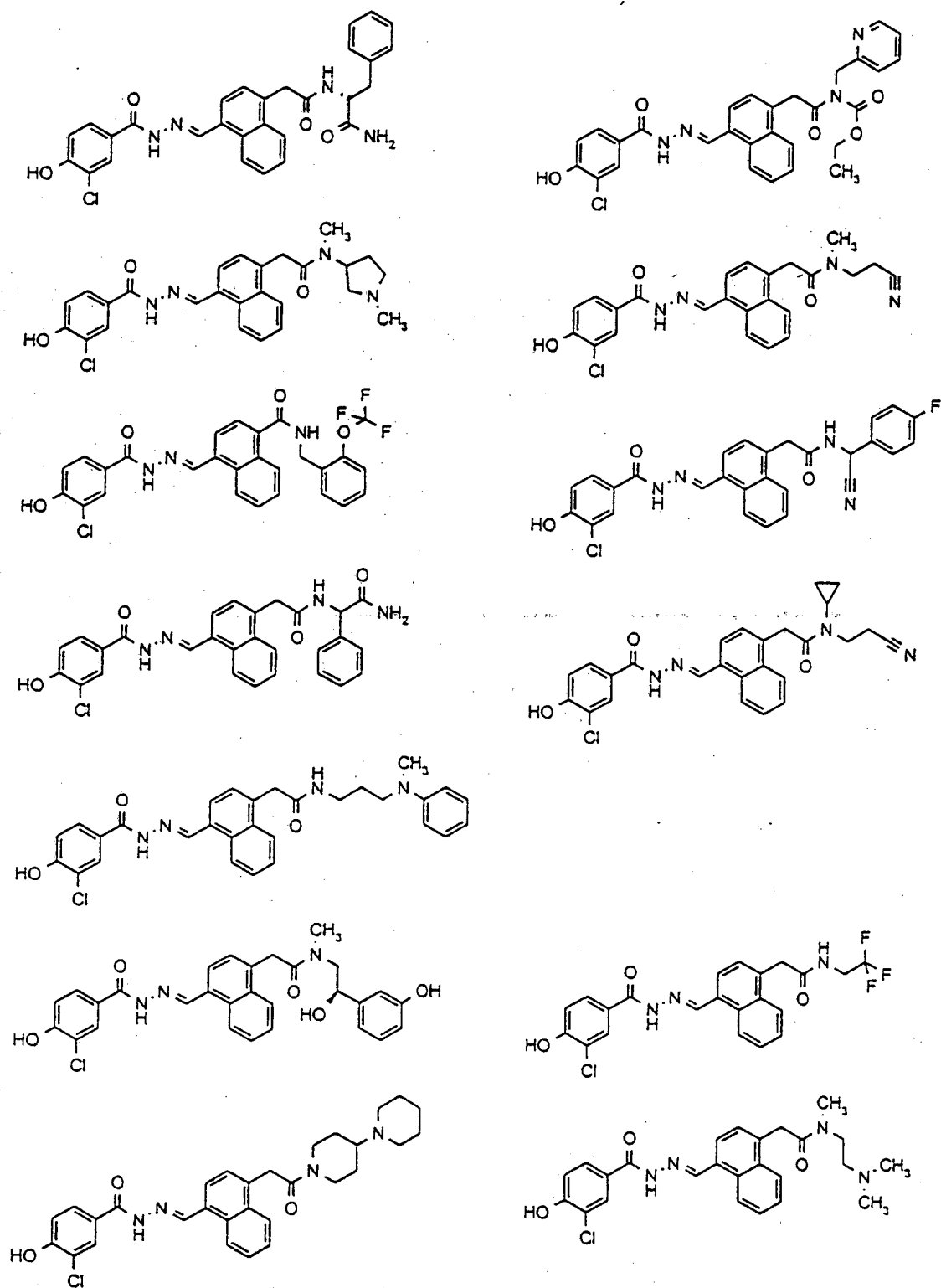


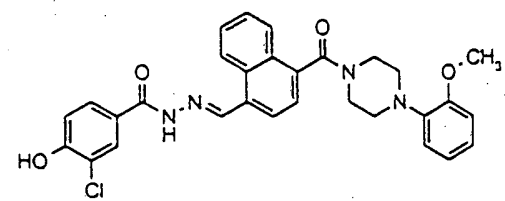
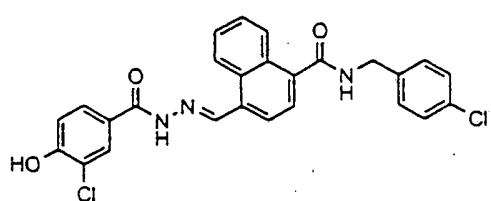
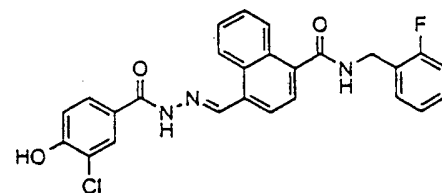
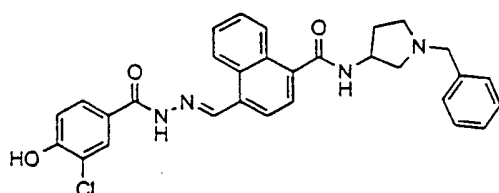
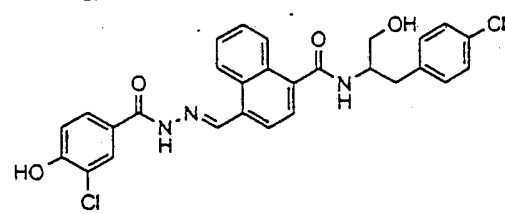
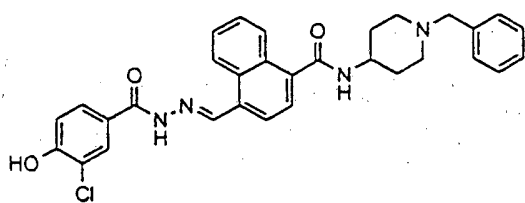
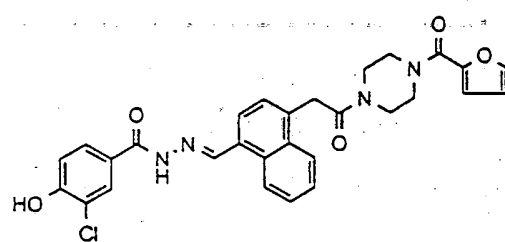
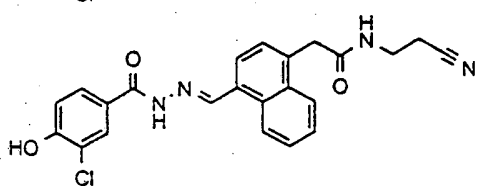
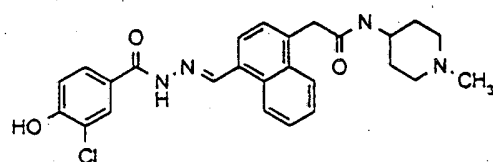
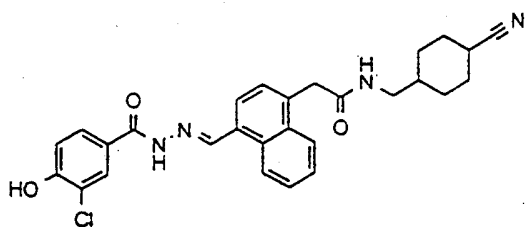
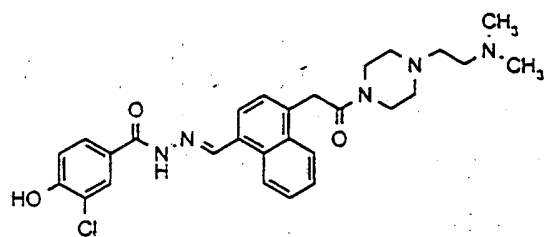
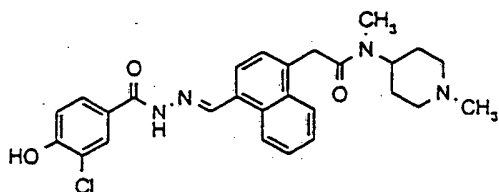
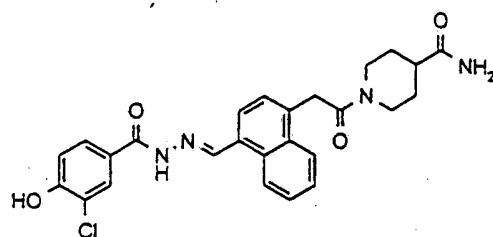
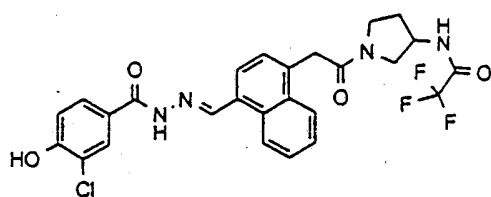


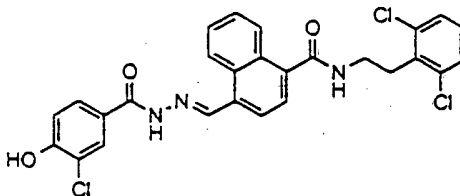
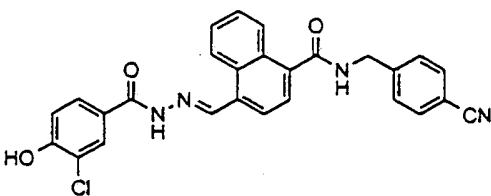
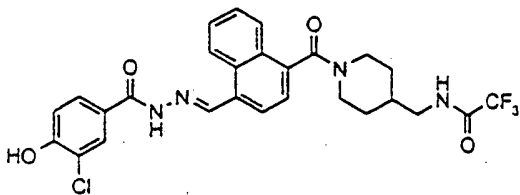
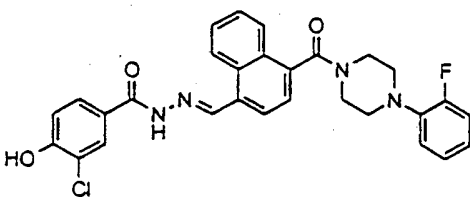
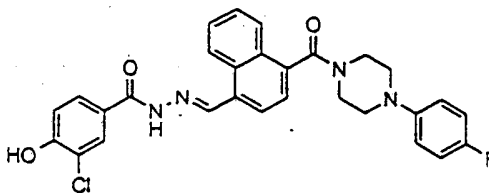
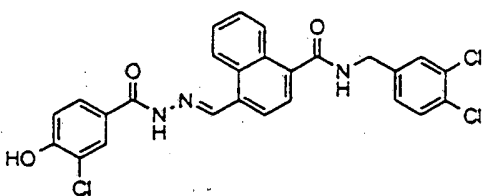
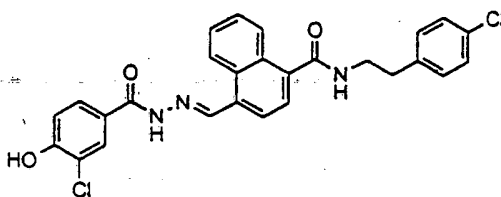
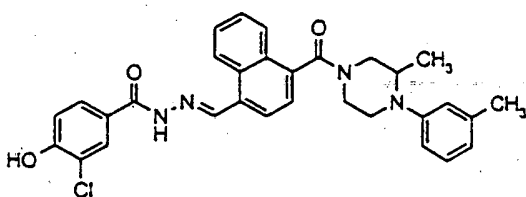
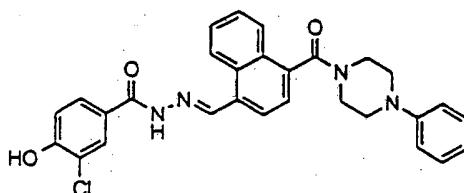
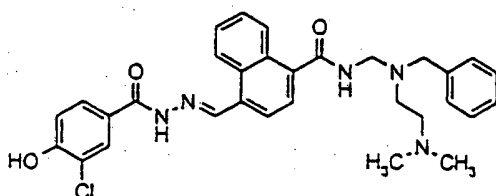
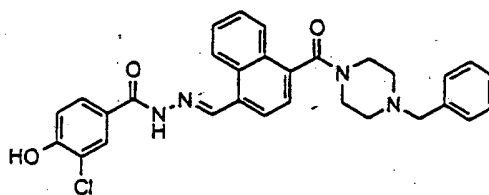
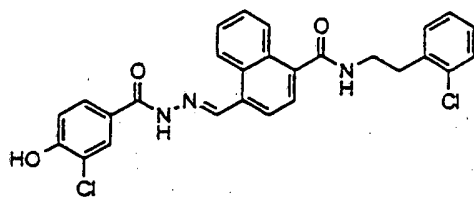
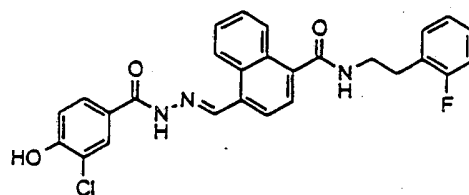
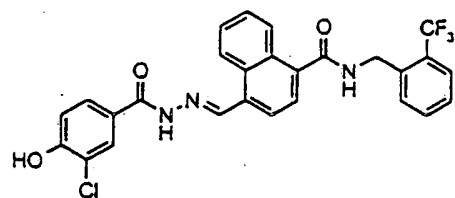


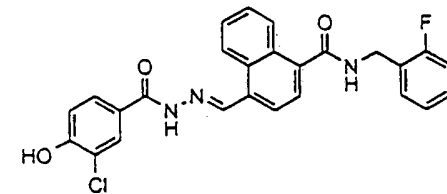
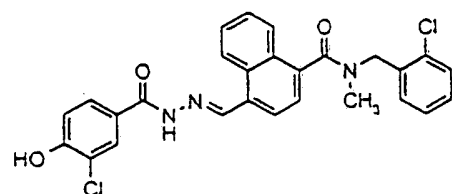
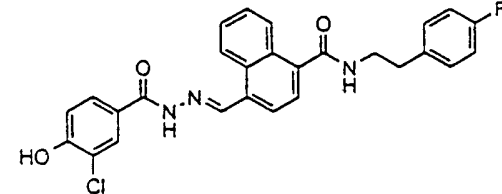
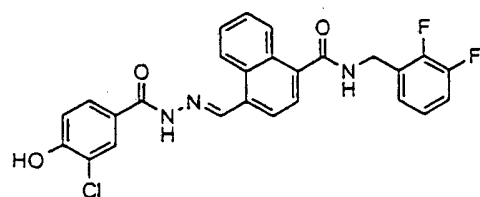
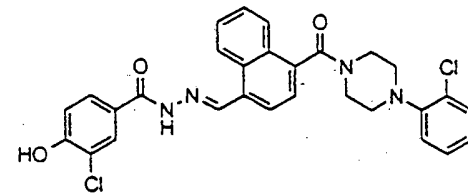
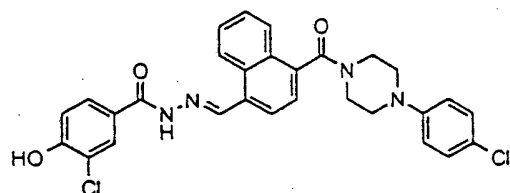
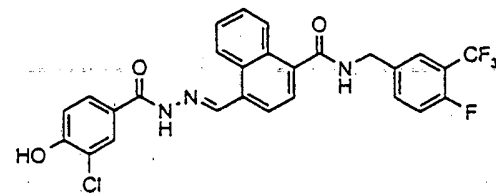
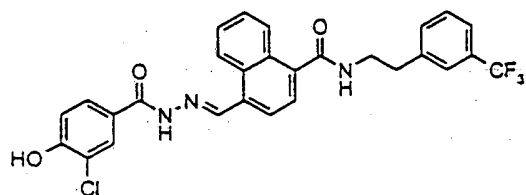
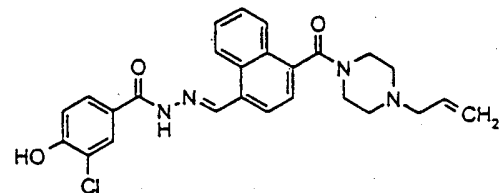
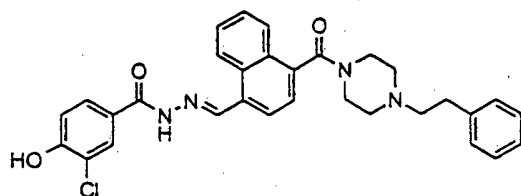
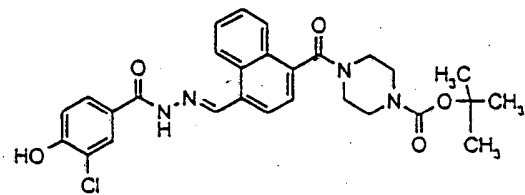
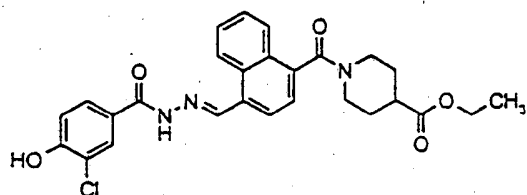
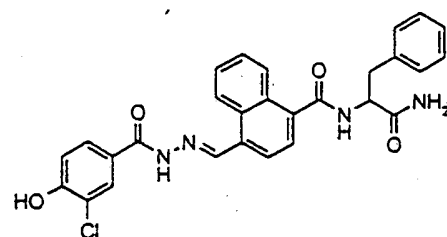
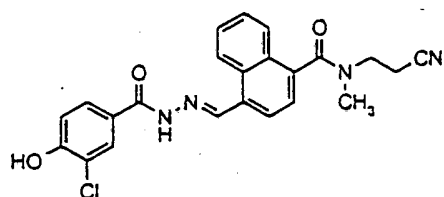


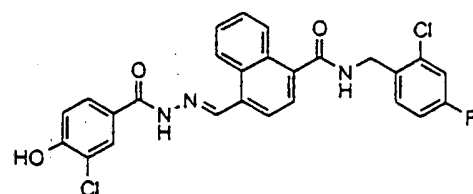
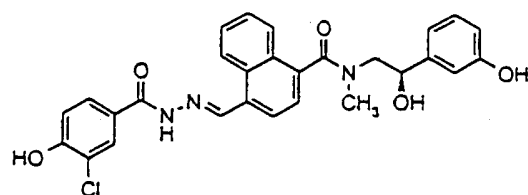
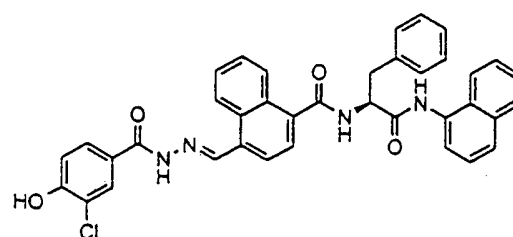
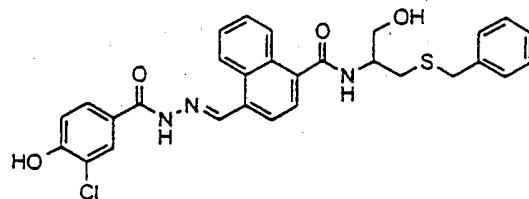
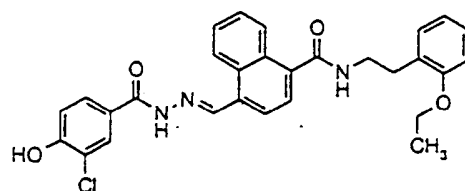
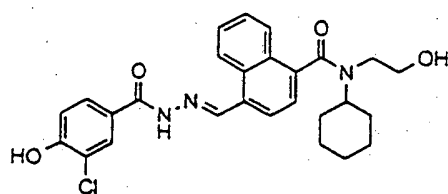
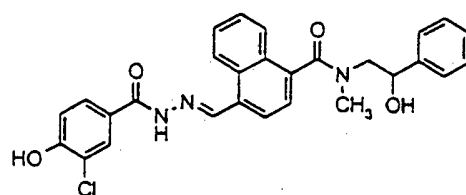
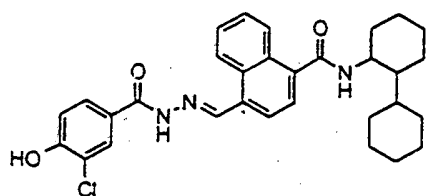
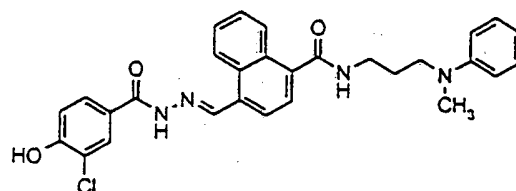
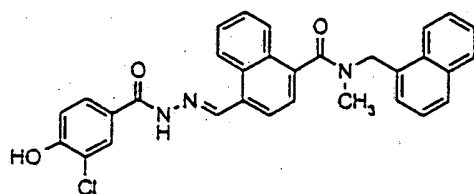
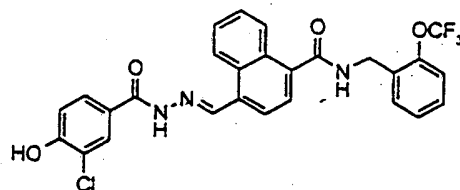
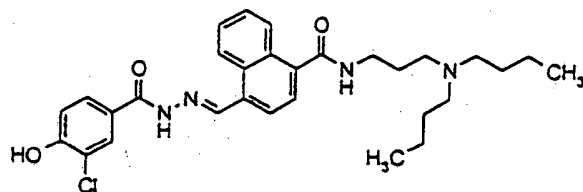
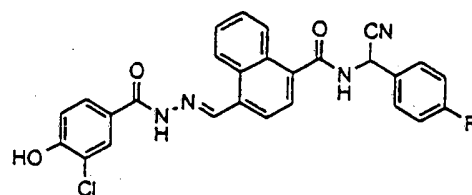
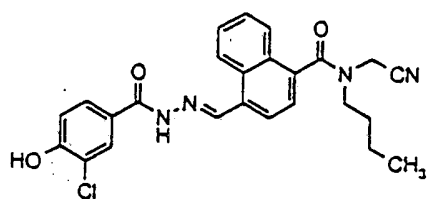


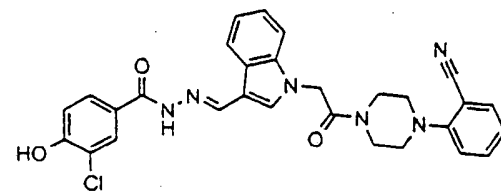
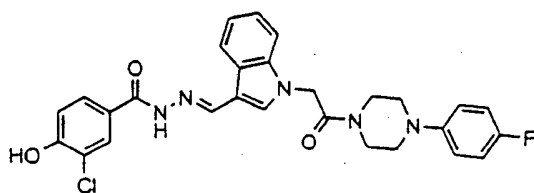
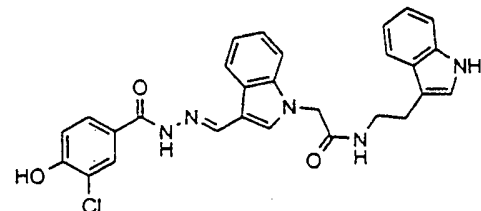
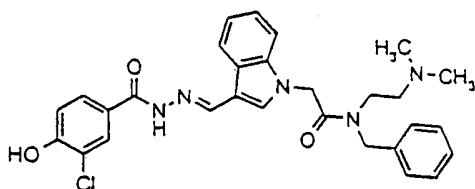
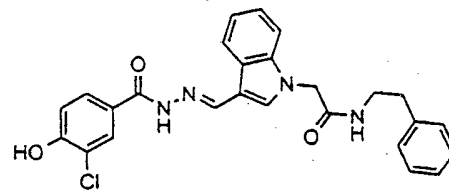
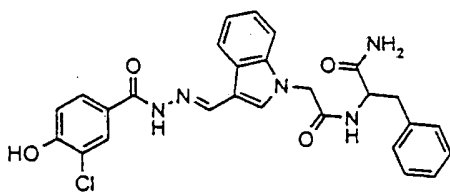
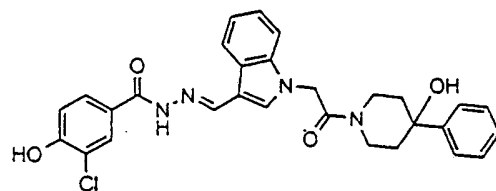
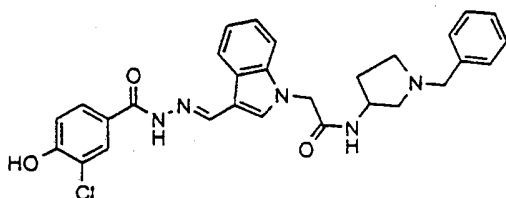
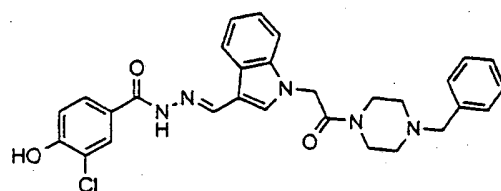
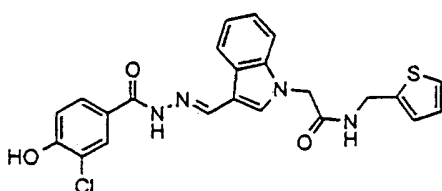
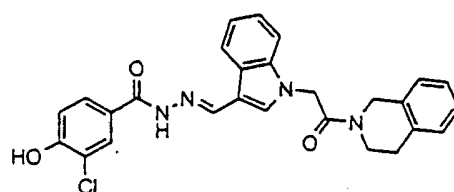
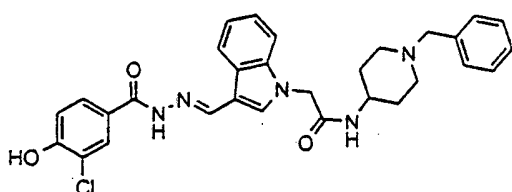
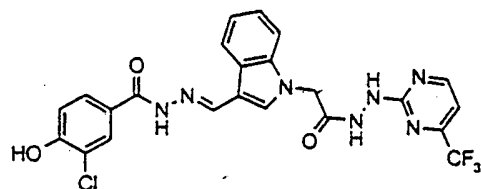
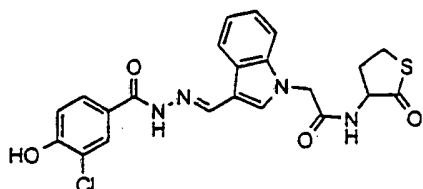
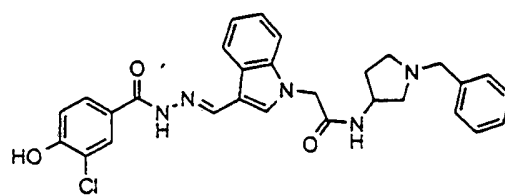
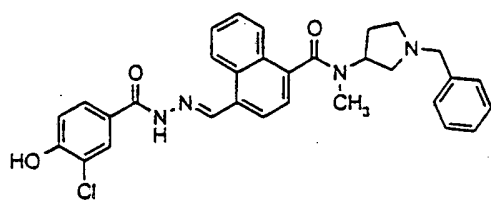


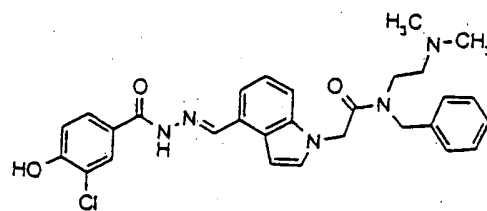
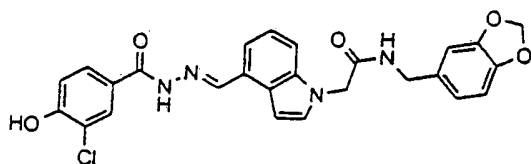
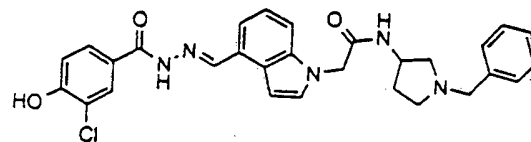
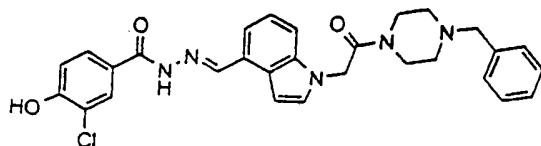
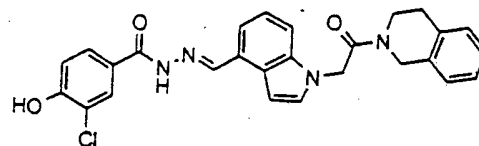
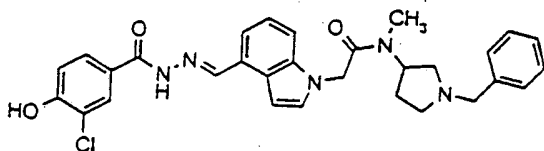
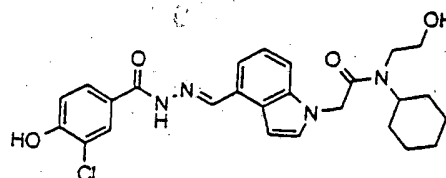
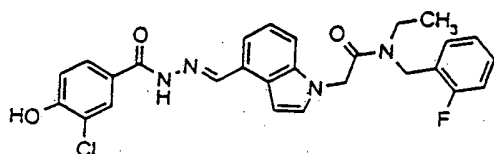
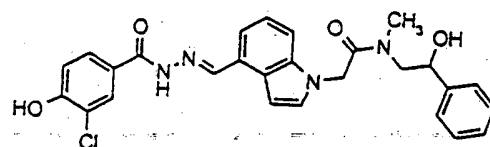
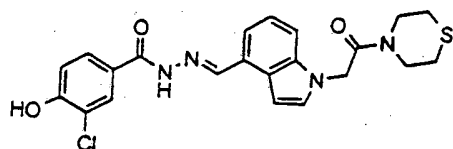
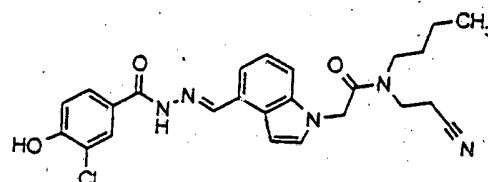
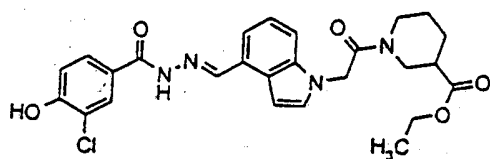
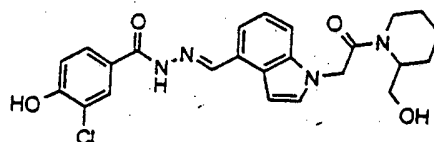
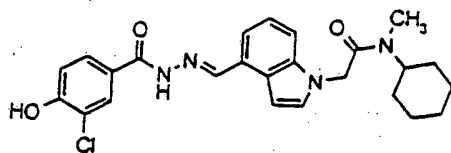
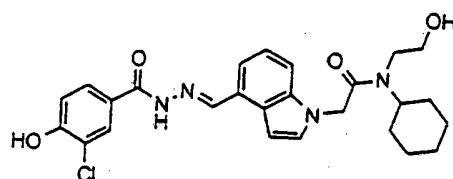
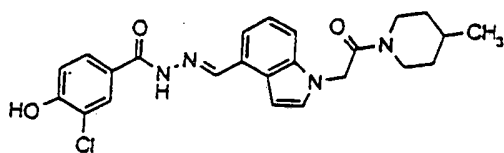


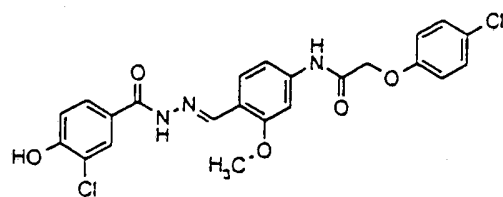
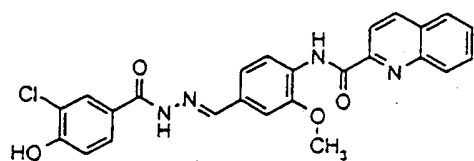
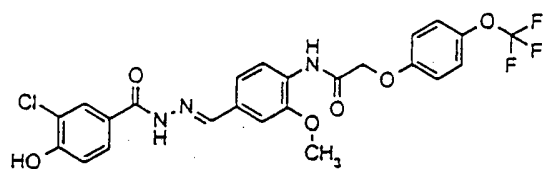
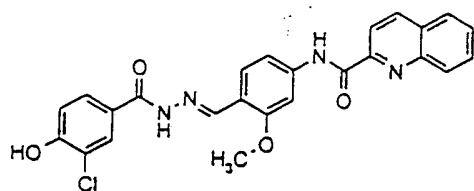
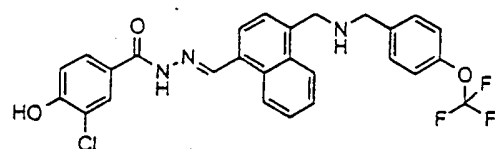
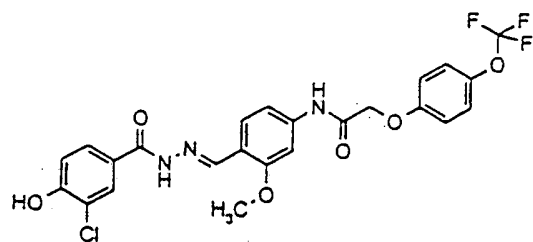
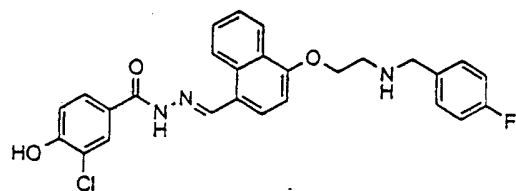
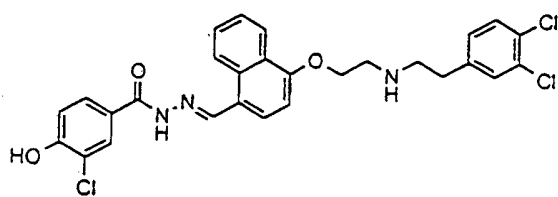
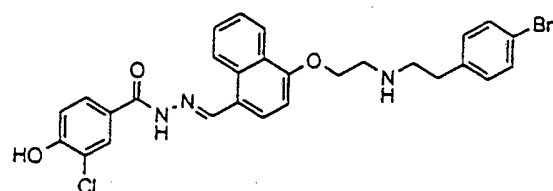
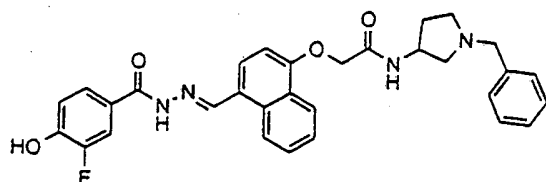
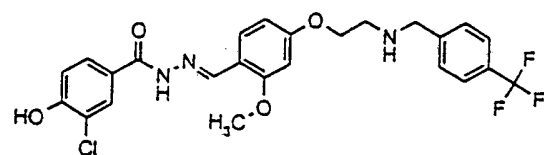
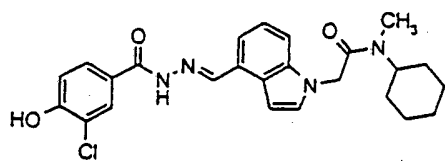
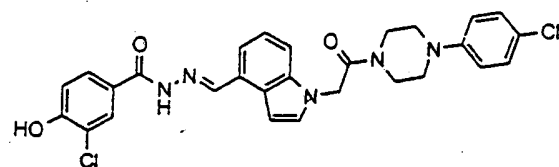
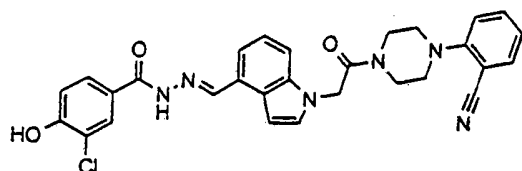
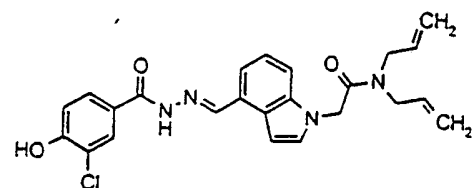
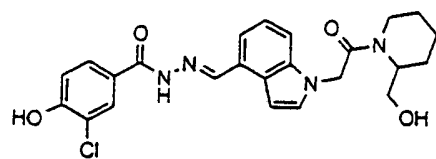






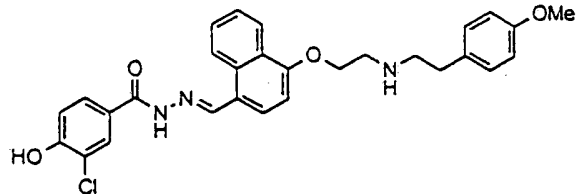
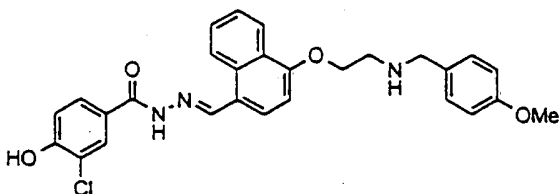
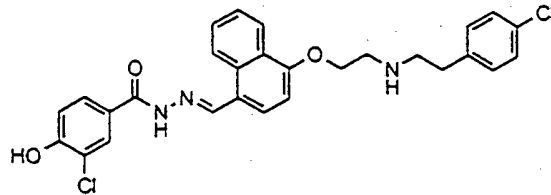
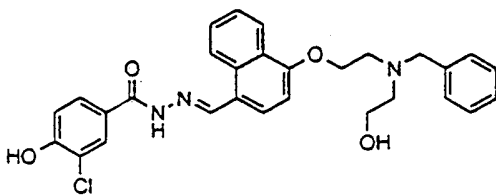
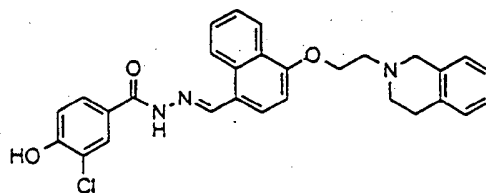
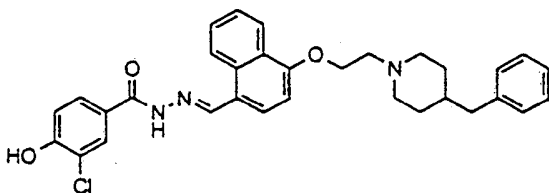
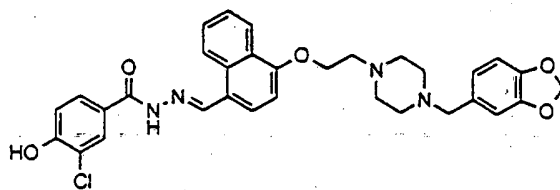
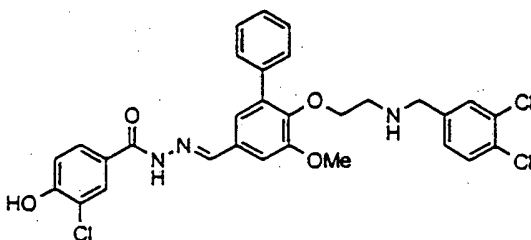
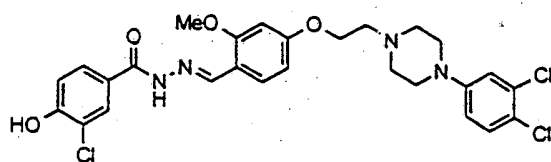
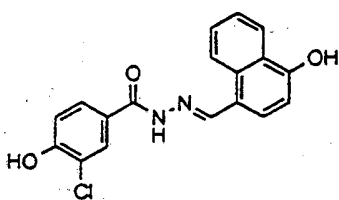
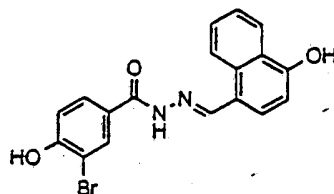
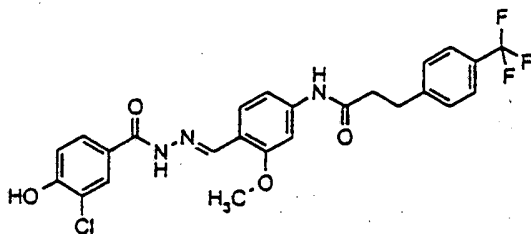
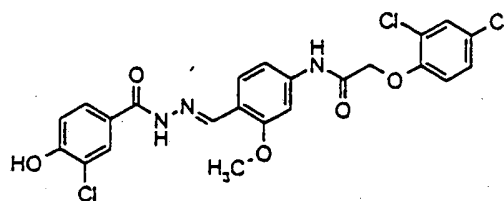
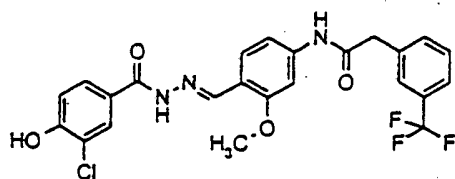


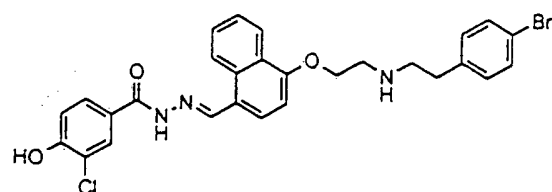
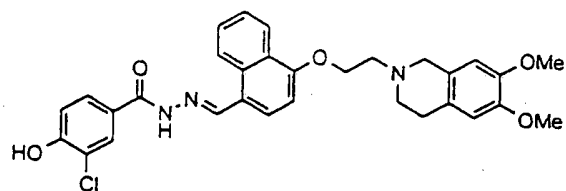
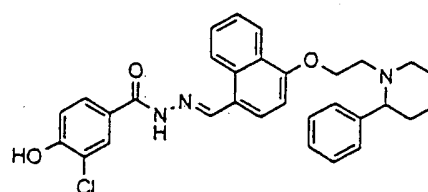
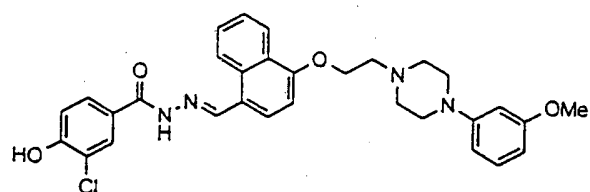
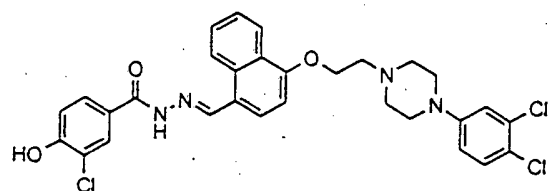
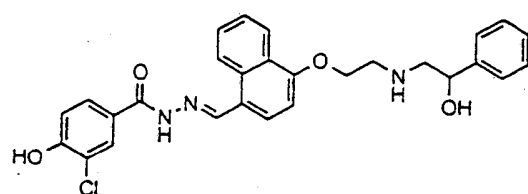
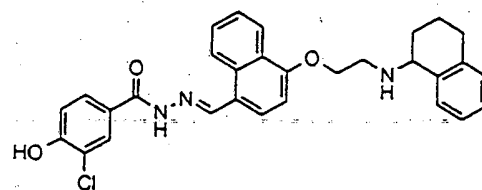
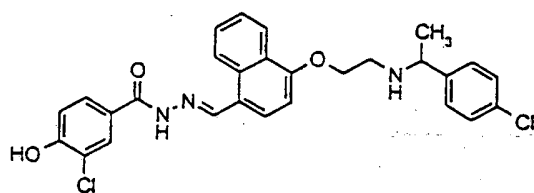
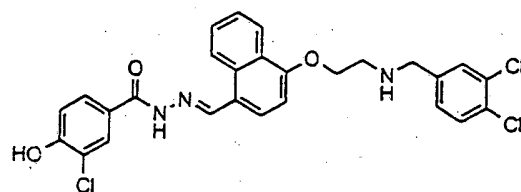
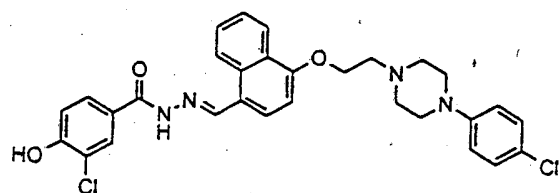
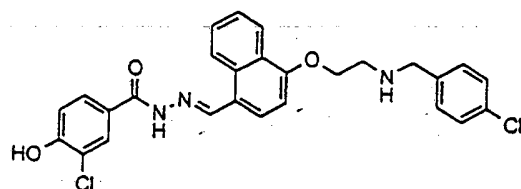
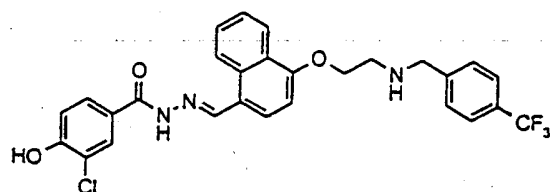
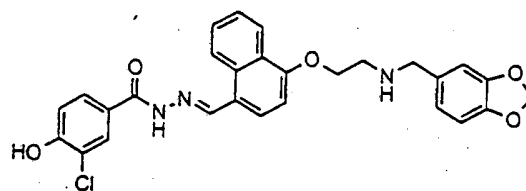
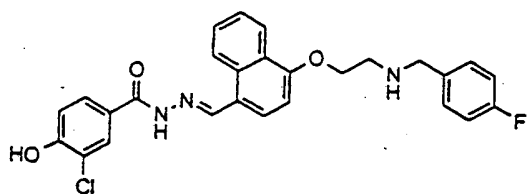




13.03.00

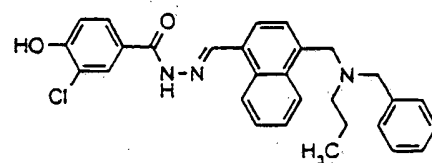
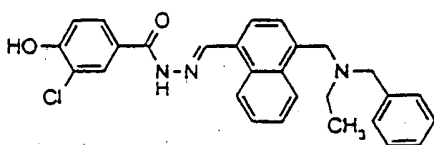
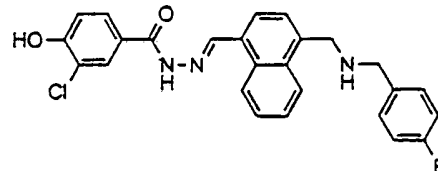
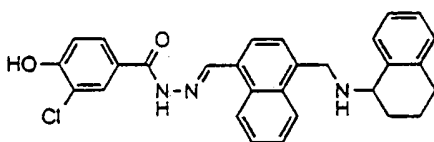
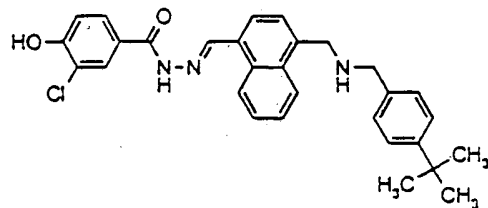
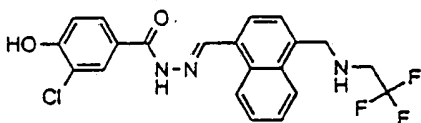
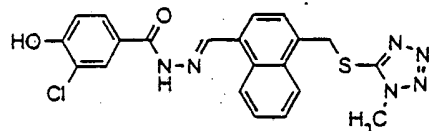
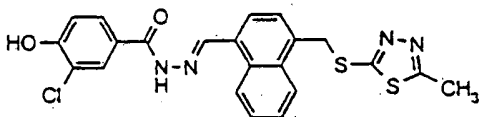
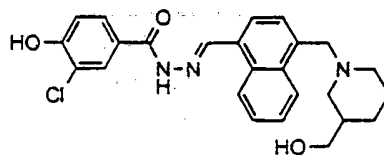
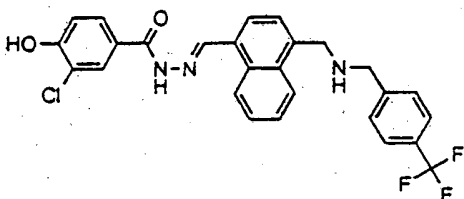
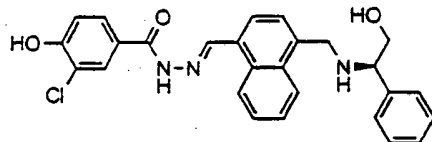
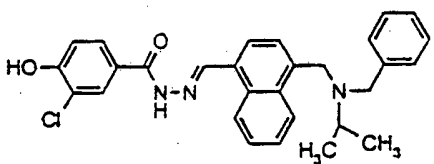
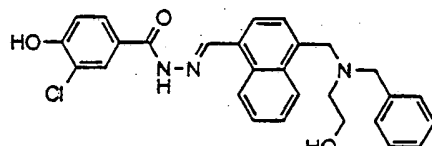
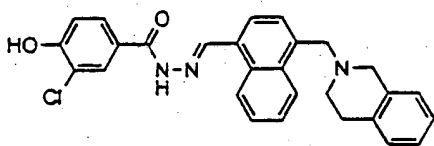
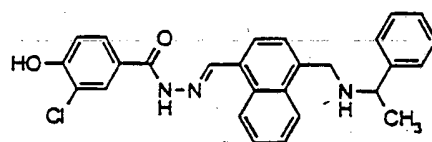
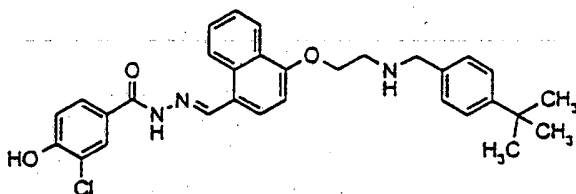
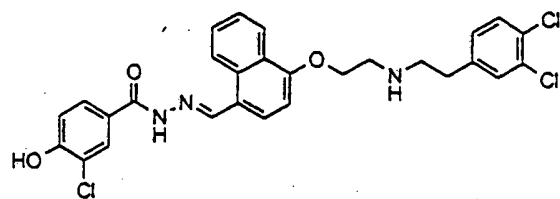
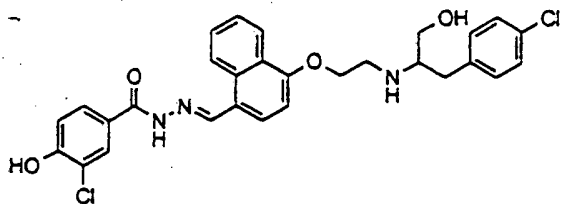
100

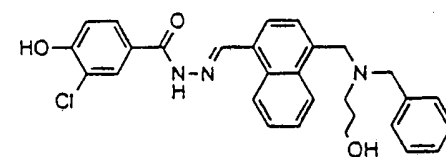
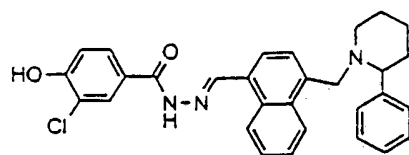
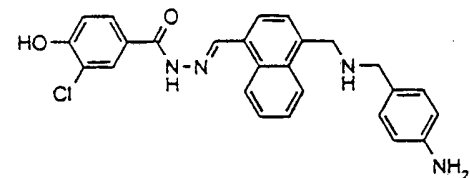
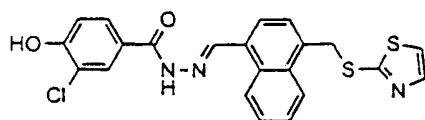
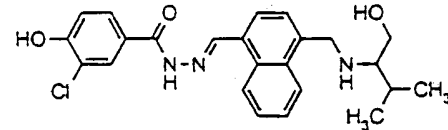
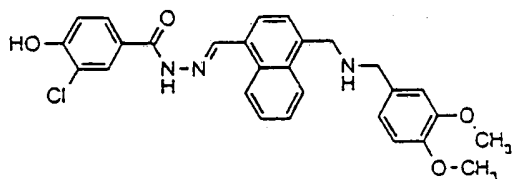
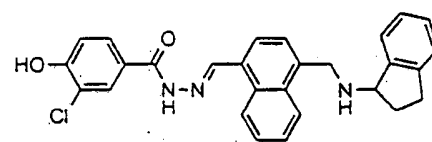
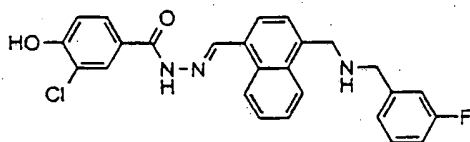
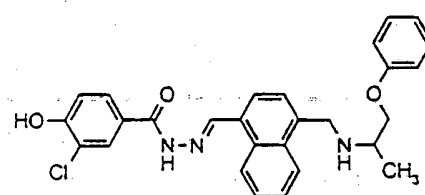
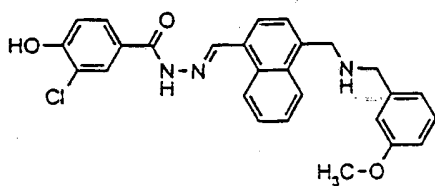
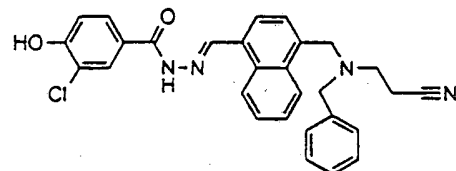
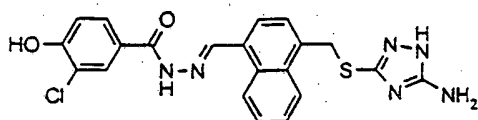
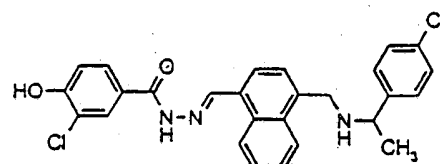
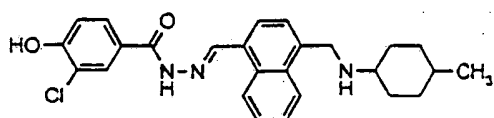
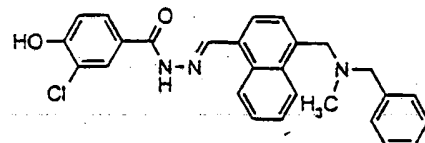
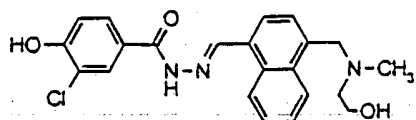
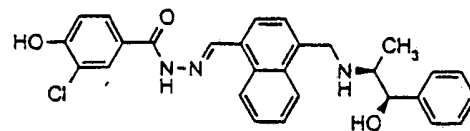
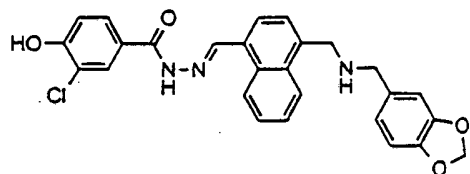


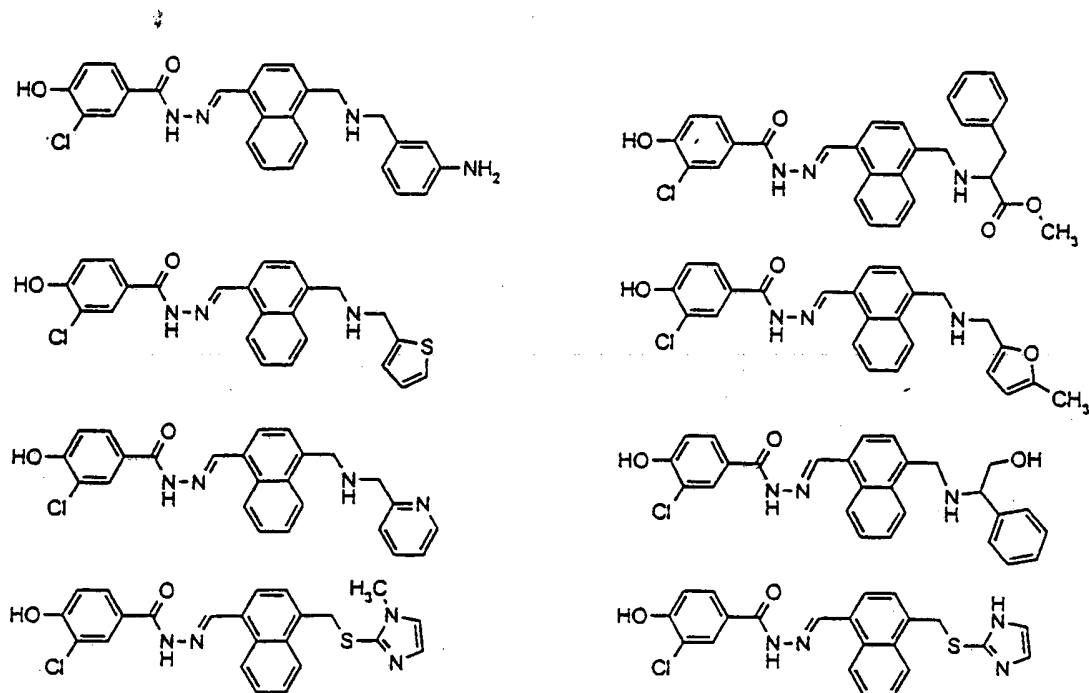


13.03.00

102



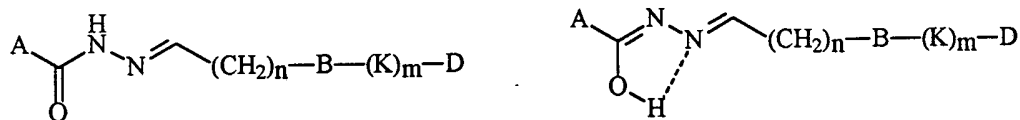




Některé sloučeniny podle předkládaného vynálezu mají jedno nebo více asymetrických center a do rámce předkládaného vynálezu spadají jakékoliv optické izomery, oddělené, čisté nebo částečně čisté optické izomery nebo jejich racemické směsi.

Navíc jsou v některých sloučeninách přítomny dvojné vazby uhlík-uhlík nebo uhlík-dusík, čímž vznikají geometrické izomery. Do rámce předkládaného vynálezu spadají jakékoliv geometrické izomery, oddělené, čisté nebo částečně čisté geometrické izomery nebo jejich směsi.

Navíc některé sloučeniny podle předkládaného vynálezu existují v odlišných tautomerních formách jejichž příkladem jsou následující tautomerní formy:



Do rámce předkládaného vynálezu spadají jakékoliv tautomerní formy, které jsou sloučeniny schopné vytvořit.

Vzhledem k jejich účinnosti při působení jako antagonisty glukagonového receptoru, jsou sloučeniny podle předkládaného vynálezu vhodné pro léčení a/nebo prevenci jakéhokoliv stavu a nemoci způsobené glukagonem.

Na základě toho lze sloučeniny podle předkládaného vynálezu použít pro léčení hyperglykémie spojené s cukrovkou jakéhokoliv druhu nebo spojené s dalšími nemocemi a stavy, např. nepárovou tolerancí ke glukose, syndromy rezistence vůči inzulinu, syndromu X, cukrovky typu I, cukrovky typu II, hyperlipidémie, dyslipidémie, hypertriglyceridémie, glukagonomas, akutních pankreatitid, kardiovaskulárních onemocnění, srdeční hypertrofie, gastrointestinálních onemocnění, cukrovky jako následku obezity, atd. Dále je lze použít jako diagnostická činidla pro pacienty, kteří mají poruchu glukagonového receptoru, jako léčení pro zvýšení vylučování žaludečních kyselin, obrácení intestinální hypomobility způsobené podáním glukagonu, obrácení katabolismu a ztráty dusíku u stavů vyznačujících se negativní bilancí dusíku a plýtváním proteiny včetně všech důvodů pro cukrovku typu I a cukrovku typu II, vybíravosti v jídle, AIDS, rakoviny, anorexie, stárnutí a dalších stavů, pro léčení jakéhokoliv uvedeného stavu nebo nemoci po operaci nebo během chirurgického zákroku a pro zvýšení energetického příjmu. Tak se v dalším aspektu předkládaný vynález týká farmaceutických prostředků obsahujících jako aktivní složku přinejmenším jednu sloučeninu podle předkládaného vynálezu spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo excipienty.

Předkládaný vynález se dále týká způsobů léčení cukrovky typu I nebo cukrovky typu II nebo hyperglykémie, které zahrnují podávání účinného množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu léčenému subjektu.

Navíc se předkládaný vynález týká způsobu snížení obsahu glukosy v krvi u savců, který zahrnuje podávání účinného

množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu příslušnému savci.

Předkládaný vynález se také týká použití sloučenin podle předkládaného vynálezu pro výrobu medikamentů pro léčení cukrovky typu I nebo cukrovky typu II nebo hyperglykémie nebo pro snížení obsahu glukosy v krvi u savců.

Farmaceutické prostředky a způsoby podávání

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které lze také označit jako aktivní složku, se podávají při léčení jakoukoliv vhodnou cestou včetně orální, rektální, nasální, pulmonální, topické (včetně sublinguální), transdermální, vaginální a parenterální (včetně subkutánní, intramuskulární, intravenózní a intradermální), přičemž orální cesta je preferována. Preferovaná cesta se mění podle stavu a věku příjemce, povahy léčeného stavu a vybrané aktivní složky.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou účinné v široké škále dávkování. Typické dávkování je 0,05 mg až 1000 mg, s výhodou 0,1 mg až 500 mg, jako například 0,5 mg až 250 mg pro podávání jednou nebo vícekrát denně jako například 1 až 3 krát denně. Je třeba chápat, že přesná dávka závisí na častosti a způsobu podávání, pohlaví, věku, hmotnosti a celkovém stavu léčené osoby, povaze a náhlosti léčeného stavu a jakýchkoliv průvodních nemocí, které se mají léčit, stejně jako dalších faktorů, které jsou odborníkům zřejmé.

Prostředky lze běžně dodávat v jednotkové dávkovací formě způsoby, které jsou odborníkům známe.

Pro parenterální cesty, jako je intravenózní, intratekální, intramuskulární a podobná podávání se typicky používají v množství 1/2 dávky používané pro orální podávání.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se obecně používají jako volné sloučeniny nebo jako jejich farmaceuticky přijatelné sloučeniny. Jedním příkladem je sůl vzniklá přidavkem kyseliny ke sloučenině, která je ve volném stavu ve

formě báze. Když je sloučenina obecného vzorce (I) ve volné formě bází, pak se takové soli připravují běžným způsobem tak, že se do roztoku nebo suspenze volné báze sloučeniny obecného vzorce (I) přidá chemický ekvivalent farmaceuticky přijatelné kyseliny, například, anorganických a organických kyselin, například: maleinové, fumarové, benzoové, askorbové, palmitové, jantarové, bis-methylensalicylové, methasulfonové, ethandisulfonové, octové, šťavelové, propionové, vinné, salicylové, citrónové, pyrohroznové, glukonové, mléčné, jablečné, mandlové, skořicové, citrakonové, asparagové, stearové, palmitové, EDTA, glykolové, p.-aminobenzoové, glutamové, benzensulfonové, p.-toluensulfonové, chlorovodíkové, bromovodíkové, sírové, fosforečné nebo dusičné kyseliny. Fyziologicky přijatelné soli sloučenin s hydroxylovou skupinou zahrnují anion této sloučeniny v kombinaci s vhodným kationtem, jako je sodný nebo amonný ion.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu lze podávat samostatně nebo v kombinaci s farmaceuticky přijatelnými nosiči, buď v jediné nebo v několika dávkách.

Pro parenterální podávání se používají roztoky nových sloučenin obecného vzorce (I) ve sterilním vodném roztoku, vodném propylenglykolu nebo sezamovém nebo arašídovém oleji. Takové vodné roztoky by měly být, pokud je to nutné, vhodně pufrovány a tekuté ředidlo by mělo být izotonické, čehož se dosáhne přidavkem soli nebo glukosy. Vodné roztoky jsou zejména vhodné pro intravenózní intramuskulární, subkutánní a intraperitonální podávání. Použité sterilní vodné médium lze snadno připravit standardními technikami, které jsou odborníkům známe. Vhodné farmaceutické nosiče zahrnují inertní pevná ředidla nebo plnidla, sterilní vodné roztoky a různá organická rozpouštědla. Příklady pevných nosičů jsou laktosa, terra alba, sacharosa, cyklodextrin, talek, želatina, agar, pektin, akácie, stearát hořečnatý, kyselina stearová nebo nižší alkylethery celulosy. Příklady tekutých nosičů jsou

sirup, arašídový olej, olivový olej, fosfolipidy, mastné kyseliny, aminy od mastných kyselin, polyoxyethylen nebo voda. Podobně, nosič nebo ředidlo zahrnují jakýkoliv materiál pomáhající uvolňování známý v dané problematice, jako je glycerylmonostearát nebo glyceryldistearát, samostatně nebo ve směsi s voskem. Farmaceutické prostředky tvořené novými sloučeninami obecného vzorce (I) a farmaceuticky přijatelnými nosiči se pak snadno podávají v různých dávkovacích formách vhodných pro popsané způsoby podávání. Prostředky jsou obvykle podávány v jednotkové dávkovací formě způsobu, které jsou v dané problematice známy.

Prostředky podle předkládaného vynálezu vhodné pro orální podávání lze podávat jako diskrétní jednotky, jako jsou kapsle nebo tablety, kdy každá obsahuje předem stanovené množství aktivní složky, a která případně obsahuje i přijatelný excipient. Tyto prostředky jsou ve formě prachu nebo granulí, jako roztok nebo suspenze ve vodné nebo nevodné tekutině nebo jako emulze olej ve vodě nebo voda v oleji.

Pokud je pro orální podávání použit pevný nosič, pak lze prostředek tabletovat, umístit do tvrdé želatinové kapsle v prášku nebo ve formě pelet nebo je ve formě karamel. Množství pevného nosiče se mění v širokém rozsahu, ale obvykle je 25 mg až 1 g. Pokud se použije tekutý nosič, pak je prostředek ve formě sirupu, emulze, měkkých želatinových kapslí nebo sterilních injikovatelných tekutin, jako jsou vodné nebo nevodné tekuté suspenze nebo roztoky.

Typická tableta, která se připravuje běžnými tabletačními technikami obsahuje:

Jádro:

Aktivní složka (jako volná sloučenina nebo její sůl)	100 mg
Koloidní oxid křemičitý (Aerosil)	1,5 mg
Celulosa, mikrokrytalická (Avicel)	70 mg
Modifikovaná celulosová guma (Ac-Di-Sol)	7,5 mg

Stearát hořečnatý

Povlak:

HPMC

9 mg

*Mywacett 9-40 T

0,9 mg

*Acylovaný monoglycerid použitý jako plastifikátor pro film povlaku.

Pro nasální podávání se prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) rozpustí nebo suspendují v tekutém nosiči, zejména vodném nosiči, pro aerosolovou aplikaci.

Nosič případně obsahuje aditiva, jako jsou solubilizační činidla, např. propylenglykol, tenzidy, činidla zlepšující absorpci, jako je lecithin (fosfatidylcholin) nebo cyklodextrin, nebo ochranné látky, jako jsou parabeny.

Nepovinně farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu obsahuje sloučeninu obecného vzorce (I) ve spojení s jednou nebo více dalšími farmakologicky aktivními sloučeninami, např. antidiabetickým nebo jiným farmakologicky aktivním materiálem, včetně sloučenin určených pro léčení a/nebo profylaxi rezistence na inzulin a nemoci, kde je rezistence na inzulin patofyziologickým mechanismem. Vhodná antidiabetika zahrnují inzulin, deriváty GLP-1, jako jsou ty, které jsou popsány ve WO 98/08871 (Novo Nordisk A/s), který je zde uveden jako reference, stejně jako orálně aktivní hypoglykemická činidla, jako jsou sulfonylmočoviny, např. glibenklamid a glipizid, biguanidiny, např. metformin, deriváty kyseliny benzoové, např. repaglinid, a thiazolidindiony, např. troglitazon a ciglitazon, stejně jako PPAR a RXR agonisté.

Experimenty

Vazba glukagonu:

V následující části jsou popsány vazebné testy stejně jako funkční testy použitelné pro zhodnocení účinnosti sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Vazebný test glukagonu (1)

Vazba sloučenin ke glukagonovému receptoru byla stanovena kompetičním vazebným testem za použití klonovaného lidského glukagonového receptoru.

V použití pro předběžný průzkum byl antagonismus stanoven jako schopnost sloučenin inhibovat množství cAMP vznikajícího v přítomnosti 5 nM glukagonu.

Pro plnou charakterizaci byl antagonismus stanoven ve funkčním testu a měřen jako schopnost sloučenin posunout křivku reakce na glukagon doprava. Za použití přinejmenším tří různých koncentrací antagonisty, byla K_i vypočtena z Schildovy závislosti. Vazba k receptoru byla testována za použití klonovaného lidského receptoru (Lok a kol., Gene 140, 203-209 (1994)). Receptor vložený do pLJ6' expresního vektoru pomocí EcoRI/SstI restrikčních center (Lok a kol.) byl exprimován v buněčné linii ledvin mláďat křečků (A3 BHK 570-25). Klony byly vybrány v přítomnosti 0,5 mg/ml G-418 a bylo prokázáno, že jsou stabilní po více než 40 cyklů. Bylo zjištěno, že K_d je 0,1 nM.

Plasmové membrány byly připraveny tak, že se buňky nechaly růst až do splývání, odstraněny z povrchu a resuspendovány ve studeném pufru (10 mM tris/HCl), pH 7,4 obsahujícím 30 mM NaCl, 1 mM dithiothreitol, 5 mg/l leupeptin (Sigma), 5 mg/l pepstatin (Sigma), 100 mg/l baciltracin (Sigma) a 15 mg/l rekombinantního aprotininu (Novo Nordisk), homogenizací po dobu dvakrát 10 s v Polytron PT 10-35 homogenizéru (Kinematica) a centrifugací na vrstvě 41 % hmotnostních v objemu sacharosy při 95 000 * g po dobu 75 min. Bílý pás ležící mezi dvěma vrstvami byl zředěn puftrem a centrifugován při 40 000 * g po dobu 45 minut. Sraženina obsahující plasmové membrány byla suspendována v pufru a skladována až do použití při -80 °C.

Glukagon byl jodován metodou chloramin T (Hunter a Greenwood, Nature 194, 495 (1962)) a čištěn aniontově výměnnou

chromatografií (Jørgensen a kol., Hormone and Metab. Res. 4, 223-224 (1972)). Specifická aktivita byla 460 $\mu\text{Ci}/\mu\text{g}$ na den jodace. Tato látka byla skladována při -18°C v alikvotních částech a používána ihned po roztátí.

Vazebné testy byly provedeny trojnásobně na filtrových mikrotitračních destičkách (MADV N65, Millipore). Pufr použitý v tomto testu byl 25 mM HEPES pH 7,4 obsahující 0,1 % hmotnostních lidského sérum albuminu (Sigma, čistota V). Glukagon byl rozpuštěn v 0,05 M HCl, pak byla přidána ekvivalentní množství (hmotnostně) HSA a vše bylo lyofilizováno. V den užití bylo vše rozpuštěno ve vodě a zředěno v pufru na požadované koncentrace.

175 μl vzorek (glukagonu nebo testovaných sloučenin) byl přidán do každé jamky. Radioaktivně značená látka (50 000 cpm) byla zředěna v pufru a do každé jamky bylo přidáno 15 μl . 0,5 μg čerstvě roztáté plasmy membránového proteinu zředěné v pufru pak bylo přidáno po 15 μl do každé jamky. Destičky byly inkubovány po dobu 2 hodin za teploty 25°C . Nespecifická vazba byla stanovena 10^{-6} M glukagonem. Navázaná a nenavázaná radioaktivní látka pak byly odděleny vakuovou filtrací (rozvod vakua Millipore). Destičky byly jednou promyty 150 μl pufru na jamku. Destičky byly několik hodin sušeny na vzduchu a pak byly z destiček vyjmuty filtry pomocí razidla Millipore. Filtry pak byly vyhodnoceny γ čítačem.

Funkční test (1)

Funkční test byl proveden v 96 jamkových mikrotitračních destičkách (destičky pro tkáňové kultury, Nunc). Výsledné koncentrace pufru ve vzorku byly 50 mM tris/HCl, 1 mM EGTA, 1,5 mM MgSO_4 , 1,7 mM ATP, 20 μM GTP, 2 mM IBMX, 0,02 % hmotnostních tween-20 a 0,1 % hmotnostních HSA a pH bylo 7,4. Glukagon a případný antagonist byli přidány ve 35 μl

zředěných v 50 mM tris/HCl, 1 mM EGTA, 1,85 mM MgSO₄, 0,0222 % hmotnostních tween-20 a 0,111 % hmotnostních HSA o pH 7,4. Dále bylo přidáno 20 µl 50 mM tris/HCl, 1 mM EGTA, 1,5 mM MgSO₄, 11,8 mM ATP, 0,14 mM GTP, 14 mM isobutylmethylxantinu (IBMX) a 0,1 % hmotnostních HSA o pH 7,4. GTP byl rozpuštěn těsně před provedením testu.

Dále bylo přidáno 50 µl obsahujících 5 µg plasmy membránového proteinu v tris/HCl, EGTA, MgSO₄, HSA pufru (aktuální koncentrace závisejí na koncentraci proteinu v uskladněných plasmových membránách).

Celkový objem testu byl 140 µl. Test byl inkubován po dobu 2 hodin při teplotě 37 °C za nepřetržitého třepání. Reakce byla ukončena přidáním 25 µl 0,5 N HCl. cAMP byl změřen pomocí scintilační sady (Amersham).

Vazebný test glukagonu (2)

Vazba k receptoru byla testována za použití klonovaného lidského receptoru (Lok a kol., Gene 140, 203-209 (1994)). Receptor vložený do pLJ6' expresního vektoru pomocí EcoRI/SstI restrikčních center (Lok a kol.) byl exprimován v buněčné linii ledvin mláďat křečků (A3 BHK 570-25). Klony byly vybrány v přítomnosti 0,5 mg/ml G-418 a bylo prokázáno, že jsou stabilní po více než 40 cyklů. Bylo zjištěno, že K_d je 0,1 nM.

Plasmové membrány byly připraveny tak, že se buňky nechaly růst až do splývání, odstraněny z povrchu a resuspendovány ve studeném pufru (10 mM tris/HCl), pH 7,4 obsahujícím 30 mM NaCl, 1 mM dithiothreitol, 5 mg/l leupeptin (Sigma), 5 mg/l pepstatin (Sigma), 100 mg/l bacilitracin (Sigma) a 15 mg/l rekombinantního aprotininu (Novo Nordisk), homogenizací po dobu dvakrát 10 s v Polytron PT 10-35 homogenizéru (Kinematica) a centrifugací. Homogenát byl resuspendován a opět centrifugován. Finální sraženina obsahující plasmové

membrány byla suspendována v pufru a skladována až do použití při -80°C .

Vazebné testy byly provedeny dvojnásobně v polypropylenových zkumavkách nebo na mikrotitračních destičkách. Puftr použitý v tomto testu byl 25 mM HEPES pH 7,4 obsahující 0,1 % hmotnostních lidského sérum albuminu (Sigma, frakce V). Vzorek (glukagon (Bachem CA) nebo testované sloučeniny) byly přidány do každé zkumavky nebo jamky. Radioaktivně značená látka (25 000 cpm) byla zředěna v pufru a přidána do každé zkumavky nebo jamky. 0,5 μg čerstvě roztáté plasmy membránového proteinu zředěné v pufru pak bylo přidáno v alikvotním množství do každé zkumavky nebo jamky. Zkumavky nebo destičky byly inkubovány po dobu 1 hodiny za teploty 37°C . Nespecifická vazba byla stanovena 10^{-7} M glukagonem. Navázaná a nenavázaná radioaktivní látka pak byly odděleny vakuovou filtrací (Brandel). Zkumavky nebo destičky byly dvakrát promyty pufrem. Filtry nebo destičky pak byly vyhodnoceny gama čítačem.

Funkční test (2)

Funkční test stanovuje schopnost sloučenin působit jako antagonisté glukagonem stimulované tvorby cAMP v testu s celými buňkami. Test byl proveden v borosilikátových skleněných zkumavkách 12 x 75. Koncentrace pufru ve vzorku byly 10 mM HEPES, 1 mM EGTA, 1,4 mM MgCl_2 , 0,1 mM IBMX, 30 mM NaCl, 4,7 mM KCl, 2,5 mM NaH_2PO_4 , 3 mM glukosy a 0,2 % hmotnostních BSA. pH bylo 7,4. Volné celé buňky (0,5 ml, $10^6/\text{ml}$) byly předem upraveny různými koncentracemi sloučenin po dobu 10 minut při teplotě 37°C , pak k nim byl na 20 minut přidán glukagon. Některé alikvoty (500 μl) buněk byly samostatně upraveny testovanými sloučeninami (55 μL), aby se otestovala antagonistická aktivita. Reakce byly stanoveny centrifugací, následovala buněčná lýze pomocí 500 μl 0,1 %

hmotnostních HCl. Buněčné zbytky byly peletovány a supernatant obsahující cAMP byl odpařen do sucha. cAMP byl měřen s použitím sady RIA (NEN, NEK-033). Některé testy byly provedeny za použití adenylát cyklosového Flach Plate systému od firmy NEN.

Syntetické metody

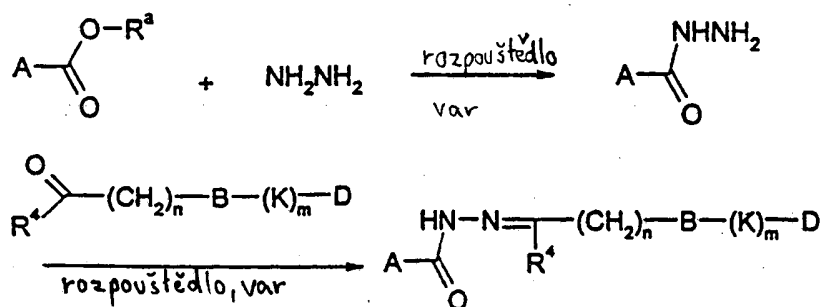
Následující syntetické postupy se týkají meziproduktů a konečných sloučenin uvedených v přihlášce a syntetických schématech. Příprava sloučenin podle předkládaného vynálezu je podrobněji popsána v následujících příkladech, ale popsané chemické reakce jsou uvedeny v souvislosti s jejich obecnou použitelností pro výrobu glukagonových antagonistů podle předkládaného vynálezu. Někdy není reakce použitelná, tak jak je popsána, pro každou sloučeninu, která spadá do rámce předkládaného vynálezu. Sloučeniny, kterých se to týká, odborník snadno pozná. Ve všech takových případech, lze buď reakci úspěšně provést běžnou úpravou, která je odborníkům zřejmá, to jest vhodným chráněním interferujících skupin případně záměnou činidla za jiné běžné činidlo, nebo běžnou změnou reakčních podmínek. Alternativně lze pro přípravu odpovídajících sloučenin podle předkládaného vynálezu použít další reakce popsané v předkládaném vynálezu nebo i jiné běžné reakce. Ve všech způsobech výroby jsou všechny výchozí látky známé nebo snadno vyrobitelné ze známých výchozích látek. Všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia a pokud není uvedeno jinak, všechny díly a procenta jsou hmotnostní, pokud se týkají výtěžku a všechny díly jsou objemové pokud se týkají rozpouštědel a mobilních fází.

Obecné postupy pro přípravu alkyliidenhydrazidů

Sloučeniny obecného vzorce (I) se připravují podle jednoho provedení předkládaného vynálezu jako alkyliidenhydrazidy obecného vzorce (II), jak je uvedeno ve schématu 1, tak, že se ester karboxylové kyseliny, například aromatické kyseliny,

převeďte na hydrazidový derivát a výsledný produkt se nechá reagovat se substituovaným aldehydem nebo ketonem, čímž se získá substituovaný alkylidenhydrazid.

Schéma 1



kde A, B, K, D, m, n a R^4 odpovídají definici uvedené u sloučenin obecného vzorce (I) a R^a je nižší alkyl.

Obecný postup syntézy prekursoru hydrazidů $\text{A}-\text{C}(=\text{O})-\text{NHNH}_2$:

Reakce je známa (Org. Syn., Coll. Vol. II, A.H. Blatt, editor, John Wiley & Sons, New York, 1943, str. 85, Org. Syn., Coll. Vol. IV, N. Rabjohn, editor, John Wiley & Sons, New York, 1963, str. 819) a obecně se provádí tak, ýže se míchá příslušný ester (buď methyl, ethyl, nebo jiný nižší alkylester) se 2 až 10 molárním přebytkem hydrazinu v přítomnosti rozpouštědla, jako je ethanol, methanol, isopropanol, tert.-butanol nebo tetrahydrofuran, dioxan, DMSO, ethylenglykol, ethylenglykoldimethylether, benzen, toluen nebo směs uvedených rozpouštědel nebo bez přítomnosti rozpouštědla v případě, kdy jako rozpouštědlo působí přebytek hydrazinu. Reakce se provádějí při teplotách 0 °C až 130 °C, s výhodou 20 °C až 100 °C, nejvýhodněji za teploty varu rozpouštědla. Reakce se s výhodou provádějí pod inertní atmosférou jako je N_2 nebo Ar. Když je reakce u konce, jak se zjistí vymizením výchozího esteru na TLC nebo HPLC, rozpouštědlo se odpaří za normálního nebo za sníženého tlaku.

Produkt se pak dále čistí krystalizací z rozpouštědla jako je ethanol, methanol, isopropanol, toluen, xylen, hexan,

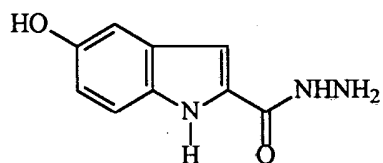
tetrahydrofuran, diethylether, dibutylether, voda nebo směs dvou či více uvedených rozpouštědel. Alternativně se produkt čistí kolonovou chromatografií za použití směsi dichlormethan/methanol nebo chloroform/methanol nebo isopropanol jako mobilní fáze. Odpovídající frakce se odpaří za normálního nebo za sníženého tlaku, čímž se získá čistý aroylhydrazid.

Příprava hydrazidů aromatické kyseliny:

Methyl nebo ethylester odpovídající aromatické kyseliny, jako je například ester substituované benzoové kyseliny, se rozpustí v ethanolu a přidá se k němu hydrazin (5 ekvivalentů). Reakce se přes noc zahřívá k varu pod zpětným chladičem pod dusíkovou atmosférou. Po vychladnutí se obvykle substituovaný hydrazidový derivát vysráží. Po přefiltrování se produkt obvykle krystalizuje z horkého methanolu, ethanolu nebo isopropanolu. V případech, kdy se hydrazid nevysráží se reakce odpaří za sníženého tlaku a chromatografuje na silikagelu za použití směsi dichlormethan/methanol jako mobilní fáze. Konkrétní příklady ilustrující přípravu aromatických hydrazidů jsou následující.

Příprava hydrazidu 5-hydroxyindol-2-karboxylové kyseliny:

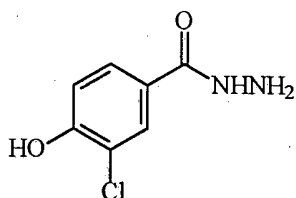
Do vzorku ethylesteru 5-hydroxyindol-2-karboxylové kyseliny (5 g, 24 mmolů) rozpuštěného v ethanolu (250 ml) byl přidán hydrazin (4 ml, 121 mmolů). Reakce byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem pod dusíkovou atmosférou. Po vychladnutí reakční baňky požadovaný produkt vykrytalizoval. Bílá pevná látka byla odfiltrována. Krystalizací z horkého ethanolu byl získán hydrazid 5-hydroxyindol-2-karboxylové kyseliny ve výtěžku 85 % molárních.



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,38 (s, 2H), 6,62 (dd, 1H), 6,76 (dd, 2H), 7,13 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 11,21 (s, 1H); MS (FAB): m/z 192 ($M+H$) $^+$.

Příprava hydrazidu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny:

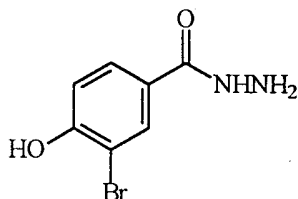
Do vzorku methylesteru 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (2 g) rozpuštěného v ethanolu (50 ml) byl přidán hydrazin (1,8 ml). Reakce byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem pod dusíkovou atmosférou. Po vychladnutí reakční baňky požadovaný produkt vykrytalizoval z roztoku. Bílá pevná látka byla odfiltrována. Krystalizací z horkého ethanolu byl získán hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny ve výtěžku 60 % molárních.



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,49 (brs, 2H), 7,05 (dd, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,89 (d, 1H), 9,669 (s, 1H), 10,72 (brs, 1H).

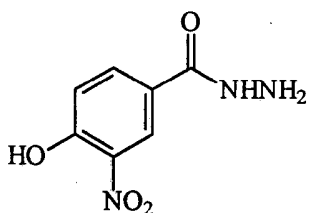
S použitím stejného postupu byly vyrobeny další hydrazidy jako meziprodukt při přípravě sloučenin podle předkládaného vynálezu, například:

hydrazid 3-brom-4-hydroxybenzoové kyseliny



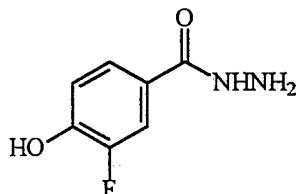
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,95 (s, 1H), 9,65 (d, 1H), 9,61 (brs, 1H), 6,95 (d, 1H), 4,40 (brs, 2H); MS m/z 233,1.

hydrazid 3-nitro-4-hydroxybenzoové kyseliny



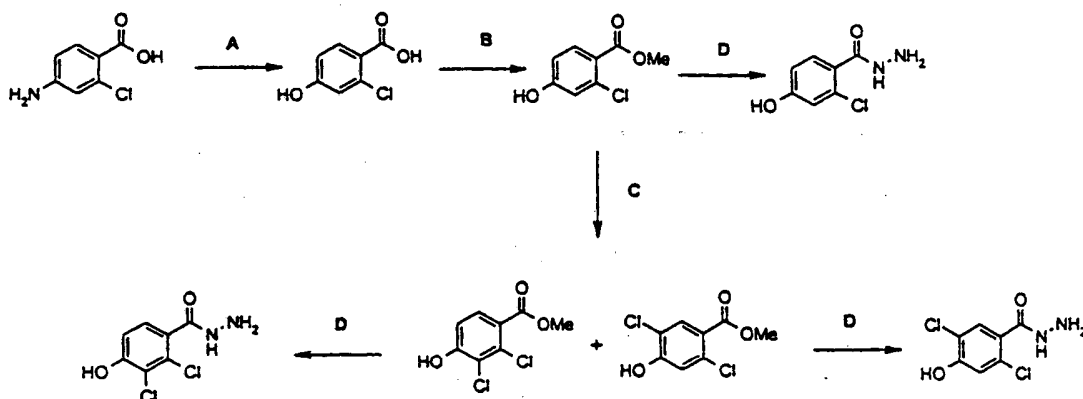
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,28 (brs, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 6,41 (d, 1H); MS m/z 198.

hydrazid 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,45 (brs, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 5,55 (brs, 3H).

Příprava hydrazidu 2-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny, hydrazidu 2,3-dichlor-4-hydroxybenzoové kyseliny a hydrazidu 2,5-dichlor-4-hydroxybenzoové kyseliny.



Příprava hydrazidu 2-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

Krok A:

4-amino-2-chlorbenzoová kyselina (10 g, 58 mmolů) byla za zahřívání rozpuštěna v H_2SO_4 (12 N, 120 ml). Po ochlazení roztoku ledovou lázní byl po kapkách přidán roztok vodného NaNO_2 (2,5 M, 25 ml) tak, že teplota reakční směsi zůstala 5 °C. Po 15 minutách míchání byla do reakční směsi přidána močovina, aby se rozložil přebytek NaNO_2 (což je monitorováno jodoškrobovým papírkem). Pak byl přidán CuSO_4 (100 mg až 200 mg) a vzniklá reakční směs byla zahřívána na 90 °C dokud se nezastavil vývin plynů. Po ochlazení byla směs extrahována

ethyletherem (3 krát). Spojené organické vrstvy byly extrahovány 3 N NaOH (3 krát). Spojené vodné vrstvy byly okyseleny koncentrovanou HCl a produkt byl extrahován ethyletherem (3 krát). Organické vrstvy byly promyty vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušeny MgSO_4 . Surový produkt byl nalit na silikagelovou kolonu a eluován mobilní fází ethylacetát/hexan (1/1), čímž byla získána 2-chlor-4-hydroxybenzoová kyselina.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 6,97 (dd, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,95 (d, 1H), 10,90 (brs, 1H).

Krok B:

Do roztoku 2-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny v bezvodém methanolu byl přidán thionylchlorid (1,5 ekvivalentu). Po 16 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo odpařeno rozpouštědlo. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušen MgSO_4 a odpařen za sníženého tlaku, čímž byl získán methylester kyseliny 2-chlor-4-hydroxybenzoové.

Krok C:

Do roztoku methylesteru kyseliny 2-chlor-4-hydroxybenzoové (13,6 g, 73,1 mmolu) v kyselině octové (300 ml) byl přidán N-chlorsukcinimid (9,8 g, 73,7 mmolu). Vzniklý roztok byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin a pak bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v chloroformu, promyt vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen síranem hořečnatým, přefiltrován a odpařen. Z ethylacetátu byl vysrážen methylester kyseliny 2,3-dichlor-4-hydroxybenzoové. Zbytek byl chromatografován mobilní fází gradientem ethylacetát/hexan (1/9 až 3/7), čímž byl získán methylester kyseliny 2,5-dichlor-4-hydroxybenzoové (1,4 g, 60 % molárních) stejně jako další dávka methylesteru

kyseliny 2,3-dichlor-4-hydroxybenzoové (celkově 8,4 g, 10 % molárních).

Methylester kyseliny 2,3-dichlor-4-hydroxybenzoové

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,81 (s,3H), 7,02 (d,1H), 7,70 (d,1H), 11,52 (s,1H); MS(APCI): 221,223.

Methylester kyseliny 2,5-dichlor-4-hydroxybenzoové

^1H NMR (CDCl $_3$): δ 3,90 (s,3H), 6,00 (s,1H), 7,14 (s,1H), 7,96 (s,1H); MS(APCI): 221,9.

Krok D:

Sloučenina uvedená v titulu byla připravena podle obecného postupu pro syntézu prekurzorů hydrazidů $\text{A}-(\text{C}=\text{O})-\text{NHNH}_2$

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,82 (dd,1H), 6,90 (d,1H), 7,79 (d,1H), 10,68 (brs,1H).

Příprava hydrazidu kyseliny 2,3-dichlor-4-hydroxybenzoové a hydrazidu kyseliny 2,5-dichlor-4-hydroxybenzoové (krok D):

Hydrazid kyseliny 2,3-dichlor-4-hydroxybenzoové byl připraven z methylesteru kyseliny 2,3-dichlor-4-hydroxybenzoové podle obecného postupu pro syntézu prekurzorů hydrazidů $\text{A}-(\text{C}=\text{O})-\text{NHNH}_2$ s tím rozdílem, že jako rozpouštědlo byl použit pentanol. Produkt byl čištěn silikagelovou kolonovou chromatografií mobilní fází gradientem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5 až 80/20), výtěžek 50 % molárních.

Hydrazid kyseliny 2,5-dichlor-4-hydroxybenzoové byl připraven stejným způsobem z esteru kyseliny 2,5-dichlor-4-hydroxybenzoové.

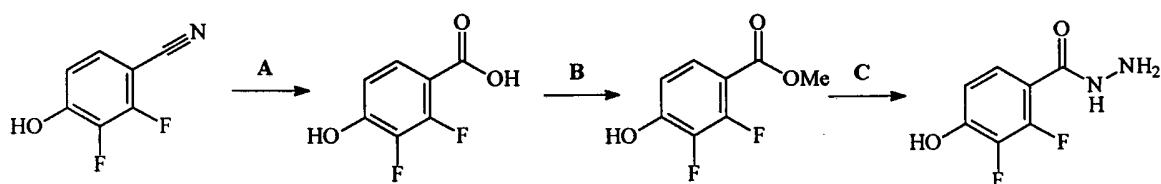
Hydrazid kyseliny 2,3-dichlor-4-hydroxybenzoové

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,41 (brs,2H), 6,99 (1,1H), 7,37 (s,1H), 9,46 (s,1H), 11,04 (s,1H).

Hydrazid kyseliny 2,5-dichlor-4-hydroxybenzoové

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,48 (brs,3H), 6,92 (d,2H), 7,18 (d,2H), 9,45 (brs,1H).

Příprava hydrazidu kyseliny 2,3-difluor-4-hydroxybenzoové



Krok A:

Směs 2,3-difluor-4-kyanofenolu (1 g, 6,45 mmolu) ve vodě (8 ml), H_2SO_4 (8 ml) a kyseliny octové (8 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 48 hodin. Rozpouštědla pak byla odpařena na rotační odparce a získaná suspenze byla nalita do ledu. Produkt se vysrážel z roztoku a odfiltroval. Pevná látka byla promyta vodou a vysušena, čímž byla získána 2,3-difluor-4-hydroxybenzoová kyselina (800 mg, 71 % molárních).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,87 (t,1H), 7,60 (t,1H), 11,28 (s,1H), 12,53 (brs,1H).

Krok B:

Ke kyselině 2,3-difluor-4-hydroxybenzoové (800 mg, 5,1 mmolu) rozpuštěné v bezvodém methanolu (50 ml) byl přidán thionylchlorid (0,55 ml, 7,3 mmolu). Po 16 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo rozpouštědlo odpařeno. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušen MgSO_4 , čímž byl získán methylester kyseliny 2,3-difluor-4-hydroxybenzoové (540 mg, 62 % molárních).

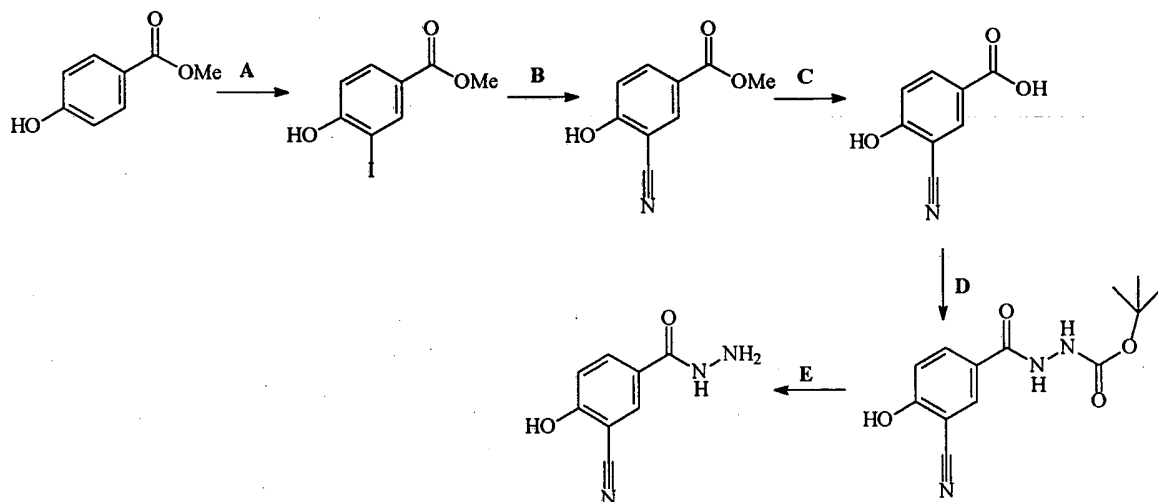
^1H NMR (CDCl_3): δ 3,92 (s,3H), 6,34 (brs,1H), 6,82 (dt,1H), 7,68 (dt,1H).

Krok C:

Hydrazid kyseliny 2,3-difluor-4-hydroxybenzoové byl připraven z methylesteru kyseliny 2,3-difluor-4-hydroxybenzoové podle obecného postupu pro syntézu prekursorů hydrazidů $\text{A}-(\text{C}=\text{O})-\text{NHNH}_2$. Produkt byl čištěn silikagelovou kolonovou chromatografií mobilní fází gradientem $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (95/5 až 80/20), čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,48 (s, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,22 (m, 1H), 9,36 (s, 1H), 10,89 (s, 1H); MS (APCI): 189.

Příprava trifluoracetátu hydrazidu 3-kyano-4-hydroxybenzoové kyseliny



Krok A:

Methylester kyseliny 4-hydroxybenzoové (35,5 g, 0,233 molu) byl rozpuštěn ve 200 ml horké (65 °C) kyseliny octové. Pak byl do roztoku methylesteru kyseliny 4-hydroxybenzoové udržovaného při teplotě 65 °C pomalu za prudkého míchání během 40 minut přidán roztok chloridu jodného (37,8 g, 0,233 molu) v 50 ml kyseliny octové. Produkt krystalizuje z roztoku po ochlazení na laboratorní teplotu a po stání přes noc. Krystaly byly odfiltrovány, promyty vodou a vysušeny za sníženého tlaku. Methylester kyseliny 4-hydroxy-3-jodbenzoové byl získán ve formě bílých krystalů (28,6 g, 44 = molárních).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,79 (s, 3H), 6,95 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J=8,3$ Hz, 2,2 Hz, 1H), 8,22 (d, $J=2,2$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 52,8, 85,2, 115,5, 123,0, 132,0, 141,0, 161,9, 165,6; MS (APCI, neg.): 277.

Krok B:

Methylester kyseliny 4-hydroxy-3-jodbenzoové (2,00 g, 7,2 mmolu) byl rozpuštěn v 5 ml suchého DMF. Do tohoto roztoku byl přidán kyanid měďný (0,72 g, 8,0 mmolu) a malý krystal

kyanidu sodného. Směs byla propláchnuta dusíkem, umístěna na vyhřívanou olejovou lázeň (100 °C až 110 °C) a míchána přes noc. Podle TLC bylo zjištěno úplně proběhnutí reakce. Reakční směs pak byla ochlazená a pevné látky odfiltrovány. Pevné látky byly extrahovány DMF (3 ml). Filtrát a roztok z promývání byly rozpuštěny ve 100 ml ethylacetátu, promyty 3 podíly nasyceného roztoku chloridu sodného. Pevné podíly a vodný roztok z promývání byly spojeny a protřepány se směsí 50 ml ethylacetátu a roztoku chloridu železitého (4 g hydratovaného chloridu železitého v 7 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové). Ethylacetátové vrstvy byly spojeny, promyty nasyceným roztokem chloridu sodného obsahujícím disiřičitan sodný, vysušeny síranem sodným, přefiltrovány a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Výsledný odparek byl čištěn "flash" chromatografií na silikagelu (mobilní fází 20 % objemových ethylacetátu v hexanu), čímž byl získán methylester 3-kyano-4-hydroxybenzoátu, 0,93 g (73 % molárních).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,79 (s, 3H), 7,07 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 8,02 (dd, $J=8,7$ Hz, 1,9 Hz, 1H), 8,10 (d, $J=1,9$ Hz, 1H).

Krok C:

Methylester kyseliny 3-kyano-4-hydroxybenzoové (2,71 g, 15,3 mmolu) byl rozpuštěn v 50 ml THF. Roztok byl ochlazen ledovou lázní a po kapkách k němu byl přidán 2,0 M hydroxid draselný (17 ml, 34 mmolů). Výsledná reakční směs byla míchána přes noc za laboratorní teploty. Podle TLC proběhla reakce úplně. THF byl odpařen na rotační odparce. Vodný odparek byl okyselen vodnou trifluoroctovou kyselinou a čištěn HPLC na reversní fázi (C-18, 0,1 % objemových TFA ve vodě a acetonitrilu). Po lyofilizaci byla kyselina 3-kyano-4-hydroxybenzoová získána ve formě bílého prášku (2,1 g, 84 % molárních).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,09 (d, $J=9,0$, 1H), 8,00 (dd, $J=9,0$, 2,3, 1H), 8,07 (d, $J=2,3$, 1H), 12,50 (brs, 2H); MS (APCI, neg.): 162. IR: 2252 cm^{-1} , CN.

Krok D:

Kyselina 3-kyano-4-hydroxybenzoová (1,88 g, 11,5 mmolu) byl rozpuštěn ve 20 ml methylenchloridu s DMF (1/1) a ochlazena ledovou lázní. Pak byl do reakční směsi přidán diisopropylethylamin (12 ml, 69 mmolů), t.-butylkarbazát (1,76 g, 13,3 mmolu) a PyBroP (brom-tris-pyrrolidinofosfonium-hexafluorofosfát, 6 g, 12,9 mmolu) a vše bylo mícháno tak, aby vznikl čirý roztok. Ten byl nechán stát přes noc v lednici. TLC prokázala, že reakce není úplná, a tak byl přidán další diisopropylethylamin (22 ml, 127 mmolů), t.-butylkarbazát (0,85 g, 6,4 mmolu) a PyBroP (3,0 g, 6,4 mmolu). Po dalších 8 hodinách při teplotě 0 °C byla reakční směs zpracována. Rztok byl odpařen na rotační odparce. Zbylý roztok DMF byl zředěn 100 ml ethylacetátu a promyt několika díly 0,1 M HCl (dokud promývací roztok nebyl podle lakmusového papírku kyselý). Ethylacetátová vrstva byla dále promyta 3 podíly nasyceného roztoku chloridu sodného, vysušena síranem hořečnatým, přefiltrována a odpařena za sníženého tlaku do formy oleje. Olej byl čištěn chromatografií na silikagelu (mobilní fázei hexan : ethylacetát, 6 : 4), čímž byl získán hydrazid kyseliny tert.-butoxykarbonyl-(3-kyano-4-hydroxy)benzoové ve formě bílé pevné látky (1,8 g, 56 % molárních).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,42 (s, 9H), 7,09 (d, $J=8,7$, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,11 (brs, 1H), 8,92 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 11,73 (brs, 1H); MS (APCI, neg.): 276. IR: 2232 cm^{-1} , CN.

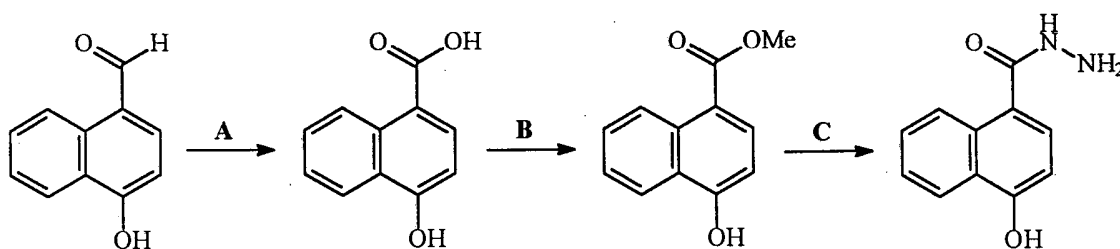
Krok E:

Boc-hydrazid (1,8 g, 6,5 mmolu) byl suspendován v 50 ml chloroformu a ochlazen ledovou lázní. Za míchání pak byla přidána kyselina trifluoroctová a výsledný roztok byl ponechán stát 4 hodiny při teplotě 0 °C. Podle TLC proběhla reakce

úplně. Rozpouštědlo a přebytek TFA byly odpařeny na rotační odparce. Zbylý olej byl čištěn chromatografií na reversní fázi (kolona Aquasil C-18, mobilní fáze voda/acetonitril/0,1 % objemových TFA). Sloučenina uvedená v titulu byla získána ve formě bílé pevné látky (0,24 g, 13 % molárních).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,16 (d, $J=9,0$, 1H), 8,00 (dd, $J=1,5$, 9,0, 1H), 8,14 (d, $J=1,5$, 1H), 10,47 (brs, 5H); MS (APCI, neg.): 176.

Příprava hydrazidu kyseliny 4-hydroxynaftoové:



Krok A:

Dusičnan stříbrný (17 g, 0,1 molu) byl rozpuštěn ve vodě (10 ml) a byl k němu přidán 1 N NaOH (300 ml, 0,3 molu). Hnědá sraženina, která vznikla, byla míchána po dobu 30 minut a pak byla tekutina nad sraženinou dekantována. Hnědý oxid stříbrný byl promyt další vodou (3 krát).

K oxidu stříbrnému byl přidán 1 N NaOH (150 ml) a 4-hydroxynaftaldehyd (1 g, 6 mmolů). Vzniklá směs byla zahřívána na teplotu 70 °C po dobu 10 minut a pak byla po částech přidána další množství 4-hydroxynaftaldehydu (5,5 g, 32 mmolů). Výsledná směs byla zahřívána po dobu 16 hodin na teplotu 80 °C. TLC analýza prokázala neúplnou přeměnu. Proto byl do reakční směsi přidán další podíl oxidu stříbrného. Po dalších 6 hodinách zahřívání byla směs ochlazená a okyselena 1 N HCl. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (3 krát) a po zahuštění se z roztoku vysrážela kyselina 4-hydroxynaftoová (3,7 g, 60 % molárních).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,69 (d, 1H), 7,28 (t, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,82 (d, 1H), 10,82 (s, 1H), 12,29 (s, 1H).

Krok B:

Do roztoku kyseliny 4-hydroxynaftoové v bezvodém methanolu při teplotě 0 °C byl přidán thionylchlorid (1,5 ekvivalentu). Po 16 hodinách míchání za laboratorní teploty bylo rozpouštědlo odpařeno. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu a promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušen MgSO_4 , čímž byl získán methylester kyselina 4-hydroxynaftoové.

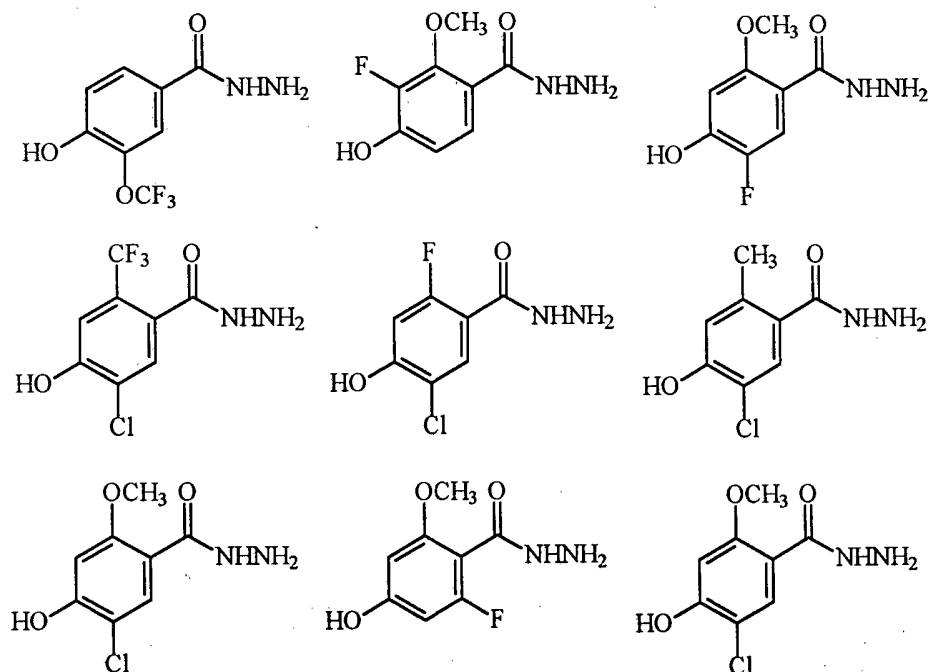
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3,87 (s, 3H), 6,92 (d, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,65 (t, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,26 (d, 1H), 8,93 (d, 1H), 11,16 (s, 1H).

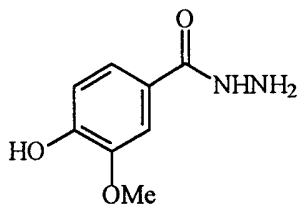
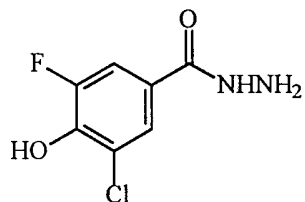
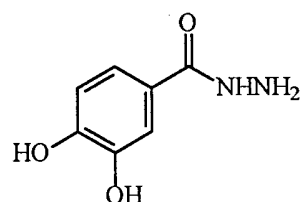
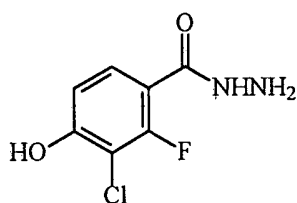
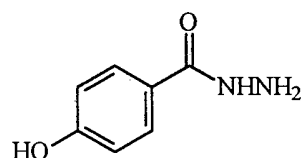
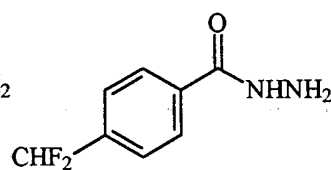
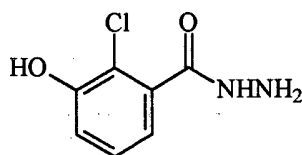
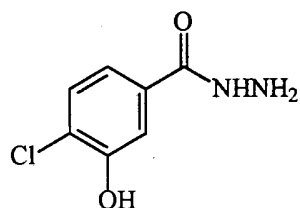
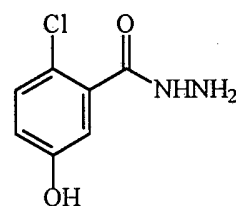
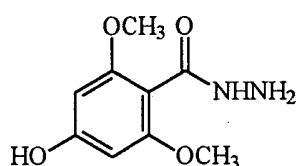
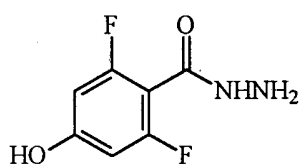
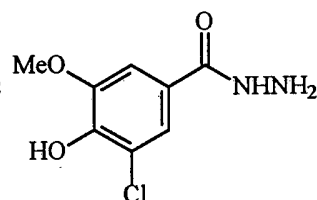
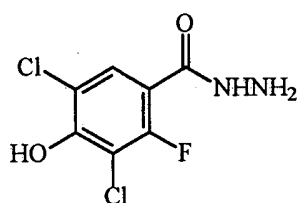
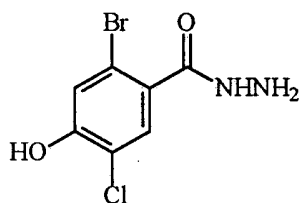
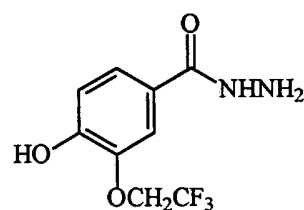
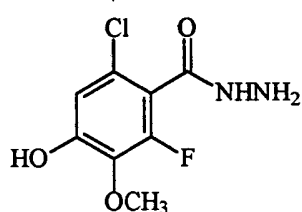
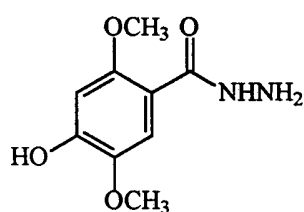
Krok C:

Sloučenina uvedená v titulu byla připravena z methylesteru kyseliny 4-hydroxynaftoové postupem pro syntézu prekursoru hydrazidů $\text{A}-(\text{C}=\text{O})-\text{NHNH}_2$.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,60 (d, 1H), 7,28 (m, 3H), 7,95 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 9,25 (brs, 1H).

Navíc byly použitím tohoto postupu připraveny následující hydrazidy použitelné jako meziprodukty při přípravě sloučenin podle předkládaného vynálezu:



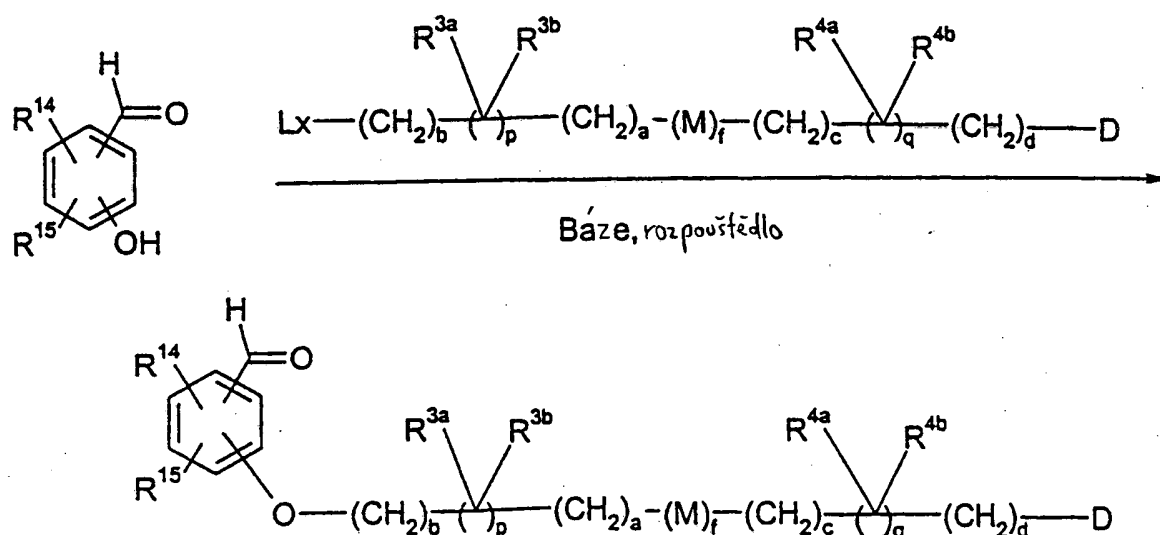


Obecný postup syntézy etherem substituovaných arylaldehydů:

Etherově připojené aldehydy lze připravit O-alkylací odpovídajících fenolových sloučenin pomocí různých elektrofilních alkylačních činidel, která vnášejí skupinu $-(K)_m-D$, jejíž definice již byla uvedena, reakcí, která je obecně známa jako Williamsonova syntéza etherů (H. Feuer,

J. Hooz v knize The Chemistry of Ether Linkage, S. Patai editor, Wiley, New York, 1967, str. 446 až 460).

Schéma 2



kde Lx je odstupující skupina, jako je $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OSO_2CH_3$, $-OSO_2p\text{-tolyl}$ nebo $-OSO_2CF_3$, a

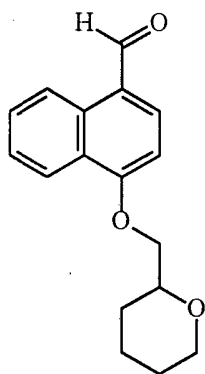
R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , a , b , c , d , f , p , q , D , M , R^{14} a R^{15} odpovídají definici, která již byla uvedena u sloučeniny obecného vzorce (I).

Podle schématu 2 se etherem substituované arylaldehydy připravují tak, že se míchají hydroxybenzaldehydy nebo hydroxynaftaldehydy v organickém rozpouštědle, jako je aceton, methylethylketon, dimethylformamid, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, ethylenglykoldimethylether, sulfolan, diethylether, voda nebo slučitelná směs dvou nebo více těchto rozpouštědel s ekvimolárním množstvím alkylhalogenidu nebo aryl-nižší alkylhalogenidu v přítomnosti 1 až 15 ekvivalentů (s výhodou 1 až 5 ekvivalentů) báze, jako je hydrid sodný, hydrid draselný, methoxid, ethoxid nebo tert.-butoxid sodný nebo draselný, uhličitán sodný, draselný nebo cesný, fluorid draselný nebo cesný, hydroxid draselný nebo sodný nebo organická báze, jako

je diisopropylethylamin, 2,4,6-kolidin nebo benzyldimethylamonium methoxid nebo hydroxid. Reakce se provádí při teplotě 0 °C až 150 °C, s výhodou při teplotě 20 °C až 100 °C a s výhodou pod inertní atmosférou N₂ nebo Ar. Když je reakce ukončena, směs se přefiltruje, odpaří za sníženého tlaku a výsledný odparek se nepovinně čistí kolonovou chromatografií na silikagelu mobilní fází ethylacetát/hexan. Sloučeniny lze také (pokud je to vhodné) čistit krystalizací z vhodného rozpouštědla, jako je ethanol, ethylacetát, isopropanol, voda, hexan, toluen nebo jejich slučitelná směs. Konkrétní příklady ilustrující přípravu etherem substituovaných arylaldehydů jsou následující.

Příprava 4-(2-tetrahydropyranylmethoxy)-1-naftaldehydu

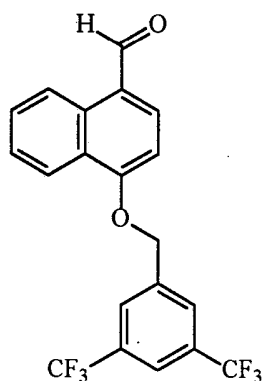
Směs 4-hydroxynaftaldehydu (1 g, 5,8 mmolu), 2-bromethyltetrahydropyranu (1 g, 5,8 mmolu) a práškového K₂CO₃ (1,2 g, 8,7 mmolu) v dimethylformamidu byla míchána přes noc při teplotě 60 °C. Pak byla reakční směs rozpuštěna ve vodě s ethylacetátem. Organická vrstva byla oddělena a promyta vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena síranem hořečnatým, přefiltrována a odpařena. Produkt byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu mobilní fází ethylacetát/hexan.



¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,48 (m, 4H), 1,74 (d, 1H), 1,84 (m, 1H), 3,44 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 3,92 (d, 1H), 4,23 (m, 2H), 7,17 (d, 1H), 7,64 (t, 1H), 7,74 (t, 1H), 8,11 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 9,22 (d, 1H), 10,17 (s, 1H).

Příprava 4-[(3,5-bistrifluormethyl)benzyloxy]-1-naftaldehydu

Směs 4-hydroxynaftalenu (1 g, 5,8 mmolu), 3,5-bistrifluormethylbenzylbromidu (1,8 g, 5,8 mmolu) a práškového K_2CO_3 (1,2 g, 8,7 mmolu) byla míchána v acetonu (40 ml) přes noc. Reakční směs byla nalita na 200 ml ledových štěpin a byla míchána dokud se led nerozpustil. Žlutá sraženina 4-[(3,5-bistrifluormethyl)benzyloxy]-1-naftaldehydu byla odfiltrována a vysušena.



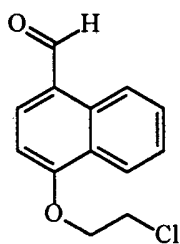
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,58 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,69 (t, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,30 (s, 3H), 8,94 (s, 1H), 8,97 (d, 1H), 11,0 (brs, 1H), 11,69 (s, 1H); MS (ESI) m/z 675,2 (M+H) $^+$.

Příprava 4-(2-chlorethoxy)-1-naftaldehydu:

Do roztoku 4-hydroxy-1-naftaldehydu (8,6 g, 50 mmolů) a uhličitanu draselného (13,8 g, 100 mmolů) v N,N-dimethylformamidu (DMF) (40 ml) byl přidán 1-brom-2-chlorethan (7,4 g, 50 mmolů). Reakční směs byla ohřívána přes noc na teplotu 60 °C. Roztok byl zředěn ethylacetátem (500 ml), extrahován vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická vrstva byla vysušena síranem hořečnatým a rozpouštědlo bylo odpařeno, čímž bylo získáno 12,1 g produktu (výtěžek 52 % molárních).

13.03.00

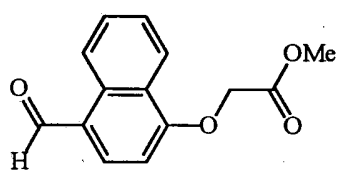
131



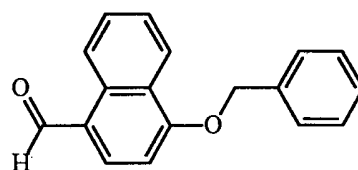
MS (CI): 403, 405, 407. ^1H NMR (CDCl_3): δ 10,2 (s, 1H), 9,3 (d, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,5 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 4,35 (t, 2H), 4,15 (t, 2H).

Produkty byly přímo použity do dalších reakcí.

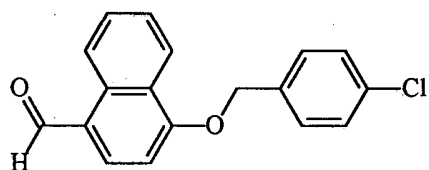
Použitím tohoto postupu byly připraveny následující substituované aldehydové meziprodukty:



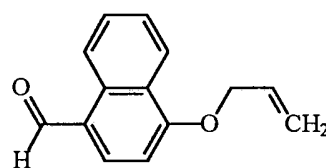
4-karbomethoxymethoxy-1-naftaldehyd, t. tání: 115 °C až 116 °C



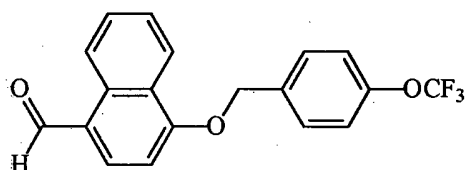
4-benzyloxy-1-naftaldehyd



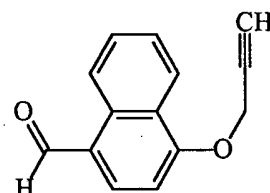
4-(4-chlorobenzyloxy)-1-naftaldehyd



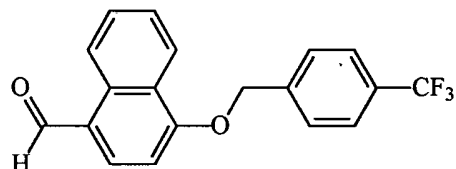
4-allyloxy-1-naftaldehyd



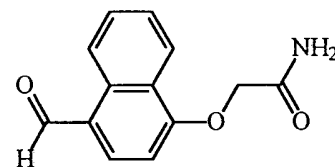
4-(4-trifluormethoxybenzyloxy)-1-naftaldehyd



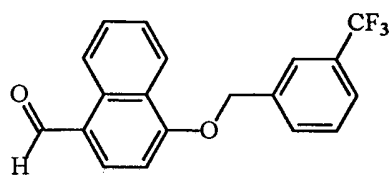
4-propargyloxy-1-naftaldehyd



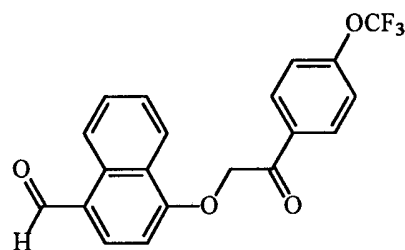
4-(4-trifluormethylbenzyloxy)-1-naftaldehyd



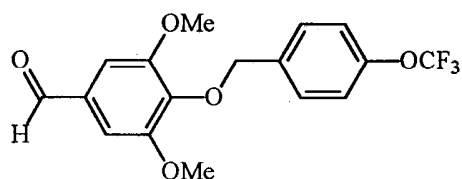
2-[(4-karboxaldehydo)-1-naftyloxy]acetamid, t. tání 174 °C až 175 °C



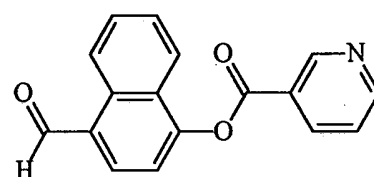
4-(3-trifluormethylbenzyloxy)-
-1-naftaldehyd



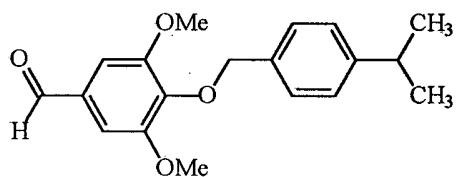
4-(2-(4-trifluoromethoxyfenyl)-
-2-oxoethoxy)-1-naftaldehyd,
t. tání 112 °C až 114 °C



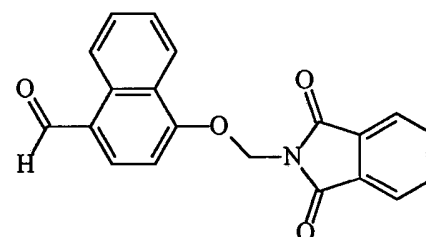
4-(4-trifluormethoxybenzyl-
oxy)-3,5-dimethoxybenzaldehyd



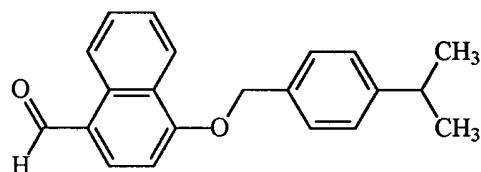
4-formyl-1-naftylester
kyseliny nikotinové, t. tání
142 °C až 143 °C



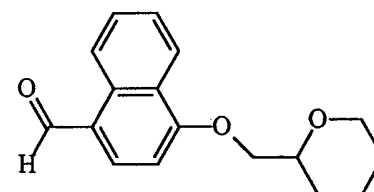
4-(4-isopropylbenzyloxy)-3,5-
dimethoxybenzaldehyd



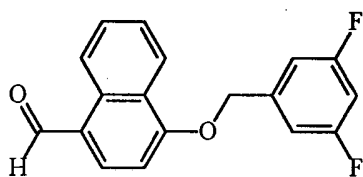
4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoin-
dol-2-ylmethoxy)-1-naftaldehyd
t. tání 191 °C až 192 °C



4-(4-isopropylbenzyloxy)-1-
naftaldehyd



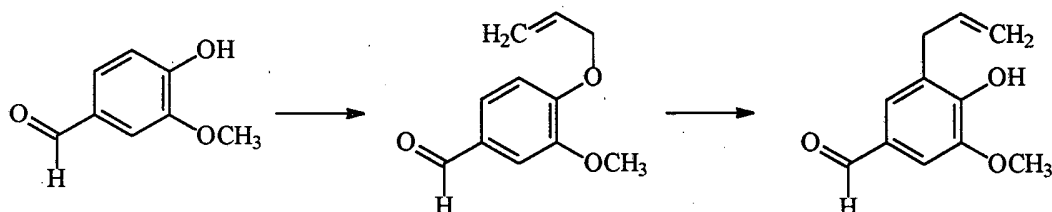
4-(tetrahydro-2-pyranylmetho-
xy)-1-naftaldehyd



4-(3,5-difluorbenzyloxy)-1-naftaldehyd

t. tání 100 °C až 101 °C

Příprava 3-allyl-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu



Do roztoku vanilinu (1,0 g, 6,57 mmolu) v acetonu (30 ml) byl přidán uhličitan draselný (4,50 g, 35,8 mmolu) a allylbromid (0,62 ml, 7,3 mmolu). Reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. TLC prokázala vznik nové skvrny. Draselná sůl byla odfiltrována a filtrát byl odpařen do formy sirupu. Malý vzorek byl vyčištěn preparativní TLC mobilní fází hexan/ethylacetát 7:3.

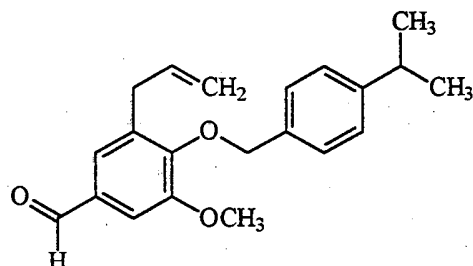
^1H NMR (CDCl_3) δ = 3,94 (s, 3H), 4,67–4,83 (m, 2H), 5,30–5,55 (m, 2H), 6,01–6,21 (m, 1H), 6,98 (d, $J=9$ Hz, 1H), 7,40–7,56 (m, 2H), 9,85 (s, 1H); MS (APCI): 193,6.

Surový sirup byl zahříván v substanci na olejové lázni na 200 °C po dobu 6 hodin. Surový materiál byl rozpuštěn v chloroformu a přefiltrován přes sloupeček silikagelu. Surový produkt (výtěžek 72 % molárních) byl použit přímo do dalšího kroku O-alkylace. Malý vzorek byl vyčištěn preparativní TLC, čímž byl získán čistý 3-allyl-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd.

^1H NMR (CDCl_3) δ = 3,46 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 5,02–5,22 (m, 2H), 5,94–6,11 (m, 1H), 6,30 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 9,80 (s, 1H); MS (APCI): 193,3.

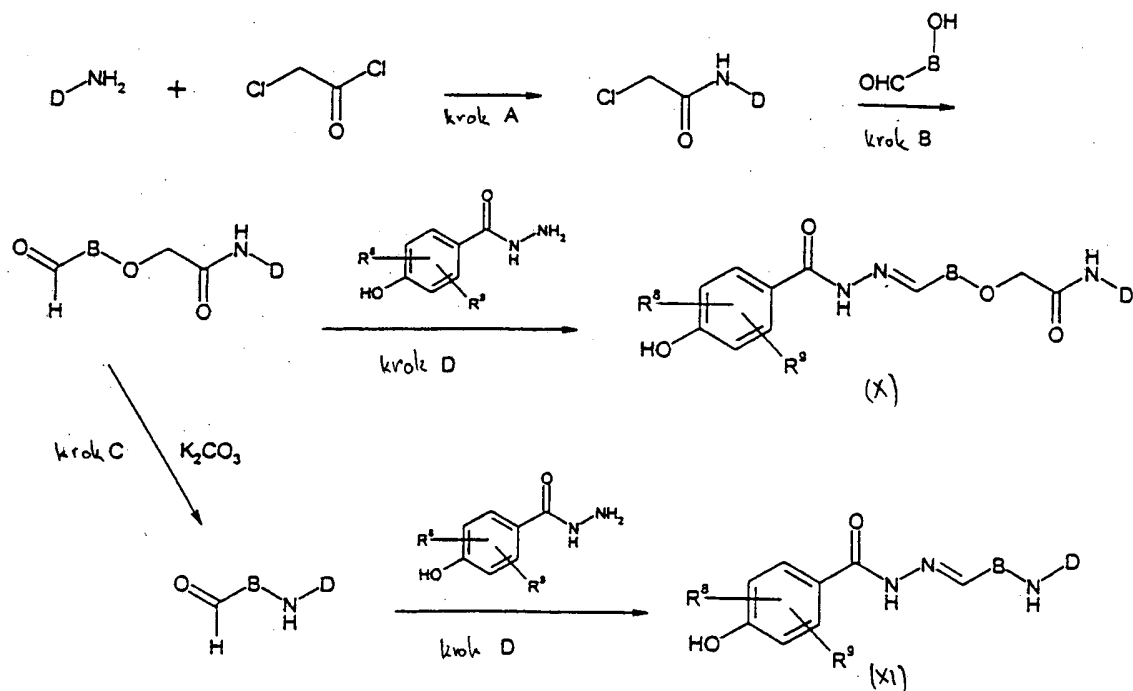
Příprava 3-allyl-4-(4-isopropylbenzyloxy)-5-methoxybenzaldehydu

Surový 3-allyl-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyd byl rozpuštěn v acetonu a přidán k němu 4-isopropylbenzylchlorid v přítomnosti uhličitanu draselného, čímž byl získán požadovaný produkt.



^1H NMR (CDCl_3) δ = 1,26 (d, $J=7$ Hz, 6H), 2,92 (m, 1H), 3,38 (d, $J=7$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,98-5,12 (m, 4H), 5,93-5,75 (m, 1H), 7,20-7,43 (m, 6H), 9,87 (s, 1H).

Obecný postup syntézy sloučenin obecného vzorce (X) a (XI)



V uvedeném schématu odpovídají B, D, R^8 a R^9 definicím uvedeným u sloučeniny obecného vzorce (I).

Krok A:

Do roztoku anilinu (nebo derivátu anilinu) (1 ekvivalent) v THF byl po kapkách přidán chloracetylchlorid

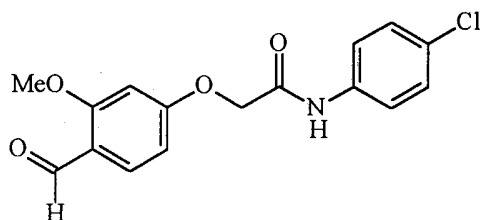
(1,2 ekvivalentu). Po míchání za laboratorní teploty přes noc bylo přidáno 100 ml vody a vzniklá směs byla extrahována ethylacetátem. Organická vrstva byla dvakrát promyta zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, dvakrát vodou, vysušena MgSO_4 a odpařena, čímž byl získán čistý produkt.

Krok B:

Do roztoku chloracetamilidu (nebo jeho derivátu) (1,2 ekvivalentu) a 2-methoxy-4-hydroxybenzaldehydu (nebo jiného aromatického aldehydu substituovaného hydroxylem) (1 ekvivalent) v DMSO byl přidán uhličitán draselný (1,5 ekvivalentu). Po míchání za laboratorní teploty přes noc bylo přidáno 100 ml vody. Vzniklá směs byla extrahována ethylacetátem, organická vrstva byla dvakrát promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, dvakrát vodou a vysušena MgSO_4 . Odpařením za sníženého tlaku byl získán produkt.

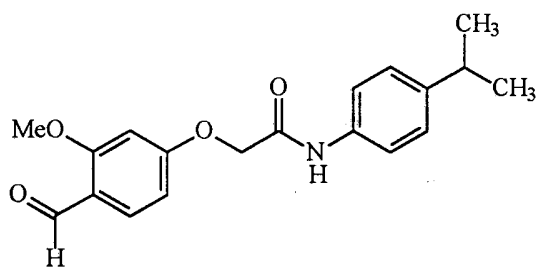
Jako příklady sloučenin, které lze připravit tímto způsobem, byly připraveny následující dva aldehydy:

N-(4-chlorfenyl)-2-(4-formyl-3-methoxyfenoxy)acetamid



^1H NMR (CDCl_3): δ 4,28 (s, 3H), 5,01 (s, 1H), 6,90 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J=8,6$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 7,67 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 7,89 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 8,20 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 10,66 (s, 1H); MS (APCI): 319,9.

N-(4-isopropylfenyl)-2-(4-formyl-3-methoxyfenoxy)acetamid



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,07 (d, $J=6,9$ Hz, 6H), 2,70 (m, $J=6,9$ Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,68 (s, 2H), 6,56 (dd, $J=8,7$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 6,66 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,39 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,55 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,05 (s, 1H); MS (APCI): 328.

Tento typ aldehydů lze spojit s hydrazidy postupem, který je popsán v kroku D, čímž byly získány sloučeniny obecného vzorce (X). Alternativně lze s těmito sloučeninami působením báze provést přesmyk, jak je popsáno dále v kroku C a následně provést spojení s hydrazidem (krok D), čímž se získají sloučeniny obecného vzorce (XI).

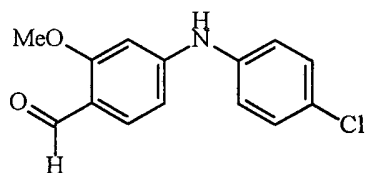
Krok C:

Směs aldehydu (1 ekvivalent) a uhličitanu draselného (1,5 ekvivalentu) v acetonitrilu byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem. Reakce byla sledována TLC (mobilní fáze hexan : ethylacetát = 2 : 1). Když TLC ukázala téměř úplnou konverzi (po 48 hodinách), bylo přidáno 100 ml vody. Vzniklá směs byla extrahována ethylacetátem, organické extrakty byly vysušeny MgSO_4 a odpařeny, čímž byl získán požadovaný produkt, který byl dále čištěn kolonovou chromatografií nebo přímo použit do dalšího kroku.

Jako příklady sloučenin, které lze připravit tímto způsobem, byly připraveny následující dva aldehydy:

4-(4-chlorfenylamin)-2-methoxybenzaldehyd

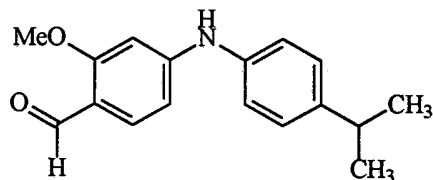
Byl připraven z N-(4-chlorfenyl)-2-(4-formyl-3-methoxy-fenoxy)acetamidu postupem popsaným v kroku C.



^1H NMR (CDCl_3): δ 3,84 (s, 3H), 6,14 (s, 1H), 6,45 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J=8,4$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,33 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 10,22 (s, 1H); MS (APCI): 261,9.

4-(4-isopropylfenylamin)-2-methoxybenzaldehyd:

Byl připraven z N-(4-isopropylfenyl)-2-(4-formyl-3-methoxy-fenoxy)acetamidu postupem popsaným v kroku C.



^1H NMR (CDCl_3): δ 1,26 (d, $J=6,9$ Hz, 6H), 2,88 (m, $J=6,9$ Hz, 1H), 3,84 (s, 3H), 6,50 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J=8,6$ Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,15 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,22 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,69 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 10,18 (s, 1H); MS (APCI): 269.

Krok D:

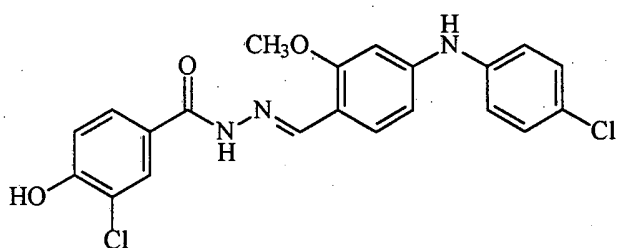
Do výsledné karbonylové sloučeniny byl přidán odpovídající acylhydrazid v rozpouštědle. Rozpouštědlo je jedno z následujících: ethanol, methanol, isopropanol, tert.-butanol, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, chlorbenzen, anizol, benzen, chloroform, dichlormethan, DMSO, kyselina octová, voda nebo slučitelná směs dvou a více z těchto rozpouštědel. Dále se přidává katalyzátor, jako je kyselina octová. Pak se do reakční směsi přidává dehydratační činidlo, jako je triethylorthoformiát. Reakce se provádí za míchání, s výhodou pod inertní atmosférou, jako je N_2 nebo Ar při teplotách 0°C až 140°C , s výhodou 10°C až 80°C . V mnoha případech produkt jednoduše vykrystalizuje po reakci z reakční směsi a jednoduše se odsaje. Pak jej lze krystalizovat, pokud je to nutné, ze stejných rozpouštědel jako byla použita do reakce. Produkt také lze izolovat tak, že se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a pak se provede kolonová chromatografie na silikagelu mobilní fází chloroform/methanol nebo dichlormethan/methanol nebo chloroform/ethylacetát, čímž byla získána sloučenina obecného vzorce (XI).

Následující sloučeniny obecných vzorců (X) a (XI) podle předkládaného vynálezu byly připraveny jako příklady sloučenin, které lze připravit s použitím těchto postupů.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

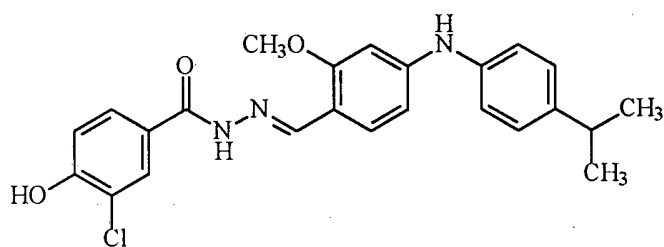
[4-(4-chlorfenylamin)-2-methoxybenzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,81 (s, 3H), 6,72-6,67 (m, 2H), 7,04 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,31 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,77-7,70 (m, 2H), 7,96 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,87 (s, 1H), 11,51 (s, 1H); MS (APCI): 430.

Příklad 2

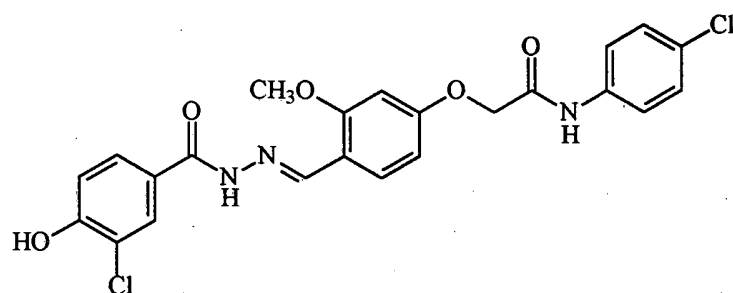
[4-(4-isopropylfenylamin)-2-methoxybenzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,18 (2s, 6H), 2,86 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 6,65 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,11 (d, 2H), 7,19 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,75 (dd, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 11,48 (s, 1H); MS (FAB): 438,16.

Příklad 3

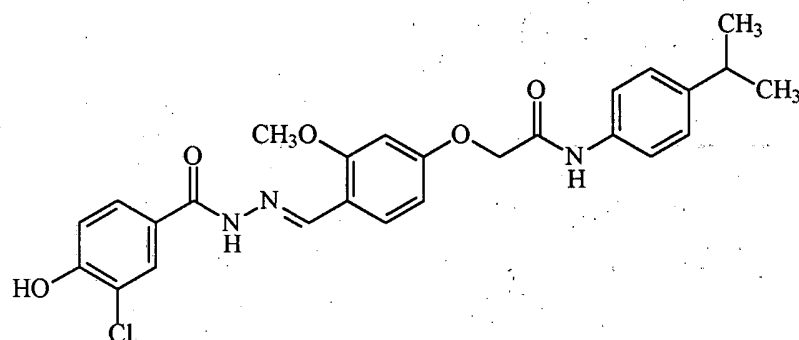
2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxyfenoxy}-N-(4-chlorfenyl)acetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,66 (s, 3H), 4,57 (s, 2H), 6,48 (d, 1H), 6,55 (s, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,48 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,72 (brs, 1H), 11,40 (s, 1H); MS (APCI): 487,8.

Příklad 4

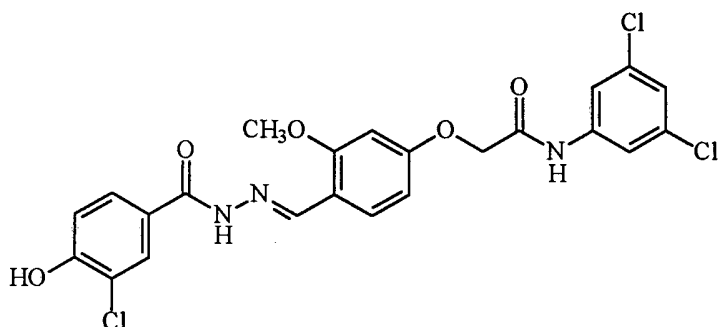
2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxyphenoxy}-N-(4-isopropylfenyl)acetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,17 (2s, 6H), 2,85 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 7,05 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,55 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,03 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 11,62 (s, 1H); MS (FAB): 496,16.

Příklad 5

2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenoxy}-N-(3,5-dichlorfenyl)acetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,06 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,8 (d, 1H), 6,88 (s, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 8,10 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 11,07 (brs, 1H), 11,75 (s, 1H); MS (APCI): 524,8.

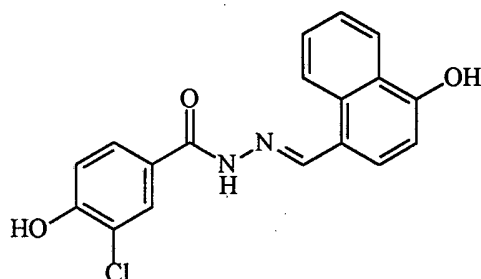
Obecný postup pro syntézu alkylidenhydrazidů obecného vzorce (II) podle předkládaného vynálezu:

Na acylhydrazidy se působilo odpovídající karbonylovou sloučeninou, jako jsou aldehydy nebo ketony, v rozpouštědle. Rozpouštědlo je jedno z následujících: ethanol, methanol, isopropanol, tert.-butanol, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, chlorbenzen, anizol, benzen, chloroform, dichlormethan, DMSO, kyselina octová, voda nebo slučitelná směs dvou nebo více uvedených rozpouštědel. Reakce se provádí tak, že se reakční směs míchá s výhodou pod inertní atmosférou N_2 nebo Ar při teplotách 0 °C až 140 °C, s výhodou 10 °C až 80 °C. V mnoha případech, když je reakce u konce, produkt jednoduše vykrytalizuje a odfiltruje se. Pak jej lze dále krystalizovat, pokud je to nutné, z některého z rozpouštědel, které lze použít pro vlastní reakci. Produkt lze také získat odpařením reakční směsi za sníženého tlaku a kolonovou chromatografií na silikagelu mobilní fází, jako je chloroform/methanol nebo dichlormethan/methanol nebo chloroform/ethylacetát. Produkt se získá odpařením příslušných frakcí za sníženého tlaku. Konkrétní příklady ilustrující

přípravu sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou následující.

Příklad 6

(4-hydroxy-1-naftylmethylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

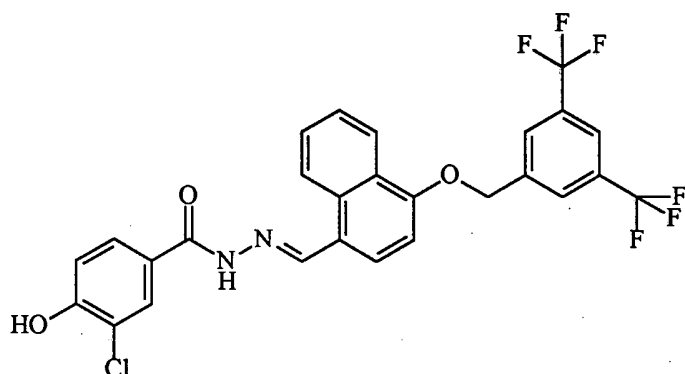


Do roztoku hydrazidu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (200 mg, 1,1 mmolu) v DMSO (2 ml) byl přidán 4-hydroxynaftaldehyd a katalytické množství ledové kyseliny octové (5 kapek). Reakce byla míchána přes noc pod dusíkovou atmosférou a zředěna ethylacetátem. Roztok byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušen MgSO_4 . Organická vrstva byla odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán surový produkt. Produkt byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu mobilní fází $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,89 (d, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,58 (t, 1H), 7,66 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 10,73 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 11,54 (s, 1H); MS (ESI): m/z 341,04 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 7

[4-(3,5-bistrifluormethylbenzyloxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

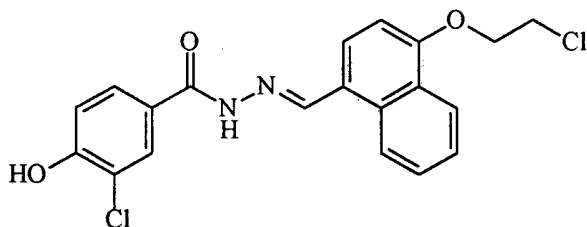


Do roztoku hydrazidu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (200 mg, 1,1 mmolu) v DMSO (2 ml) byl přidán 4-(3,5-bistrifluormethylbenzyloxy)-1-naftaldehyd (440 mg, 1,1 mmolu) a katalytické množství ledové kyseliny octové (5 kapek). Reakce byla míchána přes noc pod dusíkovou atmosférou a zředěna ethylacetátem. Roztok byl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušen MgSO_4 . Organická vrstva byla odpařena za sníženého tlaku, čímž byl získán surový produkt. Produkt byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu mobilní fází $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 3,77 (s, 6H), 4,91 (s, 2H), 6,95 (s, 2H), 6,99 (d, 1H), 7,30 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,68 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,90 (brs, 1H), 11,69 (s, 1H); MS (ESI): m/z 525,37 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Příklad 8

[4-(2-chlorethoxy)-1-naftylmetylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Roztok 1-(4-chlorethoxy)naftaldehydu (2,35 g, 10 mmolů), hydrazidu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (1,87 g, 10 mmolů), ledové kyseliny octové (0,2 ml) a dimethylsulfoxidu

(DMSO) (15 ml) byl míchán přes noc za paboratorní teploty. Pak byl přidán ethylacetát (100 ml). Roztok byl extrahován vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného, čímž bylo vyvoláno srážení. Produkt (3,1 g, výtěžek 77 % molárních) byl získán odfiltrováním. Produkt byl pak čištěn krystalizací z ethylacetátu.

MS (CI): 235. ^1H NMR (DMSO- d_6): δ 11,5 (s, 1H), 10,7 (s, 1H), 8,7 (brs, 2H), 8,1 (m, 1H), 7,8 (s, 1H), 7,6-7,3 (m, 2H), 7,0 (m, 2H), 4,3 (t, 2H), 3,7 (t, 2H).

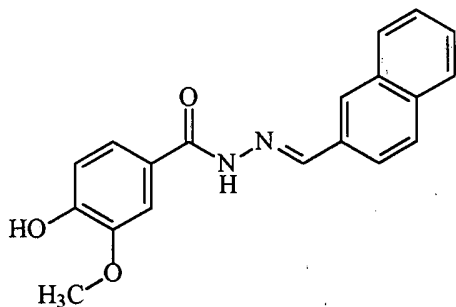
Stejným způsobem byly syntetizovány následující sloučeniny podle předkládaného vynálezu s tím, že byl použit následující obecný postup:

Do roztoku 1 mmolu hydrazidu arylkarboxylové kyseliny ve 2 ml bezvodého DMSO byl přidán 1 mmolu karbonylové sloučeniny (aldehydu nebo ketonu) a následně katalytické množství ledové kyseliny octové. Reakční směs byla míchána přes noc pod dusíkovou atmosférou a zředěna ethylacetátem. Organická vrstva byla promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušena MgSO_4 . Po odpaření částečném odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se alkylenhydrazidy obvykle vysráží. Alkylenhydrazidy se dále čistí krystalizací z ethanolu nebo ethylacetátu nebo chromatografují mobilní fází $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

Příklad 9

(2-naftylmetylen)hydrazid
kyseliny

4-hydroxy-3-methoxybenzoové

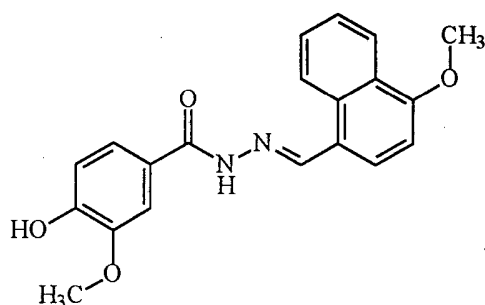


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,66 (s, 3H), 6,67 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,32-7,47 (m, 5H), 7,74 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,79 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 8,60 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 9,11 (s, 1H), 11,80 (s, 1H).

APCI m/z : 321.

Příklad 10

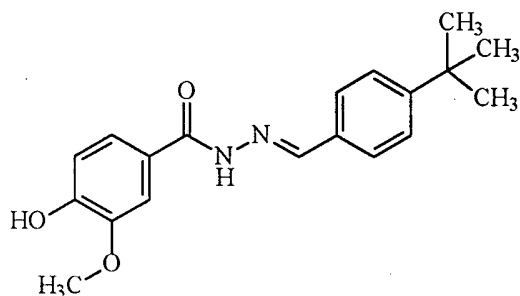
(4-methoxy-1-naftylmetylen)hydrazid 4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



^1H NMR (CDCl_3): δ 4,80 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,00 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 7,39 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,58 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,95 (s, 1H). MS (APCI): 351.

Příklad 11

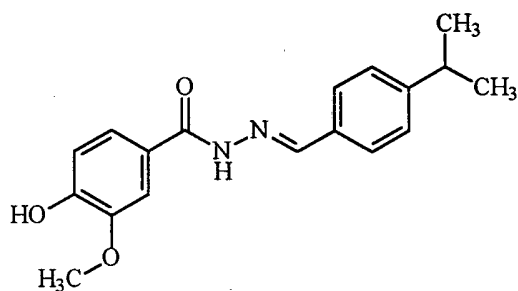
(4-tert.-butylbenzyliden)hydrazid 4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



^1H NMR (CDCl_3): δ 1,30 (s, 9H), 3,91 (s, 3H), 6,16 (s, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,23-7,78 (m, 6H), 8,28 (s, 1H), 9,58 (s, 1H). MS (APCI): 327.

Příklad 12

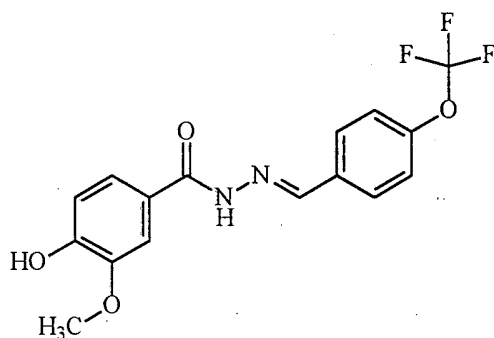
(4-isopropylbenzyliden)hydrazid 4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



^1H NMR (CDCl_3): δ 1,29 (d, 6H), 2,94 (q, 1H), 3,98 (s, 3H), 6,13 (s, 1H), 6,97 (d, 1H), 7,20–7,80 (m, 6H), 8,29 (s, 1H), 9,38 (s, 1H). MS (APCI): 313.

Příklad 13

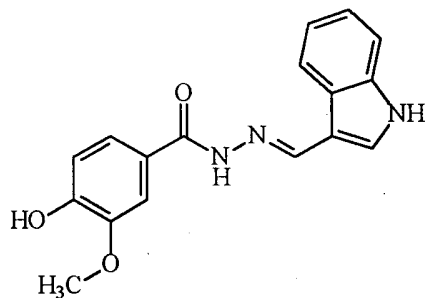
(4-trifluormethoxybenzyliden)hydrazid 4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4,01 (s, 3H), 7,04 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,60–7,65 (m, 4H), 8,01 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 8,63 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 11,89 (s, 1H). MS (APCI): 355, 313, 222, 205.

Příklad 14

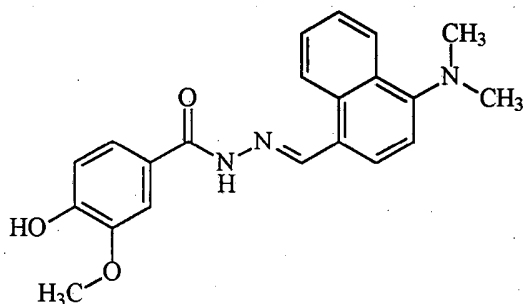
(1H-indol-3-ylmetylen)hydrazid 4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,79 (s, 3H), 6,80 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,38 (m, 3H), 7,73 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,53 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 9,58 (s, 1H), 11,23 (s, 1H), 11,49 (s, 1H). MS (APCI): 310.

Příklad 15

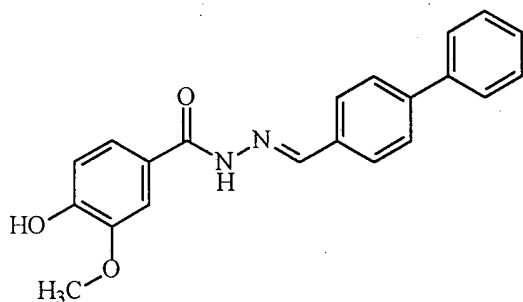
(4-dimethylamin-1-naftylmethylen)hydrazid 4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,05 (s, 6H), 4,03 (s, 3H), 7,06 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,63-7,80 (m, 4H), 7,97 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 9,10 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 9,15 (s, 1H), 9,90 (s, 1H), 11,73 (s, 1H). MS (APCI): 364.

Příklad 16

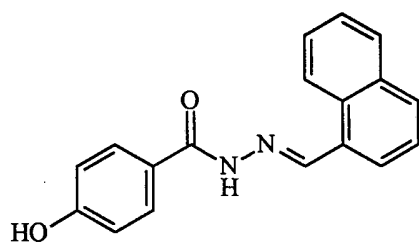
(4-fenylbenzyliden)hydrazid 4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,02 (s, 3H), 7,04 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,63-7,68 (m, 5H), 7,88-7,96 (m, 6H), 8,64 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 11,83 (s, 1H). MS (APCI): 347.

Příklad 17

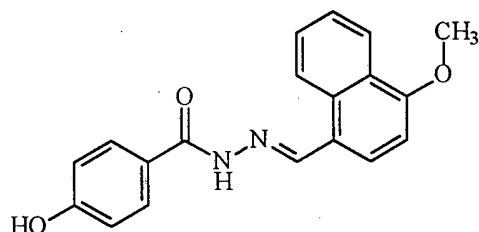
(1-naftylmethylen)hydrazid 4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,82 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,48-7,68 (m, 3H), 7,72-7,88 (m, 3H), 7,95 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 8,80 (d, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). MS (APCI): 291.

Příklad 18

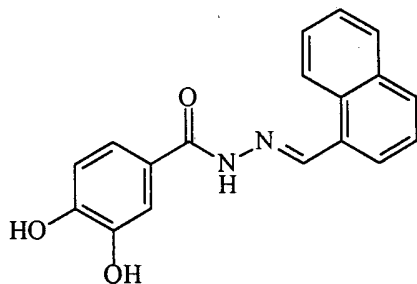
(4-methoxy-1-naftylmetylen)hydrazid . 4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,97 (s, 3H), 6,82 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,04 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J=7,3$ Hz, 7,7 Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=6,8$ Hz, 7,7 Hz, 1H), 7,77 (d, $J=8,5$ Hz, 3H), 8,19 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,89 (m, 2H), 10,06 (s, 1H). MS (APCI): 321.

Příklad 19

(1-naftylmetylen)hydrazid 3,4-dihydroxybenzoové kyseliny

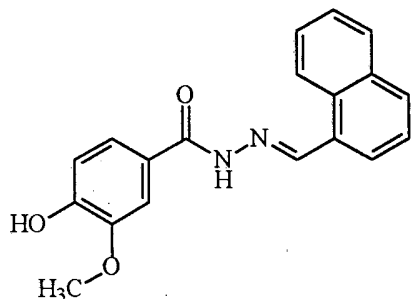


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,64 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,36-7,42 (m, 3H), 7,68 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 8,65 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 11,45 (s, 1H). MS (APCI): 307.

Příklad 20

(1-naftylmetylen)hydrazid
kyseliny

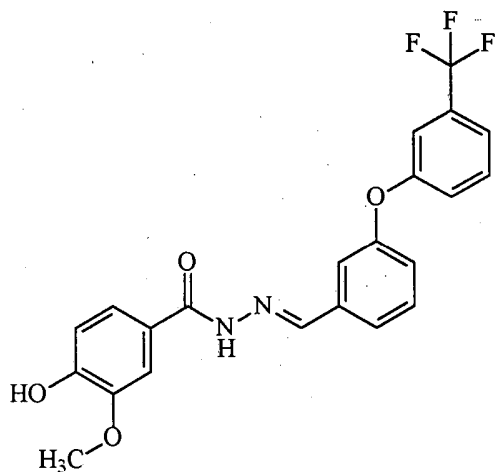
4-hydroxy-3-methoxybenzoové



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,94 (s, 3H), 6,74 (d, 1H), 7,37-7,52 (m, 6H), 7,77 (d, 1H), 7,89 (d, 2H), 8,67 (d, 1H), 9,93 (s, 1H), 10,90 (s, 1H). MS (APCI): 321.

Příklad 21

[3-(3-trifluormethylfenoxy)benzyliden]hydrazid
4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny

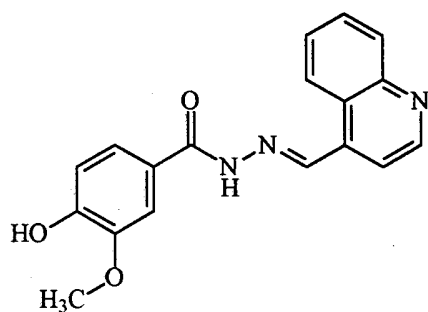


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,83 (s, 3H), 6,85 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 7,36 (m, 5H), 7,44 (m, 3H), 7,61 (t, 1H), 8,43 (s, 1H), 11,75 (s, 1H), 11,69 (s, 1H). MS (APCI): 431.

Příklad 22

(4-chinolinylmetylen)hydrazid
kyseliny

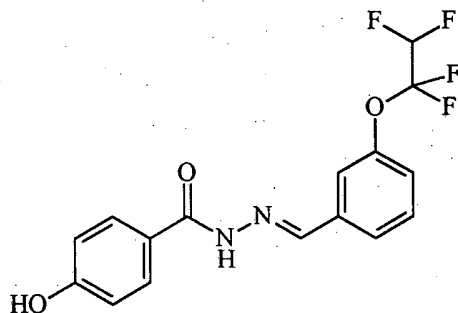
4-hydroxy-3-methoxybenzoové



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,58 (s, 3H), 6,52 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,28 (d, $J=7,8$ Hz, 2H), 7,47 (dd, $J=J'=8,1$ Hz, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,86 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,73 (d, $J=4,5$ Hz, 1H), 8,94 (s, 1H). MS (APCI): 322.

Příklad 23

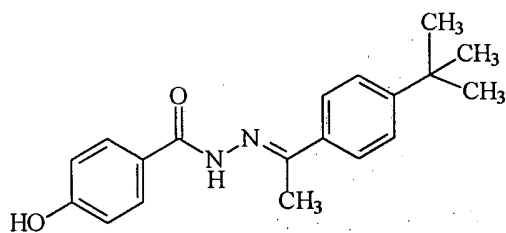
[3-(1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)benzyliden]hydrazid 4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,49-6,78 (m, 3H), 7,10 (d, 1H), 7,32 (t, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,57 (d, 2H), 8,23 (s, 1H), 10,01 (s, 1H), 11,59 (s, 1H). MS (APCI): 357.

Příklad 24

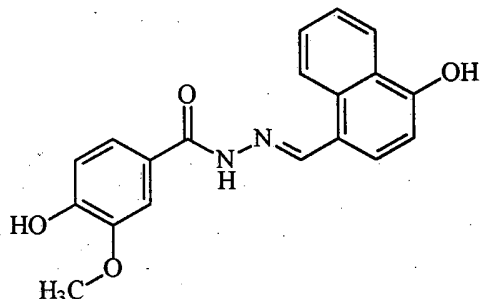
[3-(4-tert.-butylfenyl)but-2-enyliden]hydrazid 4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,15 (s, 9H), 1,99 (s, 3H), 6,64 (s, 1H), 6,17 (d, 2H), 7,29 (s, 4H), 7,64 (d, 2H), 8,06 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 11,36 (s, 1H). MS (APCI): 337.

Příklad 25

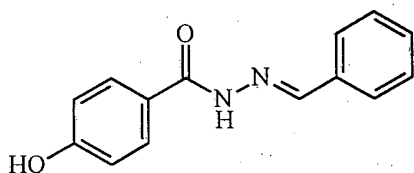
(4-hydroxy-1-naftylmethylen)hydrazid 4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,90 (s, 3H), 6,89 (d, 1H), 6,99 (d, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,45-7,80 (m, 5H), 8,22 (d, 1H), 8,90 (s, 2H), 9,62 (s, 1H), 10,68 (s, 1H). MS (APCI): 337.

Příklad 26

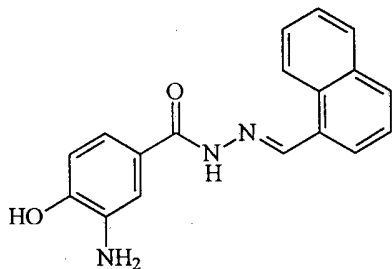
(Benzyliden)hydrazid 4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,86 (d, 2H), 7,41-7,52 (m, 3H), 7,72 (m, 2H), 7,82 (d, 2H), 8,41 (s, 1H), 10,14 (s, 1H). MS (APCI): 241.

Příklad 27

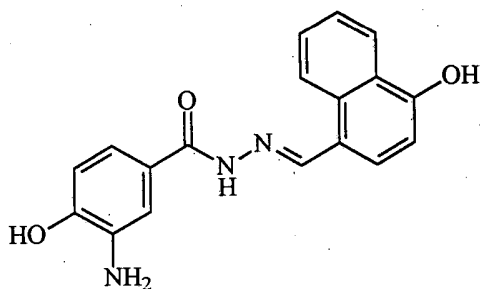
(1-naftylmethylen)hydrazid 3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,71 (brs, 2H), 6,68 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J=2,0$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 7,17 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,51-7,62 (m, 3H), 7,84 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 8,75 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 11,54 (s, 1H). MS (APCI): 306.

Příklad 28

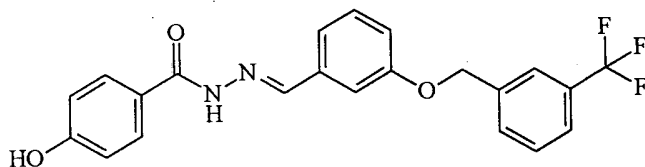
(4-hydroxy-1-naftylmetylen)hydrazid 3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,68 (brs, 2H), 6,67 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,43-7,65 (m, 3H), 8,16 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,83 (m, 2H), 10,71 (s, 1H), 11,34 (s, 1H). MS (APCI): 322.

Příklad 29

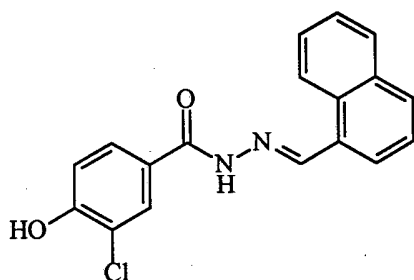
[3-(3-trifluormethylbenzyloxy)benzyliden]hydrazid 4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,28 (s, 2H), 6,88 (d, 2H), 7,12 (m, 3H), 7,24-7,50 (m, 3H), 7,55-7,92 (m, 6H), 8,41 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 10,86 (s, 1H). MS (APCI): 415.

Příklad 30

(1-naftylmetylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

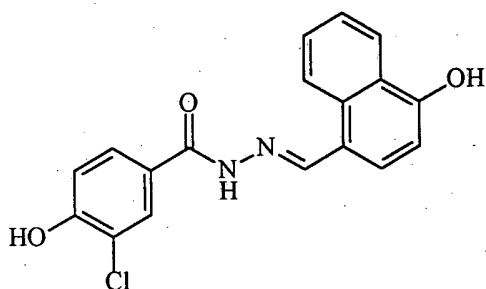


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,03 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,52-7,62 (m, 3H), 7,74 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,96 (m, 3H), 8,79 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 9,01 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 11,76 (s, 1H). MS (APCI): 325.

Příklad 31

(4-hydroxy-1-naftylmethylen)hydrazid
benzoové kyseliny

3-chlor-4-hydroxy-

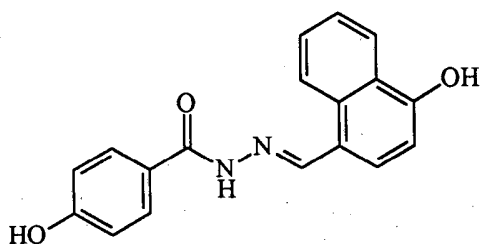


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,90 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=J'=7,8$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=7,1$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,17 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,88 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 10,73 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 11,54 (s, 1H). MS (APCI): 343, 341.

Příklad 32

(4-hydroxy-1-naftylmethylen)hydrazid
kyseliny

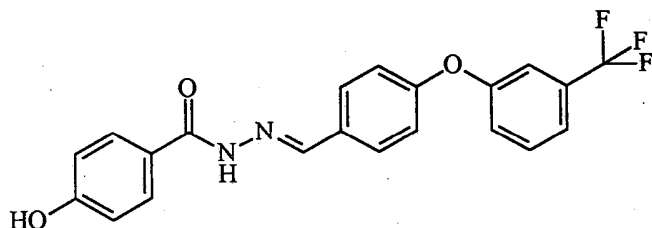
4-hydroxybenzoové



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,88 (d,2H), 6,98 (d,1H), 7,55 (dd,1H), 7,64 (dd,1H), 7,71 (d,1H), 7,82 (d,2H), 8,22 (d,1H), 8,94 (m,2H), 10,11 (s,1H), 10,77 (s,1H). MS (APCI): 307.

Příklad 33

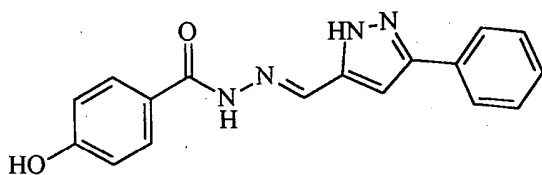
[4-(3-trifluormethylfenoxy)benzyliden]hydrazid 4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,81 (d,2H), 6,98 (d,1H), 7,13 (dd,1H), 7,30-7,48 (m,3H), 7,48-7,60 (m,3H), 7,68 (dd,1H), 7,81 (d,2H), 8,41 (s,1H). MS (APCI): 401.

Příklad 34

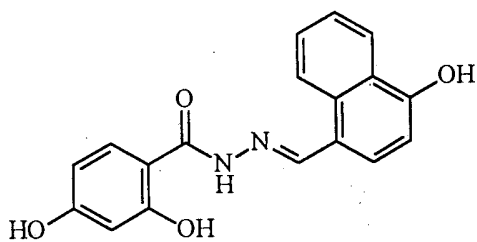
(5-fenyl-3-pyrazolylmetylen)hydrazid 4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,81 (d,2H), 7,40-7,62 (m,5H), 7,78 (d,2H), 8,09 (s,1H), 8,50 (s,1H). MS (APCI): 307.

Příklad 35

(4-hydroxy-1-naftylmetylen)hydrazid 2,4-dihydroxybenzoové kyseliny



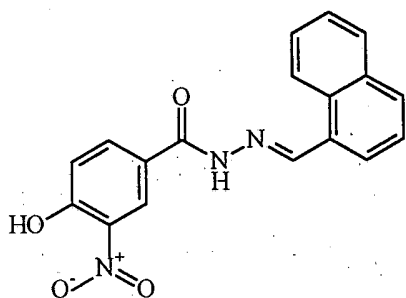
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,35 (s,1H), 6,39 (d,1H), 6,99 (d,1H), 7,51 (dd,1H), 7,65 (dd,1H), 7,73 (d,1H), 7,82 (d,1H), 8,26

(d,1H), 8,88 (s,1H), 8,98 (d,1H), 10,0-11,0 (m,4H). MS (APCI): 323.

Příklad 36

(1-naftylmethylen)hydrazid
kyseliny

4-hydroxy-3-nitrobenzoové

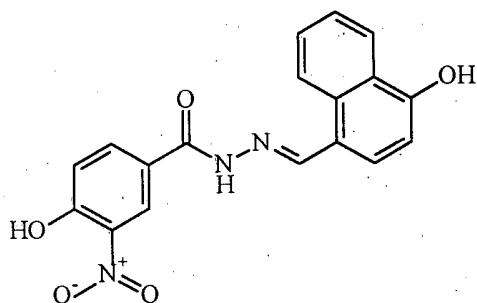


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,15 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 7,37-7,48 (m, 4H), 7,70 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,78-7,82 (m, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,43 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H).

Příklad 37

(4-hydroxy-1-naftylmethylen)hydrazid
benzoové kyseliny

4-hydroxy-3-nitro-

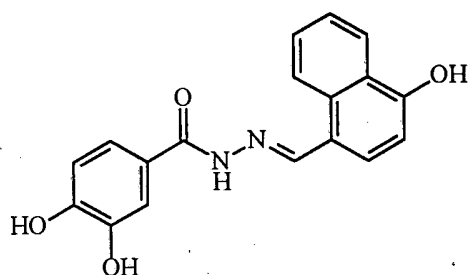


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,24 (d, $J=9,3$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,37-7,52 (m, 3H), 7,57 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 11,17 (m, 1H).

Příklad 38

(4-hydroxy-1-naftylmethylen)hydrazid
kyseliny

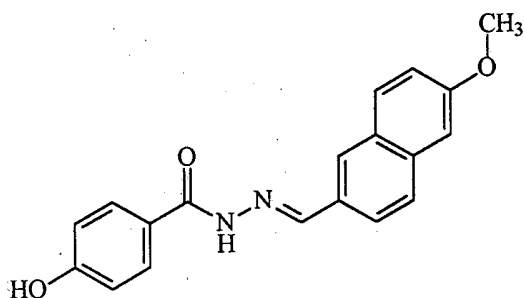
3,4-dihydroxybenzoové



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,86 (d, 1H), 6,98 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,56 (dd, 1H), 7,63 (dd, 1H), 7,71 (d, 1H), 8,24 (d, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,92 (m, 2H), 9,26 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 10,57 (s, 1H). MS (APCI): 323.

Příklad 39

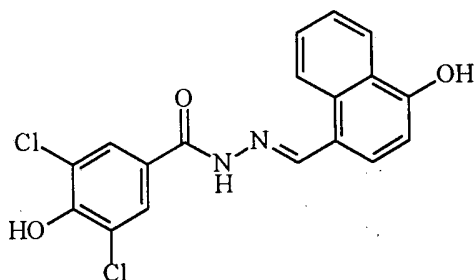
(6-methoxy-2-naftylmethylen)hydrazid 4-hydroxybenzoové
kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,89 (s, 3H), 6,86 (d, $J=8,6$ Hz, 2H), 7,22 (dd, $J=2,3$ Hz, 8,9 Hz, 1H), 7,37 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,80-7,93 (m, 6H), 8,04 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 11,67 (s, 1H). MS (APCI): 321.

Příklad 40

(4-hydroxy-1-naftylmethylen)hydrazid 3,5-dichlor-4-hydroxy-
benzoové kyseliny

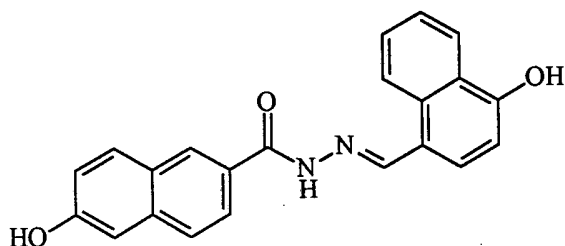


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,98 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 7,78 (d, 1H), 8,02 (s, 2H), 8,27 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,96

(d,1H), 10,81 (s,1H), 10,98 (s,1H), 11,67 (s,1H). MS (APCI): 375, 377.

Příklad 41

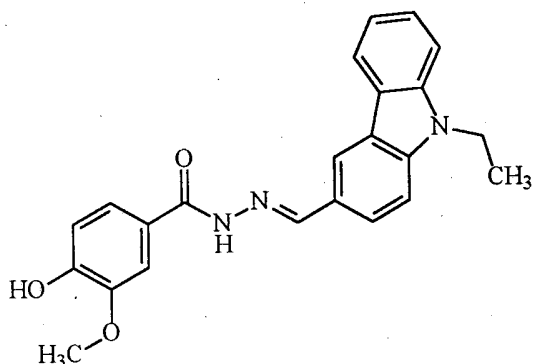
(4-hydroxy-1-naftylmetylen)hydrazid 6-hydroxy-2-naftoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,04 (d,2H), 6,33 (m,1H), 6,62 (dd,2H), 6,79 (dd,2H), 7,06 (d,2H), 7,44 (d,2H), 8,27 (d,2H), 8,39 (s,2H).

Příklad 42

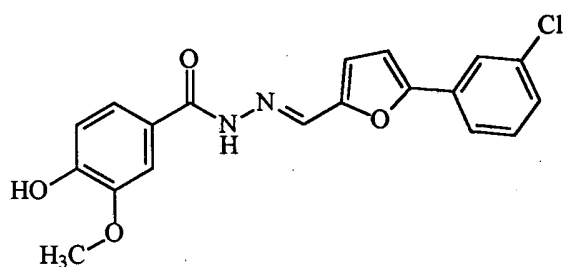
(9-ethyl-9H-3-karbazolylmetylen)hydrazid 4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,34 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 3,88 (s,3H), 4,47 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 6,90 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,25 (t, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,47-7,54 (m,3H), 7,64 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,69 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,24 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,45 (s,1H), 8,62 (s,1H), 9,62 (s,1H), 11,51 (s,1H). MS (APCI): 388.

Příklad 43

[5-(3-chlorfenyl)-2-furanylmetylen]hydrazid 4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny

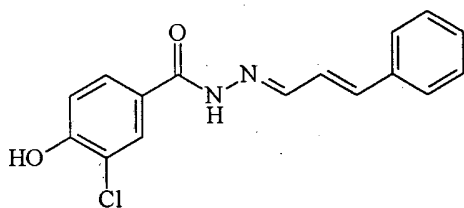


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,93 (s, 3H), 6,97 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=3,5$ Hz, 1H), 7,48-7,63 (m, 4H), 7,84 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 11,75 (s, 1H). MS (APCI): 371.

Příklad 44

(3-fenylallylinden)hydrazid
kyseliny

3-chlor-4-hydroxybenzoové

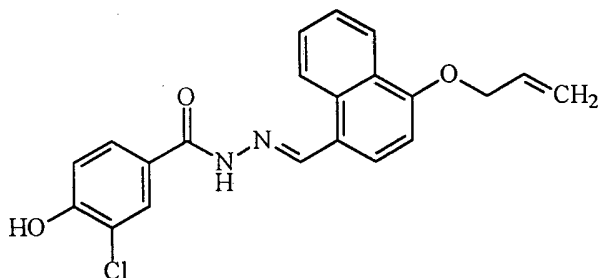


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,00 (m, 3H), 7,22-7,40 (m, 3H), 7,57 (d, 2H), 7,69 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 11,0 (s, 1H), 12,0 (s, 1H). MS (APCI): 301.

Příklad 45

(4-allyloxy-1-naftylmetylen)hydrazid
benzoové kyseliny

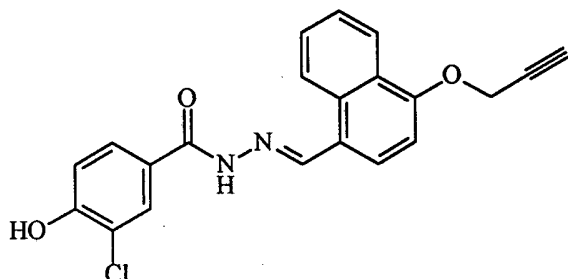
3-chlor-4-hydroxy-



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,68 (m, 2H), 5,21 (d, 1H), 5,38 (d, 1H), 5,90-6,10 (m, 1H), 6,86 (dd, 2H), 7,42 (dd, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,67 (dd, 2H), 7,86 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 10,9 (s, 1H), 12,0 (s, 1H). MS (APCI): 381.

Příklad 46

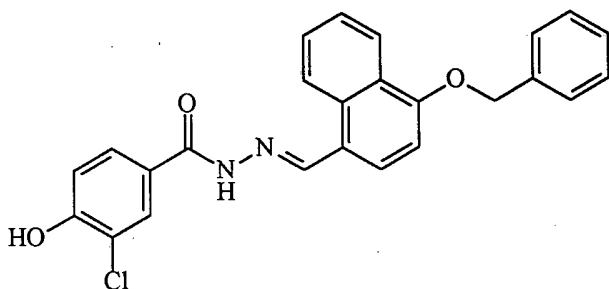
(4-ethynylmethoxy-1-naftylmethylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO-d_6): δ 3,60 (s,1H), 5,06 (s,2H), 6,99 (d,1H), 7,12 (d,1H), 7,55 (t,1H), 7,66 (t,1H), 7,73 (t,1H), 7,93 (s,1H), 8,02 (d,1H), 8,16 (t,1H), 8,86 (d,1H), 9,27 (d,1H), 10,90 (s,1H), 11,62 (s,1H). MS (APCI): 378.

Příklad 47

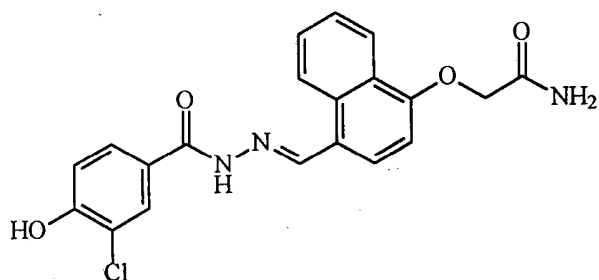
(4-benzyloxy-1-naftylmethylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO-d_6): δ 5,40 (s,2H), 7,08 (d,1H), 7,08 (s,1H), 7,39 (d,1H), 7,43 (m,3H), 7,70 (m,5H), 8,00 (s,1H), 8,01 (d,1H), 8,33 (t,1H), 8,94 (d,1H), 9,35 (d,1H), 10,98 (s,1H), 11,69 (s,1H). MS (APCI): 431, 433.

Příklad 48

2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftyl-oxy}acetamid

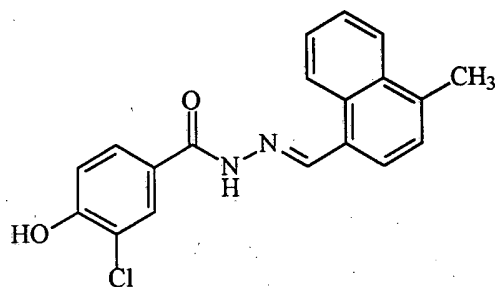


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,68 (d,2H), 6,94 (d,1H), 6,98 (dd,1H), 7,40–7,86 (m,5H), 8,00 (m,1H), 8,48 (dd,1H), 8,93 (m,1H), 9,38 (m,1H). MS (APCI): 398.

Příklad 49

(4-methyl-1-naftylmethylen)hydrazid
benzoové kyseliny

3-chlor-4-hydroxy-

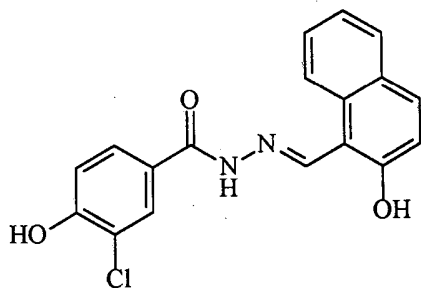


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,70 (s,3H), 7,10 (d,1H), 7,49 (d,1H), 7,67 (m,2H), 7,81 (m,2H), 8,00 (s,1H), 8,11 (d,1H), 8,88 (d,1H), 9,07 (s,1H), 11,0 (s,1H). MS (APCI): 339.

Příklad 50

(2-hydroxy-1-naftylmethylen)hydrazid
benzoové kyseliny

3-chlor-4-hydroxy-

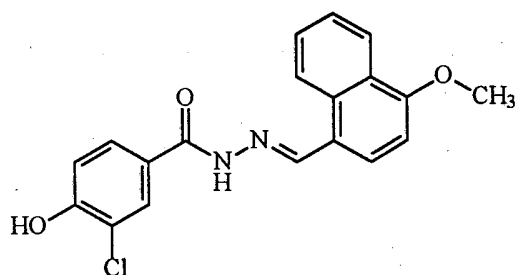


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,98 (d,1H), 7,98 (d,1H), 7,29 (dd,1H), 7,48 (dd,1H), 7,69 (d,1H), 7,78 (dd,2H), 7,90 (s,1H), 8,06 (d,1H), 9,32 (s,1H), 11,00 (s,1H). MS (APCI): 341.

Příklad 51

(4-methoxy-1-naftylmethylen)hydrazid
benzoové kyseliny

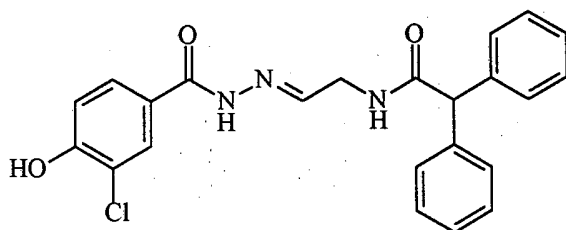
3-chlor-4-hydroxy-



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,05 (s, 3H), 7,06 (m, 2H), 7,59 (dd, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,99 (d, 1H), 11,00 (s, 1H). MS (APCI): 341, 339.

Příklad 52

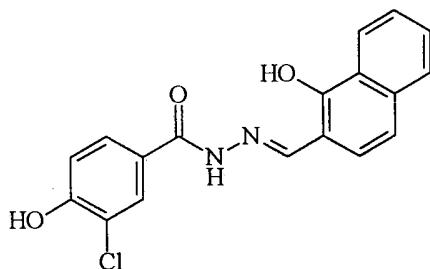
N-{2-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazono]ethyl}-2,2-difenylacetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,85 (t, 2H), 4,93 (s, 2H), 7,16-7,25 (m, 10H), 7,26 (m, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,82 (s, 1H), 8,69 (t, 1H), 10,85 (s, 1H), 11,39 (s, 1H). MS (APCI): 422.

Příklad 53

(1-hydroxy-2-naftylmetylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

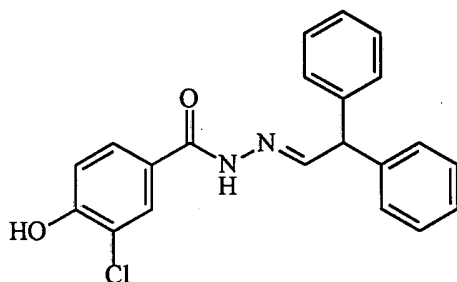


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,99 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,37-7,56 (m, 4H), 7,68 (dd, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,90 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 8,58 (s, 1H), 11,00 (s, 1H). MS (APCI): 341.

Příklad 54

(2,2-difenylethyliden)hydrazid
kyseliny

3-chlor-4-hydroxybenzoové

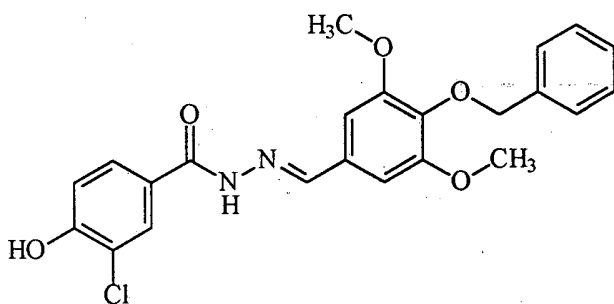


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,94 (d,1H), 6,98 (d,1H), 7,11-7,22 (m,5H), 7,22-7,34 (m,4H), 7,68 (d,1H), 7,82 (s,1H), 8,19 (d,1H), 11,00 (s,1H). MS (APCI): 365, 367.

Příklad 55

(4-benzyloxy-3,5-dimethoxybenzyliden)hydrazid
-hydroxybenzoové kyseliny

3-chlor-4-

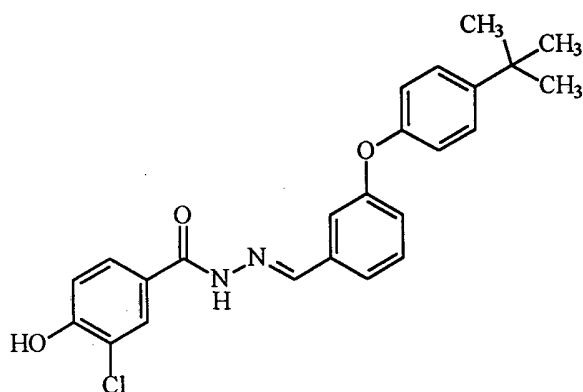


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,86 (s,6H), 4,98 (s,2H), 7,03 (s,2H), 7,09 (d,1H), 7,25-7,33 (m,3H), 7,48 (m,2H), 7,89 (dd,1H), 7,99 (s,1H), 8,32 (s,1H), 11,00 (s,1H). MS (APCI): 441.

Příklad 56

[3-(4-tert.-butylfenoxy)benzyliden]hydrazid
-hydroxybenzoové kyseliny

3-chlor-4-

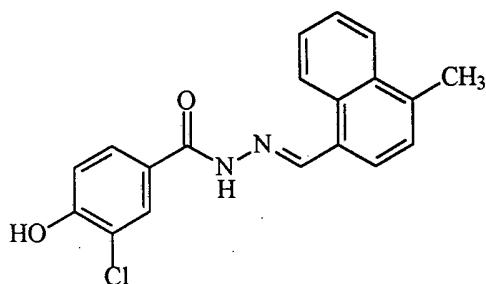


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,05 (s, 9H), 6,90 (m, 3H), 7,09 (d, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,69 (m, 2H), 7,88 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 11,55 (s, 1H). MS (APCI): 423.

Příklad 57

(4-methyl-1-naftylmetylen)hydrazid
benzoové kyseliny

3-chlor-4-hydroxy-

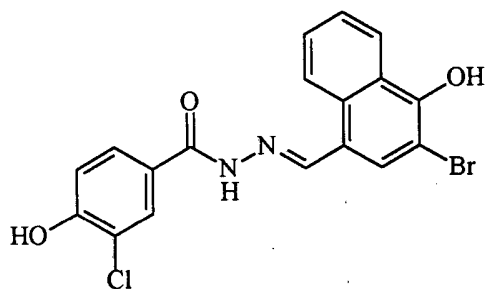


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,64 (s, 3H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,58 (m, 1H), 7,78 (m, 2H), 7,95 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,06 (dd, $J=2,0$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 8,82 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 9,07 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 11,71 (s, 1H). MS (APCI): 337, 339.

Příklad 58

(3-brom-4-hydroxy-1-naftylmetylen)hydrazid
hydroxybenzoové kyseliny

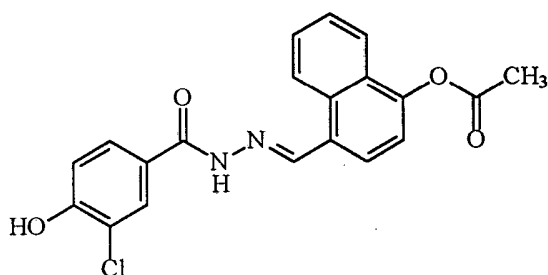
3-chlor-4-



^1H NMR (CDCl_3): δ 7,02 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,51-7,62 (m, 4H), 7,80 (dd, $J=2,0$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 8,00 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,59 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,91 (s, 1H). MS (APCI): 421, 423.

Příklad 59

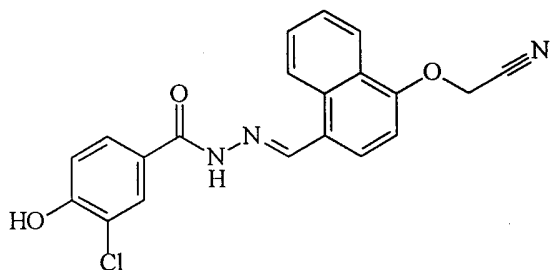
4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftylester kyseliny octové



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,63 (s, 3H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,60 (dd, $J=7,0$ Hz, 7,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, $J=7,0$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,75 (dd, $J=1,4$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,89 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,97 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 8,85 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 11,0 (s, 1H), 11,78 (s, 1H). MS (APCI): 383.

Příklad 60

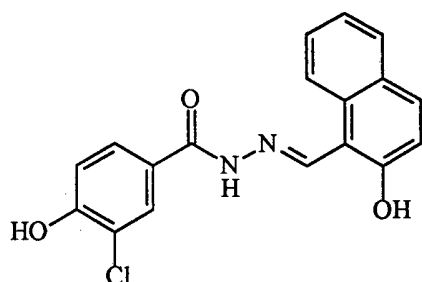
(4-kyanomethylen-1-naftylmethylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5,40 (s, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,21 (d, 1H), 7,58-7,80 (m, 3H), 7,82 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,18 (d, 1H), 8,90 (s, 2H), 9,28 (s, 1H), 11,62 (s, 1H). MS (APCI): 380, 382.

Příklad 61

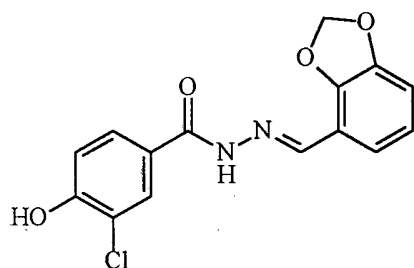
(2-hydroxy-1-naftylmethylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,18 (d,1H), 7,30 (d,1H), 7,50 (dd,1H), 7,68 (dd,1H), 7,88 (d,1H), 7,95 (m,2H), 8,08 (s,1H), 8,29 (d,1H), 9,51 (s,1H), 11,12 (s,1H), 12,12 (s,1H). MS (APCI): 341, 343.

Příklad 62

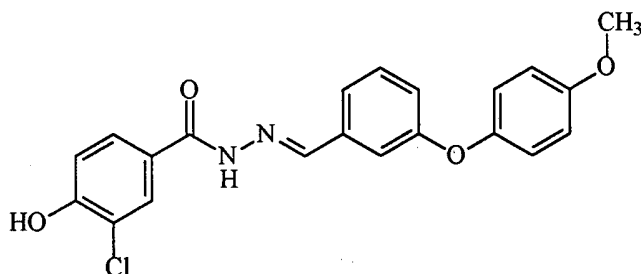
(2,3-methylenedioxybenzyliden)hydrazid 3-chlor-4-hydroxy-benzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,06 (s,2H), 6,86 (dd,1H), 6,90 (dd,1H), 7,01 (d,1H), 7,25 (d,1H), 7,71 (dd,1H), 7,92 (s,1H), 8,49 (s,1H), 10,93 (s,1H), 11,70 (s,1H). MS (APCI): 319, 321.

Příklad 63

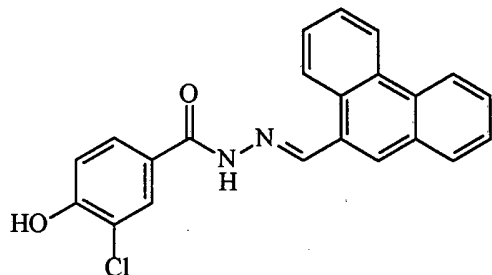
[3-(4-methoxyphenoxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxy-benzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,98 (s,3H), 7,38 (m,6H), 7,48 (s,1H), 7,72 (m,2H), 7,97 (d,1H), 8,19 (s,1H), 8,64 (s,1H), 11,93 (s,1H). MS (APCI): 397, 399.

Příklad 64

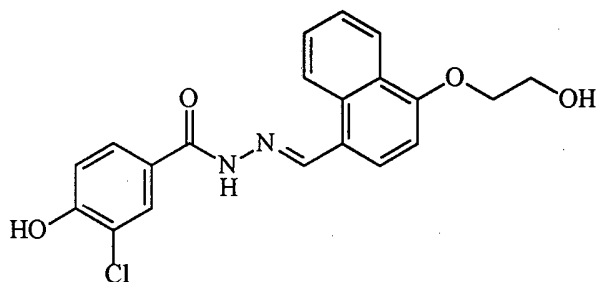
(9-fenantrenylmethylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,02 (d, 1H), 7,52-7,83 (m, 5H), 7,99 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,82 (d, 1H), 8,89 (dd, 1H), 8,96 (dd, 1H), 9,06 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 11,82 (s, 1H). MS (APCI): 375, 377.

Příklad 65

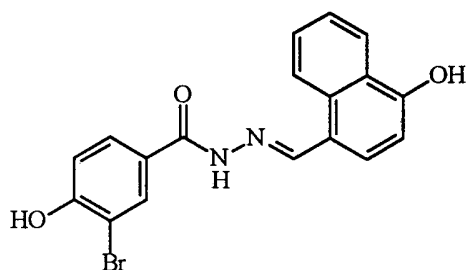
[4-(2-hydroxyethoxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-
-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,81 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 4,16 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 6,46 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,51-7,61 (m, 3H), 7,72 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 11,38 (s, 1H). MS (APCI): 385, 387.

Příklad 66

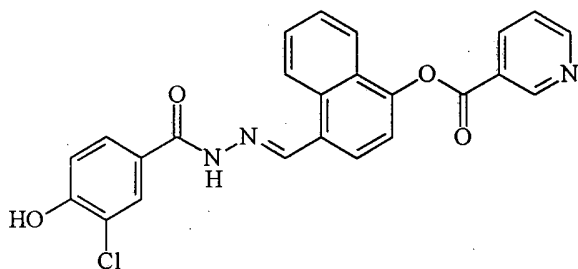
(4-hydroxy-1-naftylmethylen)hydrazid 3-brom-4-hydroxy-
benzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,90 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J=J'=8,0$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=J''=8,0$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J=2,0$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 8,08 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,17 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,88 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 10,73 (s, 1H), 11,53 (s, 1H). MS (APCI): 385, 387.

Příklad 67

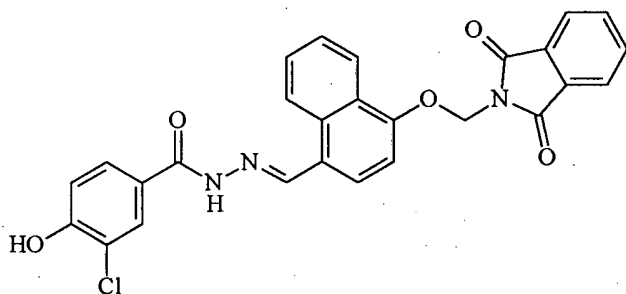
4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftylester
nikotinové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,04 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,58 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,64-7,69 (m, 4H), 7,74-8,02 (m, 3H), 8,56 (dd, $J=2,0$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 8,91 (m, 2H), 9,05 (s, 1H), 8,35 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 10,96 (s, 1H), 11,84 (s, 1H). MS (APCI): 446, 448.

Příklad 68

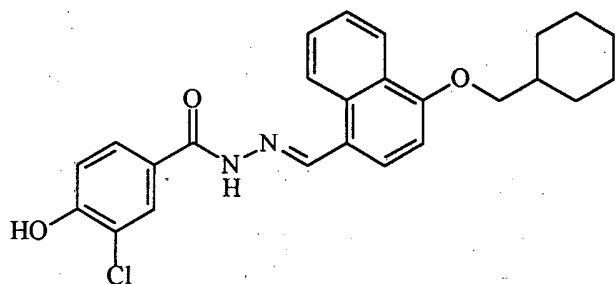
[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisindol-2-ylmethoxy)-1-naftyl-
methylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,78 (s, 2H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,73–7,81 (m, 1H), 8,90 (m, 2H), 10,91 (s, 1H), 11,67 (s, 1H). MS (APCI): 500, 502.

Příklad 69

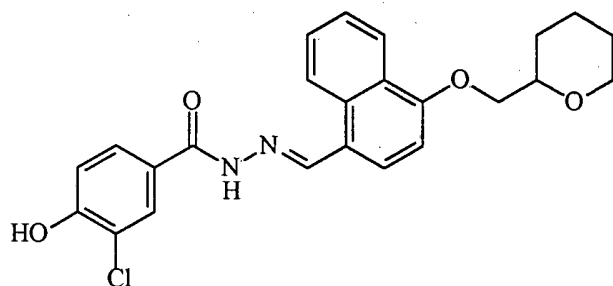
[4-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-ylmethoxy)-1-naftylmetylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,08–1,19 (m, 4H), 1,66–1,72 (m, 3H), 1,83–1,92 (m, 3H), 3,21 (m, 1H), 3,95 (m, 2H), 6,99 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J=J'=7,4$ Hz, 1H), 7,62 (dd, $J=J'=7,5$ Hz, 1H), 7,72–7,93 (m, 2H), 7,94 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,90 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 10,94 (s, 1H), 11,60 (s, 1H). MS (APCI): 437, 439.

Příklad 70

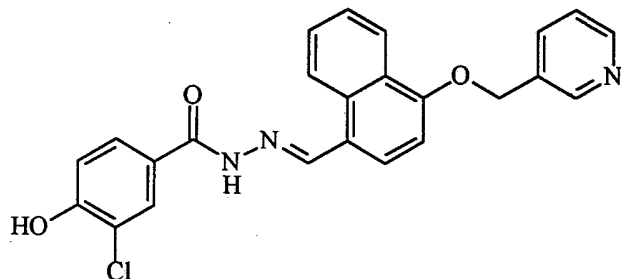
[4-(tetrahydro-2-pyranylmethoxy)-1-naftylmetylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,35 (m, 3H), 1,60–1,71 (m, 2H), 3,15–3,38 (m, 2H), 3,64 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,02 (m, 2H), 6,94 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,46 (dd, $J=J'=7,4$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=J'=8,2$ Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,86 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,13 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,83 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 10,83 (s, 1H), 11,52 (s, 1H). MS (APCI): 439, 441.

Příklad 71

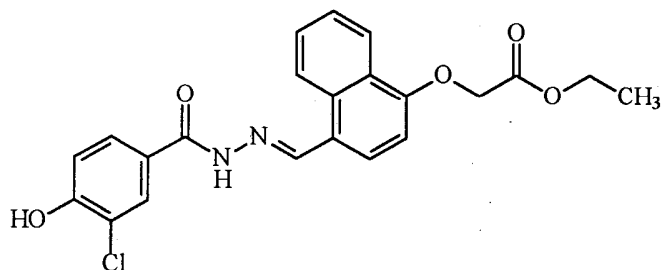
[4-(3-pyridylmethoxy)-1-naftylmetylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,28 (m, 2H), 6,94 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J=4,8$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, $J=J'=7,6$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J=J'=7,5$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,86 (m, 2H), 8,15 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,45 (dd, $J=1,5$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,81 (m, 2H), 10,90 (s, 1H), 11,56 (s, 1H). MS (APCI): 432, 434.

Příklad 72

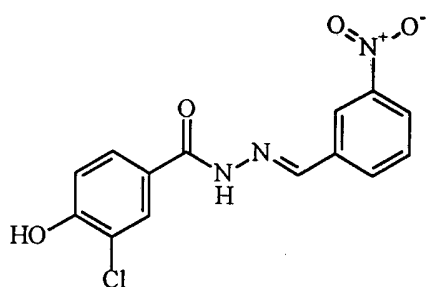
Ethylester 4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftyloxyoctové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,25 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 4,25 (q, $J=7,0$ Hz, 2H), 5,11 (s, 2H), 7,06 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,64-7,70 (m, 2H), 7,76 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 8,04 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,97 (s, 2H), 9,02 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 11,01 (s, 1H), 11,74 (s, 1H). MS (APCI): 427, 429.

Příklad 73

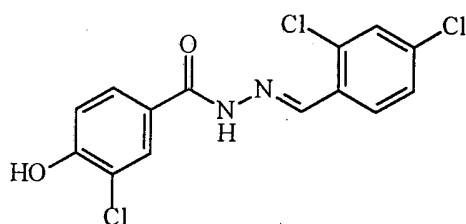
(3-nitrobenzyliden)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,13 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,79-7,86 (m, 2H), 8,03 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,58 (s, 2H), 11,08 (s, 1H), 12,05 (s, 1H). MS (APCI): 320, 322.

Příklad 74

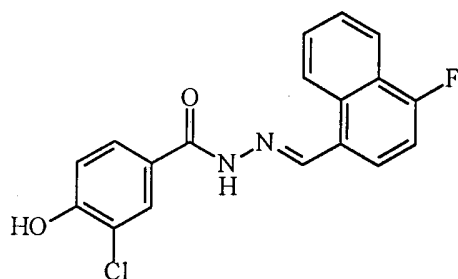
(2,4-dichlorobenzyliden)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,02 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,71 (s, 1H), 11,97 (s, 1H), 11,94 (s, 1H). MS (APCI): 345.

Příklad 75

(4-fluor-1-naftylmetylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

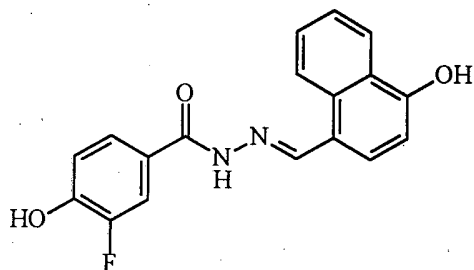


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,00 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J=8,2$ Hz, 10,3 Hz, 1H), 7,62-7,72 (m, 3H), 7,82 (m, 1H), 7,91 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,04 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,09 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 11,67 (s, 1H). MS (APCI): 343.

Příklad 76

(4-hydroxy-1-naftylmethylen)hydrazid
benzoové kyseliny

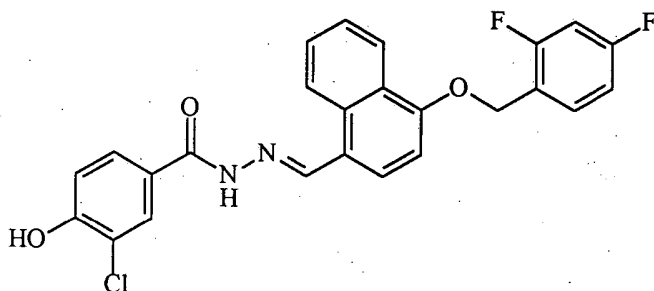
3-fluor-4-hydroxy-



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 6,90 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,00 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,44-7,72 (m, 6H), 8,17 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,89 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 10,60 (s, 1H), 11,50 (s, 1H). MS (APCI): 325.

Příklad 77

[4-(2,4-difluorbenzyloxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

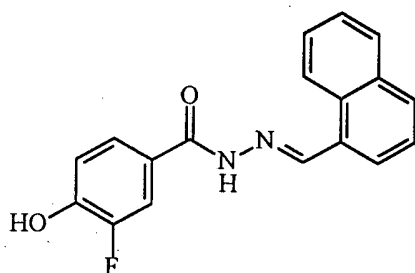


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,33 (s, 2H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,21 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,52 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,69-7,80 (m, 3H), 7,94 (s, 1H), 8,16 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,90 (m, 2H), 10,91 (s, 1H), 11,63 (s, 1H). MS (APCI): 467, 469.

Příklad 78

(1-naftylmethylen)hydrazid
kyseliny

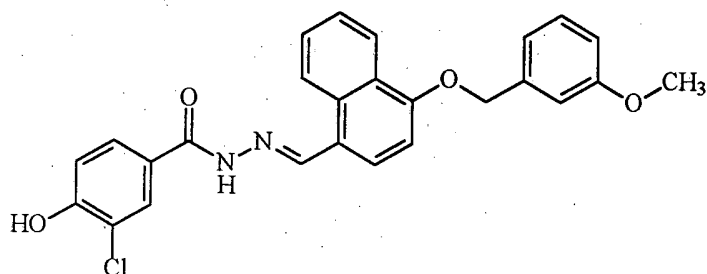
3-fluor-4-hydroxybenzoové



MS (APCI): 309.

Příklad 79

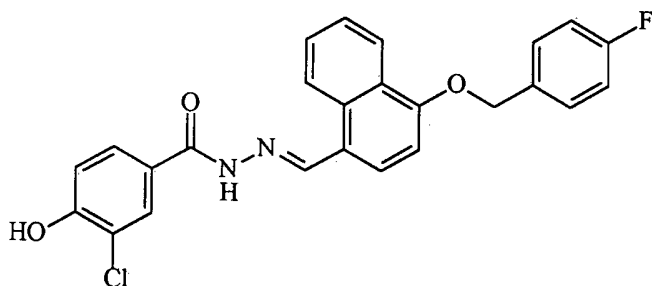
[4-(3-methoxybenzyloxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,71 (s, 3H), 5,29 (s, 2H), 6,87 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,00-7,14 (m, 4H), 7,29 (t, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,68 (m, 1H), 7,75 (m, 2H), 7,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,92 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 11,00 (s, 1H), 11,62 (s, 1H). MS (APCI): 461.

Příklad 80

[4-(4-fluorbenzyloxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

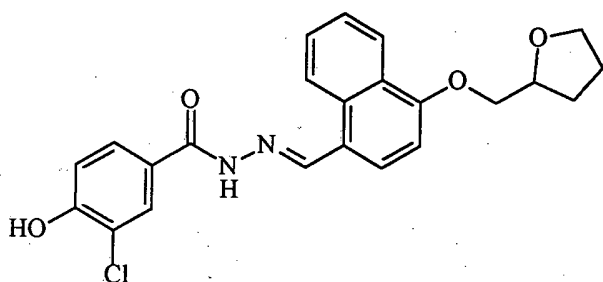


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,30 (s, 2H), 7,02 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,13-7,25 (m, 3H), 7,53-7,60 (m, 4H), 7,79 (m, 2H), 7,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,23 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,92

(d, J=8,5 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H), 11,63 (s, 1H). MS (APCI): 449, 451.

Příklad 81

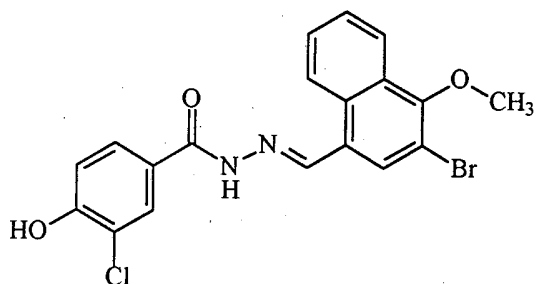
[4-(2-tetrahydrofuranylmethoxy)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,77-2,04 (m, 4H), 3,68 (m, 1H), 3,78 (m, 1H), 4,12-4,16 (m, 2H), 4,26 (m, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,2 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,94 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, J=8,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,90 (d, J=8,5 Hz, 1H), 10,93 (s, 1H), 11,61 (s, 1H). MS (APCI): 425, 427.

Příklad 82

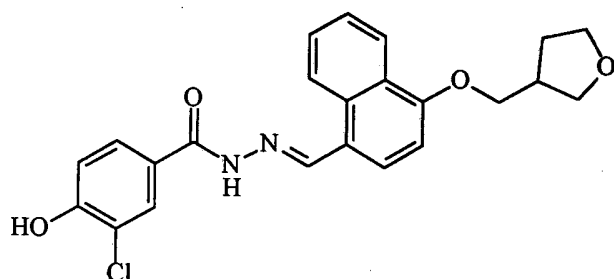
(3-brom-4-methoxy-1-naftylmethylen)hydrazid 3-chlor-4-
-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,91 (s, 3H), 7,03 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,65-7,76 (m, 3H), 7,94 (d, J=2,0 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 11,85 (s, 1H). MS (APCI): 433, 435.

Příklad 83

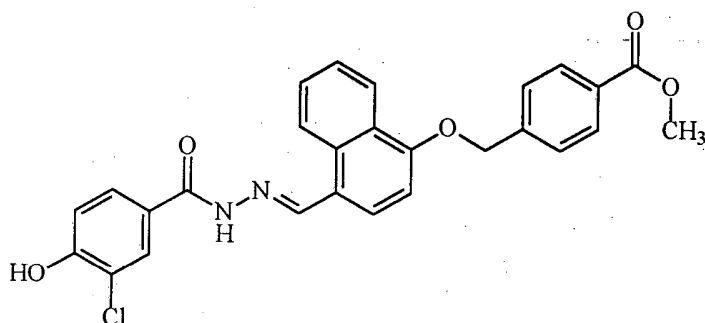
[4-(3-tetrahydrofuranylmethoxy)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,92 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,77 (m, 1H), 3,28-3,88 (m, 4H), 4,12 (m, 2H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,74 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,90 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 10,91 (s, 1H), 11,63 (s, 1H). MS (APCI): 425, 427.

Příklad 84

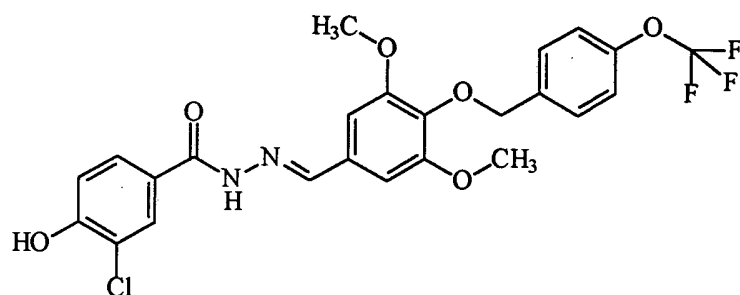
Methylester 4-{4-[3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftyloxymethyl}benzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,80 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,57 (d, $J=8,0$ Hz, 4H), 7,93-7,99 (m, 3H), 8,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,93 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 10,91 (s, 1H), 11,63 (s, 1H). MS (APCI): 489, 491.

Příklad 85

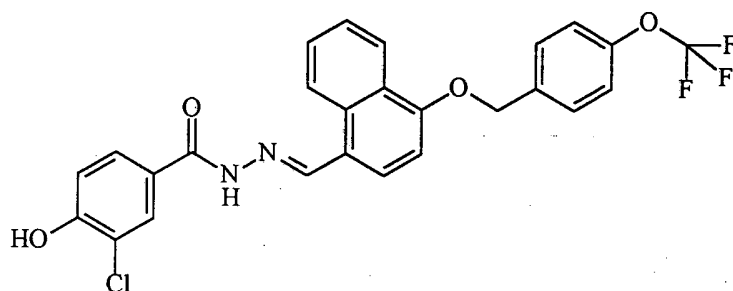
[3,5-dimethoxy-4-(4-trifluormethoxybenzyloxy)benzyliden]-hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,76 (s, 6H), 4,91 (s, 2H), 6,95–7,00 (m, 3H), 7,30 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J=2,0$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 11,69 (s, 1H). MS (APCI): 525, 527.

Příklad 86

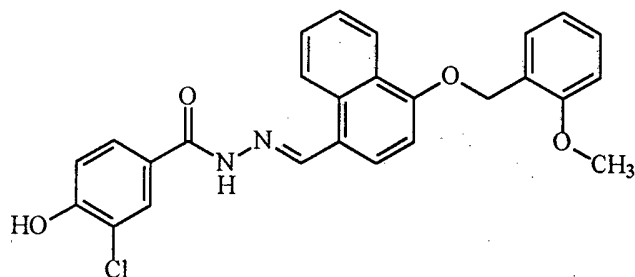
[4-(4-trifluormethoxybenzyloxy)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,36 (s, 2H), 7,02 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,14 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 7,56 (m, 1H), 7,62 (m, 3H), 7,76 (m, 2H), 7,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,26 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,93 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 10,91 (s, 1H), 11,63 (s, 1H). MS (APCI): 515, 517.

Příklad 87

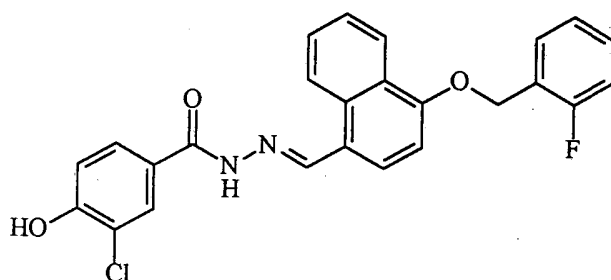
[4-(2-methoxybenzyloxy)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,79 (s, 3H), 5,27 (s, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,46-7,53 (m, 2H), 7,61 (m, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,94 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,92 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 10,90 (s, 1H), 11,62 (s, 1H). MS (APCI): 461, 463.

Příklad 88

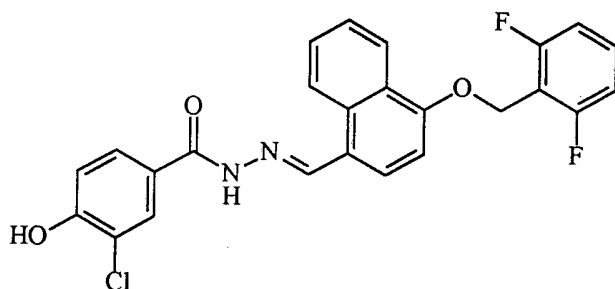
[4-(2-fluorbenzyloxy)-1-naftylmetylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,36 (s, 2H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,19-7,28 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,63 (m, 2H), 7,72-7,80 (m, 2H), 7,94 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,19 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,92 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 10,90 (s, 1H), 11,64 (s, 1H). MS (APCI): 449, 451.

Příklad 89

[4-(2,6-difluorbenzyloxy)-1-naftylmetylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

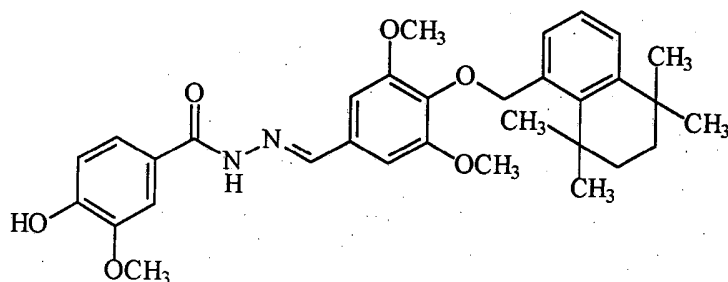


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,34 (s, 2H), 7,03 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,72 (m, 1H), 7,74 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J=8,3$ Hz,

1H), 8,89 (s,1H), 8,91 (d,J=8,5 Hz, 1H), 10,97 (s,1H), 11,65 (s,1H). MS (APCI): 467, 469.

Příklad 90

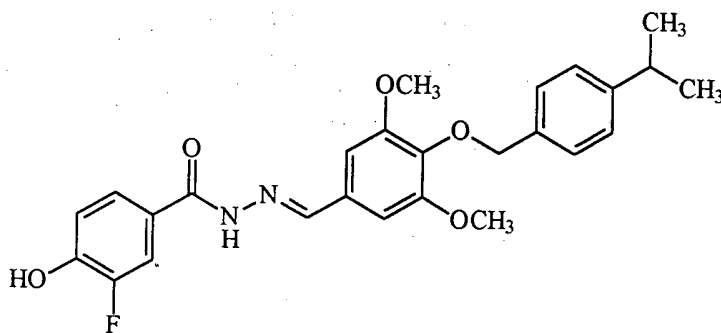
[3,5-dimethoxy-4-(5,5,8,8-tetramethyl-5,6,7,8-tetrahydro-naft-1-ylmethoxy)benzyliden]hydrazid 4-hydroxy-3-methoxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,2 (s,12H), 1,63 (s,4H), 3,82 (s,6H), 3,85 (s,3H), 4,90 (s,2H), 6,88 (d,1H), 7,01 (s,2H), 7,18 (d,1H), 7,29 (d,1H), 7,38 (s,1H), 7,44 (d,1H), 7,48 (s,1H), 8,40 (brs,1H), 11,62 (s,1H). MS (APCI): 547,1.

Příklad 91

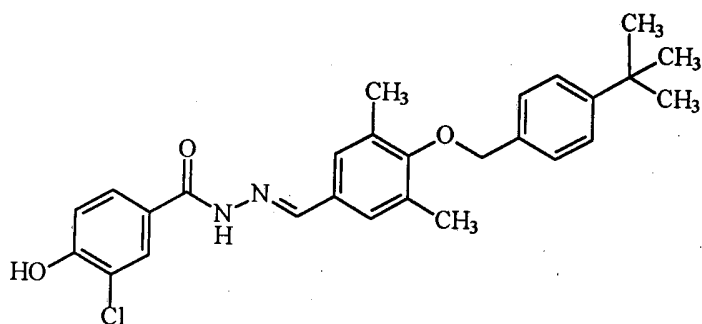
[4-(4-isopropylbenzyloxy)-3,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,05 (d,6H), 2,67 (m,1H), 3,61 (s,6H), 4,69 (s,2H), 6,79 (s,2H), 6,86 (t,1H), 7,01 (d,2H), 7,24 (d,1H), 7,44 (dd,1H), 7,51 (d,1H), 8,10 (brs,1H), 10,32 (s,1H), 11,41 (s,1H). MS (APCI): 467,19.

Příklad 92

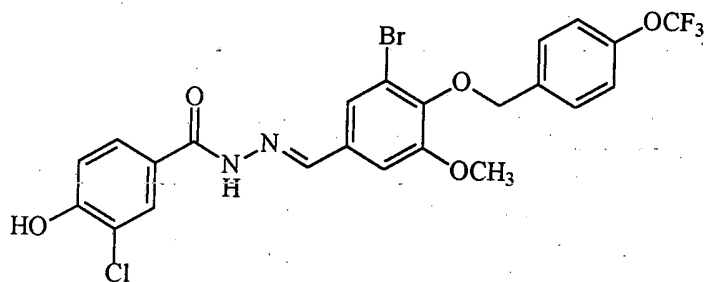
[4-(4-tert.-butylbenzyloxy)-3,5-dimethylbenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,06 (s, 9H), 1,99 (s, 6H), 4,55 (s, 2H), 6,83 (d, 1H), 7,19 (s, 6H), 7,52 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 10,74 (brs, 1H), 11,44 (s, 1H). MS (FAB): 465,6.

Příklad 93

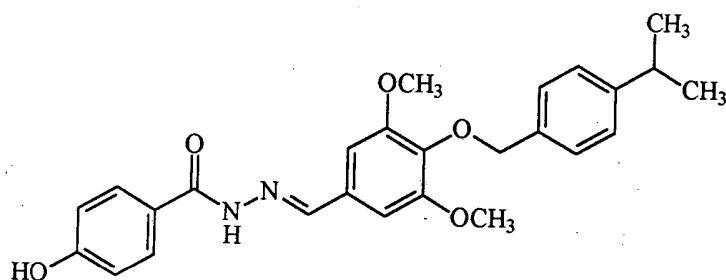
[3-brom-5-methoxy-4-(4-trifluormethoxybenzyloxy)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,92 (s, 3H), 5,07 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,40 (m, 3H), 7,52 (s, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,77 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 11,00 (brs, 1H), 11,86 (s, 1H); MS (FAB): 575,0.

Příklad 94

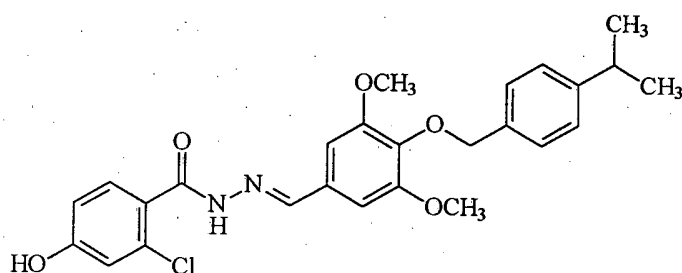
[4-(4-isopropylbenzyloxy)-3,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid 4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,05 (d, 6H), 2,71 (m, 1H), 3,67 (s, 6H), 4,75 (s, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,85 (s, 2H), 7,14 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 8,21 (brs, 1H), 9,97 (brs, 1H), 11,47 (s, 1H). MS (APCI): 448,9.

Příklad 95

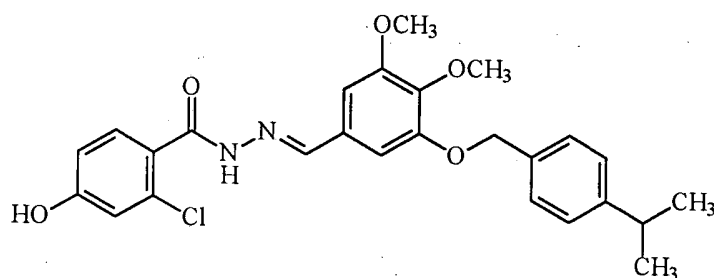
[4-(4-isopropylbenzyloxy)-3,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid
2-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,18 (d, 6H), 2,87 (septet, 1H), [3,68 (s, 6H) + 3,81 (s, 5H), 6H], [4,83 (s, 0,5H) + 4,90 (s, 1,5H), 2H], [6,76 (s, 0,5H) + 7,01 (s, 1,5H), 2H], [6,80 (dd, 1H) + 6,88 (d, 1H), 2H], 7,23 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 7,38 (m, 1H), [7,91 (s, 0,3H), + 8,18 (s, 0,7H), 2H], [10,17 (s, 0,7H) + 11,73 (s, 0,3H), 1H]; MS (APCI): 483,0.

Příklad 96

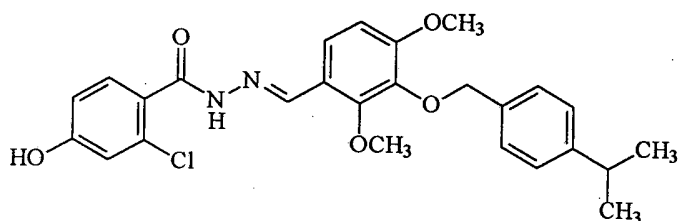
[3-(4-isopropylbenzyloxy)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,05 (d, 6H), 2,70 (m, 1H), 3,54 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,87 (m, 3H), 7,08 (d, 2H), 7,20 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,77 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 10,76 (s, 1H), 11,52 (s, 1H); MS (APCI): 483,7.

Příklad 97

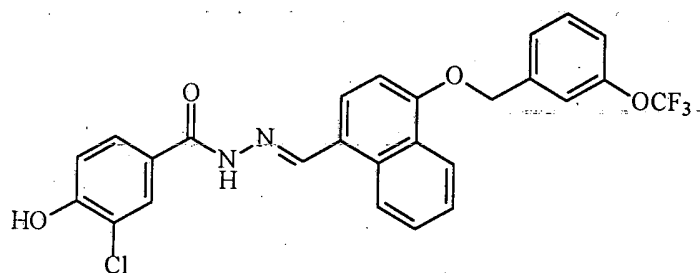
[3-(4-isopropylbenzyloxy)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,20 (d, 6H), 2,89 (m, 1H), 3,85 (s, 6H), 4,95 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,22 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,64 (d, 1H), 7,78 (dd, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,62 (s, 1H), 11,68 (s, 1H); MS (APCI): 483,8.

Příklad 98

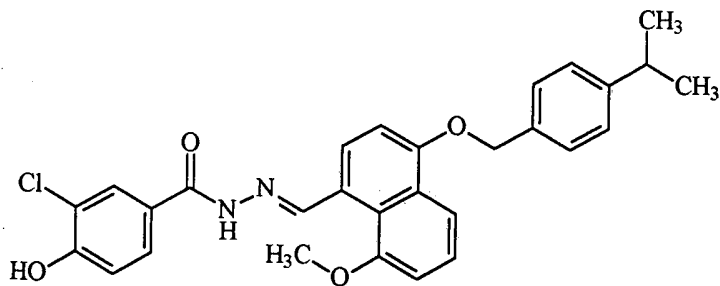
[4-(3-trifluormethoxybenzyloxy)naft-1-ylmetylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,46 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,65 (m, 5H), 7,82 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,97 (m, 2H), 11,70 (s, 1H); MS (APCI): 514,8.

Příklad 99

[4-(4-isopropylbenzyloxy)-8-methoxynaftalen-1-ylmetylen]-
hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



4-hydroxy-8-methoxynaftalen-1-karbaldehyd (2 g, 9,9 mmolu) byl rozpuštěn v DMF (25 ml). Do této směsi byl přidán

uhličitan draselný (6,8 g, 50 mmolů) a 4-isopropylbenzylchlorid (1,8 g, 10,4 mmolů) a výsledná reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 16 hodin. Pak byla přidána voda (100 ml) a výsledná směs byla extrahována diethyletherem (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysušeny (MgSO_4) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 3,0 g surového produktu. Ten byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (300 ml) mobilní fází směsí ethylacetátu s hexanem (1 : 4). Tím bylo získáno 2,57 g (81 % molárních) 4-isopropylbenzyloxy-8-methoxynaftalen-1-karbaldehydu.

Vypočteno pro $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_3$:

C, 79,02 %; H, 6,63 %.

Nalezeno:

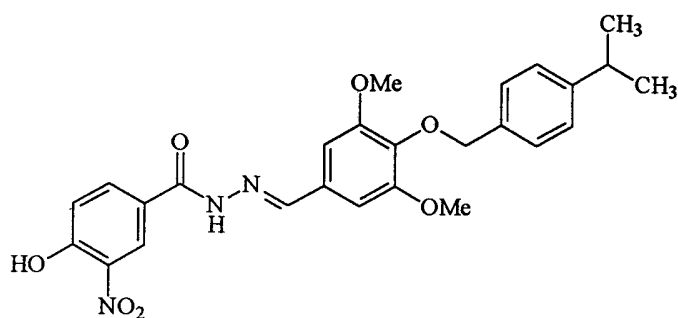
C, 79,10 %; H, 6,69 %,

C, 79,17 %; H, 6,69 %.

Hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové (205 mg, 1,1 mmolů) byl rozpuštěn v DMSO (2 ml) a byl k němu přidán 4-isopropylbenzyloxy-8-methoxynaftalen-1-karbaldehyd (365 mg, 1,1 mmolů) s ledovou kyselinou octovou (5 kapek) a výsledná reakční směs byla míchána po dobu 20 minut za laboratorní teploty. Pak byl přidán další DMSO (2 ml) a výsledná reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pevná látka byla odfiltrována a dostatečně promyta DMSO a ethylacetátem, čímž bylo získáno 330 mg (66 % molárních) sloučeniny uvedené v titulu.

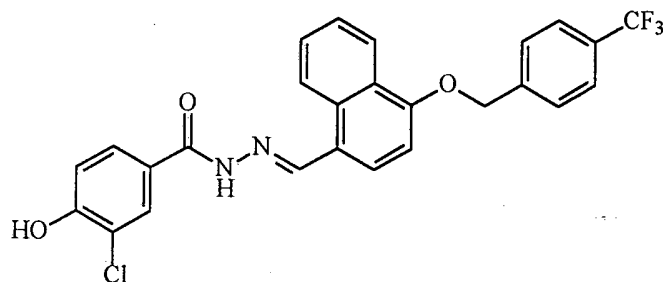
Teplota tání: $>250^\circ\text{C}$.

Příklad 100



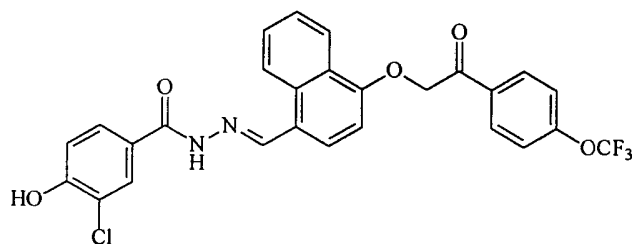
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,13 (d, 6H), 2,82 (sept., 1H), 3,77 (s, 6H), 4,8 (s, 2H), 7,15 (s, 1H), 7,18 (s, 2H), 7,30 (d, 2H), 8,00 (dd, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 11,84 (s, 1H); MS (APCI): 494,0.

Příklad 101



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,38 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,49 (t, 1H), 7,56 (t, 1H), 7,65-7,71 (m, 6H), 7,87 (d, 1H), 8,22 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 10,82 (s, 1H), 11,55 (s, 1H); MS (FAB): 499.

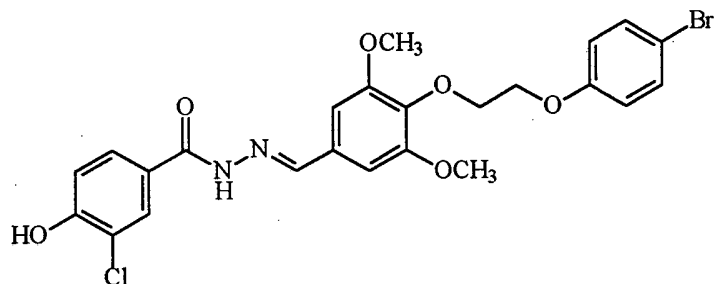
Příklad 102



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,85 (s, 2H), 7,05 (t, 2H), 7,52-7,63 (m, 4H), 7,73 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 8,16 (d, 2H), 8,33 (d, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 10,90 (brs, 1H), 11,63 (s, 1H); MS (FAB): 543.

Příklad 103

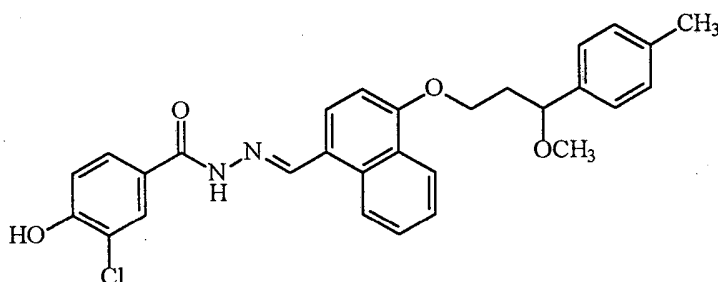
{4-[2-(4-bromfenoxy)ethoxy]-3,5-dimethoxybenzyliden}hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,78 (s, 6H), 4,21 (m, 4H), 6,87 (d, 2H), 7,00 (s, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 7,75 (dd, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 10,95 (brs, 1H), 11,66 (s, 1H); MS (APCI): 548,8.

Příklad 104

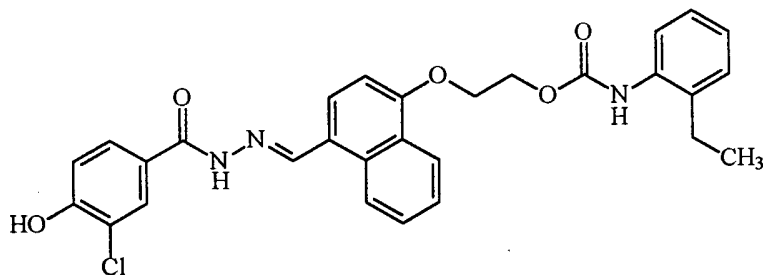
[4-(3-methoxy-3-(4-methylfenyl)propyloxy)naft-1-ylmetylen]
hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



MS (APCI): 502,9

Příklad 105

2-{4-[3-chlor-4-hydroxybenzoyl]hydrazonomethyl}naft-1-yloxy}
ethylester (2-ethylfenyl)karbamové kyseliny

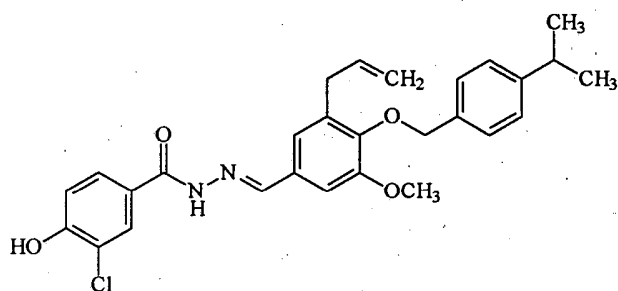


^1H NMR (CDCl_3): δ 1,12 (t, 3H), 2,50 (qt, 2H), 3,69 (t, 2H), 4,39 (t, 2H), 5,20 (t, 1H), 6,57 (t, 1H), 6,74 (d, 1H), 6,97 (d, 1H),

7,08 (m, 3H), 7,57 (t, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,81 (t, 2H), 8,01 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 8,95 (m, 2H), 11,67 (s, 1H).

Příklad 106

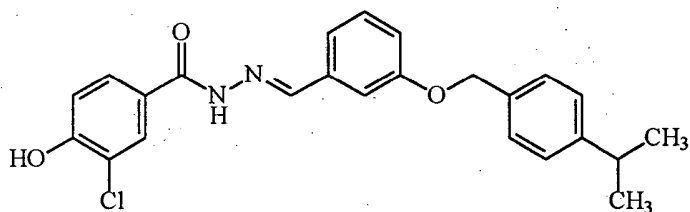
[3-allyl-4-(4-isopropylbenzyloxy)-5-methoxybenzyliden]
hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,13 (d, 6H), 2,80 (m, 1H), 3,20 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 4,82 (s, 2H), 5,00 (d, 2H), 5,70 (m, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,30 (d, 2H), 7,70 (d, 1H), 7,89 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 10,80 (brs, 1H), 11,61 (s, 1H); MS (APCI): 493,1.

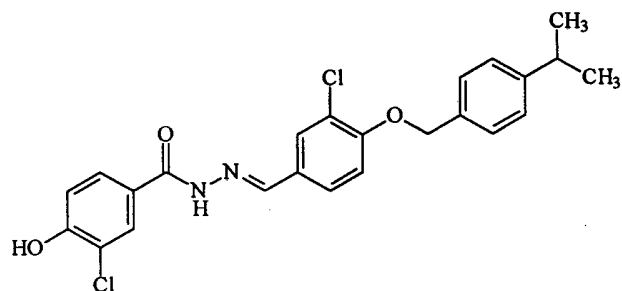
Podobně byly vyrobeny následující sloučeniny:

Příklad 107



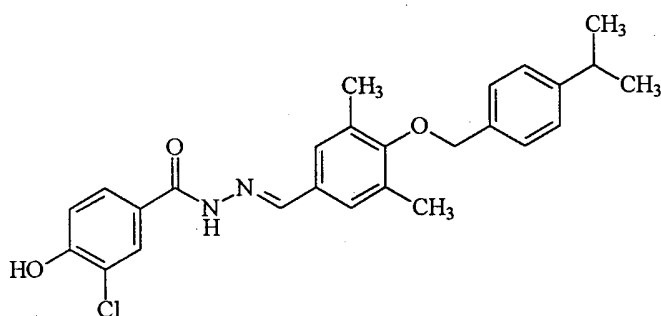
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,99 (d, 6H), 2,68 (septet, 1H), 4,89 (s, 2H), 6,84 (d, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,16 (m, 3H), 7,55 (d, 1H), 7,75 (d, 1H), 8,18 (s, 1H), 10,75 (s, 1H), 11,52 (s, 1H); MS (APCI): 423,7, 425,6.

Příklad 108



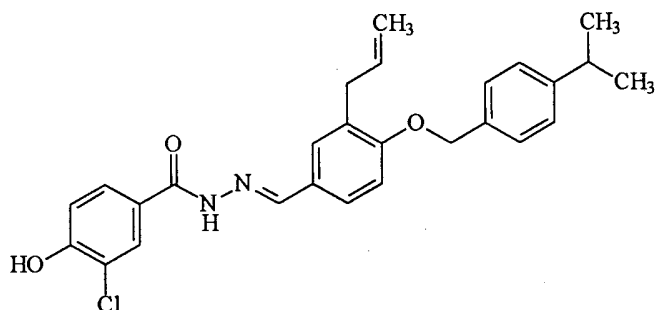
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,18 (d,1H), 2,88 (septet,1H), 5,20 (s,2H), 7,04 (d,1H), 7,28 (t,2H), 7,30 (s,1H), 7,38 (d,2H), 7,62 (d,1H), 7,73 (dd,1H), 7,79 (s,1H), 7,94 (d,1H), 8,32 (s,1H), 11,94 (s,1H), 11,72 (s,1H); MS (APCI): 457,4, 459,1.

Příklad 109



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,1 (d,6H), 2,2 (s,6H), 2,8 (septet,1H), 4,7 (s,2H), 7,0 (d,1H), 7,2 (d,2H), 7,4 (d,4H), 7,7 (d,1H), 7,9 (s,1H), 8,2 (s,1H), 10,9 (s,1H), 11,6 (s,1H); MS (APCI): 451,6, 453,3.

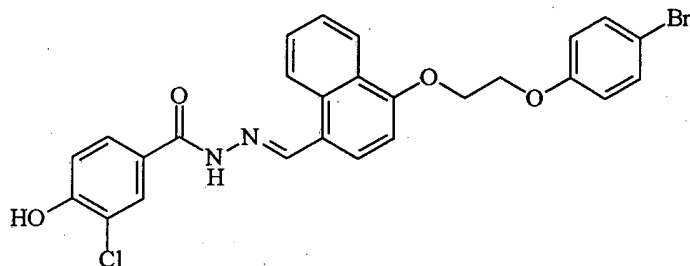
Příklad 110



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,1 (d,6H), 2,8 (septet,1H), 3,3 (d,1H), 5,0 (d,1H), 5,1 (d,1H), 5,2 (s,2H), 5,9 (m,1H), 7,0 (d,1H), 7,1 (d,1H), 7,2 (d,2H), 7,3 (d,2H), 7,4 (d,1H), 7,5 (s,1H),

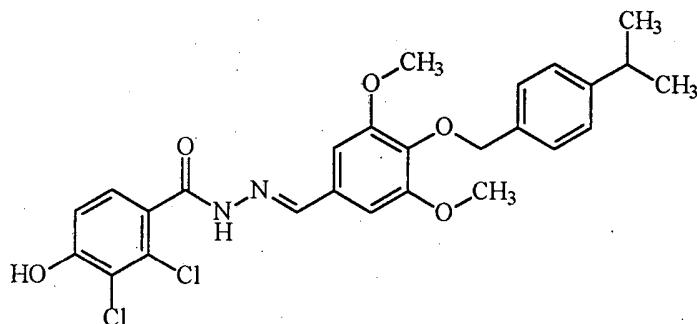
7,7 (dd,1H), 7,9 (d,1H), 8,3 (s,1H), 10,9 (brs,1H), 11,5 (s,1H); MS (APCI): 463,5, 465,1.

Příklad 111



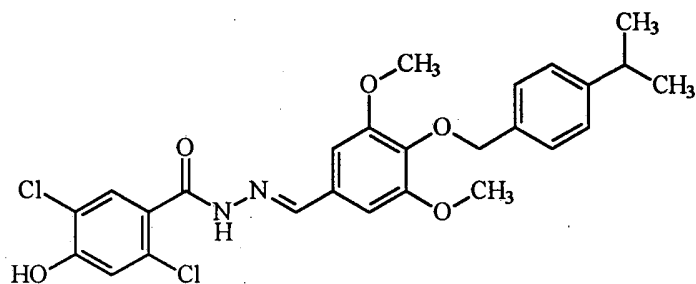
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,47 (t,2H), 4,54 (t,2H), 7,01 (d,2H), 7,07 (d,1H), 7,14 (d,1H), 7,45 (d,2H), 7,53 (t,1H), 7,27 (d,1H), 7,79 (m,2H), 7,96 (d,1H), 8,17 (d,1H), 8,91 (s,1H), 8,94 (d,1H), 10,92 (s,1H), 11,64 (s,1H); MS (APCI): 539,3, 543,1.

Příklad 112



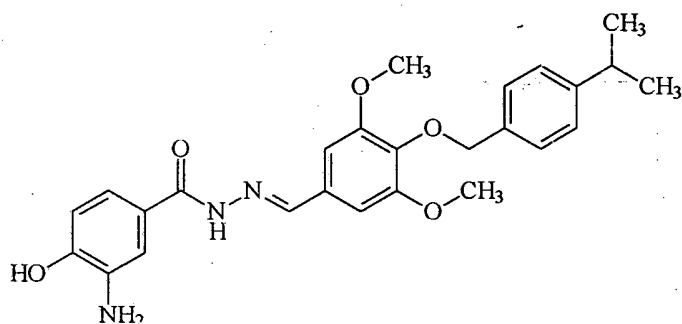
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,18 (d,6H), 2,87 (septet,1H), [3,67 (s,1,5H), + 3,81 (s,4,5H), 6H], [4,83 (s,0,5H) + 4,90 (s,1,5H), 2H], [6,73 (s,0,5H) + 7,02 (m,2,5H) + 7,27 (m,2,5H) + 7,37 (m,2,5H), 8H], [7,92 (s,0,3H) + 8,17 (s,0,7H), 1H], [10,96 (s,0,3H) + 11,12 (s,0,7H), 1H], [11,82 (s,0,7H) + 11,95 (s,0,3H), 1H]; MS (APCI): 517,6, 519,2.

Příklad 113



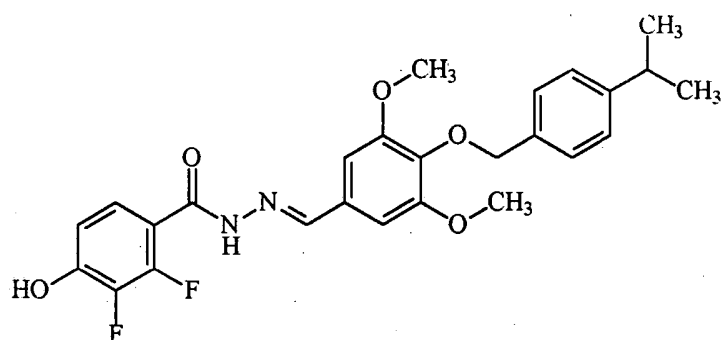
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,19 (d, 6H), 2,89 (septet, 1H), [3,68 (s, 1,5H), + 3,82 (s, 4,5H), 6H], [4,84 (s, 0,5H) + 4,89 (s, 1,5H), 2H], [6,76 (s, 0,5H) + 7,02 (m, 2,5H)], 7,20 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), [7,50 (s, 0,3H) + 7,62 (s, 0,7H), 1H], [7,92 (s, 0,3H) + 8,18 (s, 0,7H), 1H], 11,17 (brs, 1H), [11,81 (s, 0,7H) + 11,96 (s, 0,3H), 1H]; MS (APCI): 517,6, 519,2.

Příklad 114



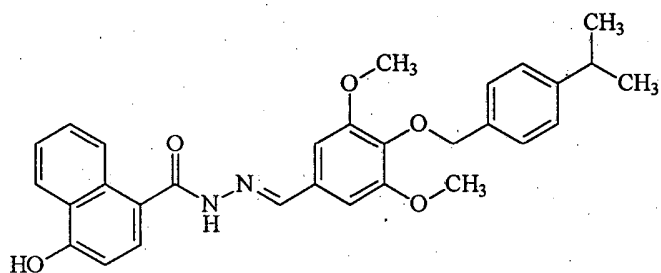
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,20 (d, 6H), 2,87 (septet, 1H), 3,82 (s, 6H), 4,89 (s, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,98 (m, 3H), 7,21 (m, 3H), 7,36 (d, 2H), 8,32 (s, 1H), 9,8 (brs, 1H), 11,50 (s, 1H); MS (APCI): 464,7.

Příklad 115



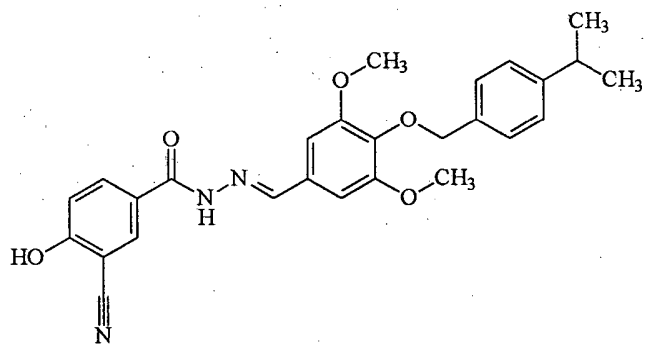
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,19 (d, 6H), 2,30 (septet, 1H), [3,71 (s), + 3,82 (s), 6H], 4,90 (s, 2H), [6,81 (m, 1,5H) + 6,88 (s, 1,5H), 3H], [7,24 (s, 0,2H) + 8,24 (s, 0,8H), 1H], 11,05 (brd, 1H), [11,69 (s, 0,75H) + 11,94 (s, 0,25H), 1H]; MS (APCI): 485,5, 486,3.

Příklad 116



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,19 (d, 6H), 2,88 (septet, 1H), 3,83 (s, 6H), 4,90 (s, 2H), 6,87 (d, 1H), 7,03 (s, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,36 (d, 2H), 7,53 (m, 3H), 8,26 (m, 3H), 10,73 (s, 1H), 11,82 (s, 1H); MS (APCI): 499,8.

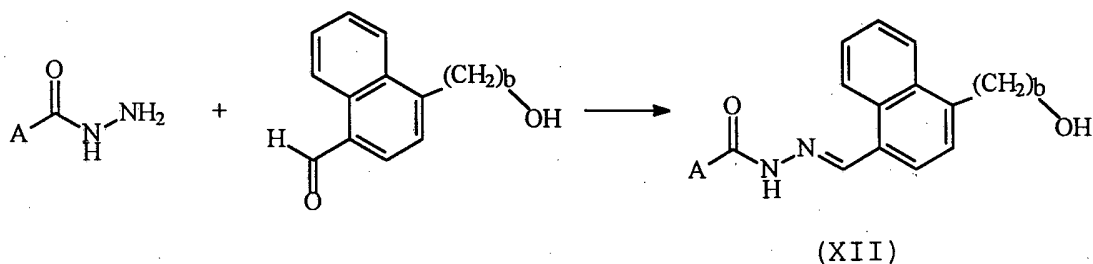
Příklad 117



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,20 (d, $J=6,9$ Hz, 6H), 2,89 (septet, $J=6,9$ Hz, 1H), 3,84 (s, 6H), 4,91 (s, 2H), 7,03 (brs, 2H), 7,12 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=8,0$ Hz, 2H), 8,04 (dd, $J=2,2$ Hz, 8,8 Hz, 1H), 8,21 (brs, 1H), 11,78 (s, 1H), 11,89 (brs, 1H); MS (APCI, neg.): 472.

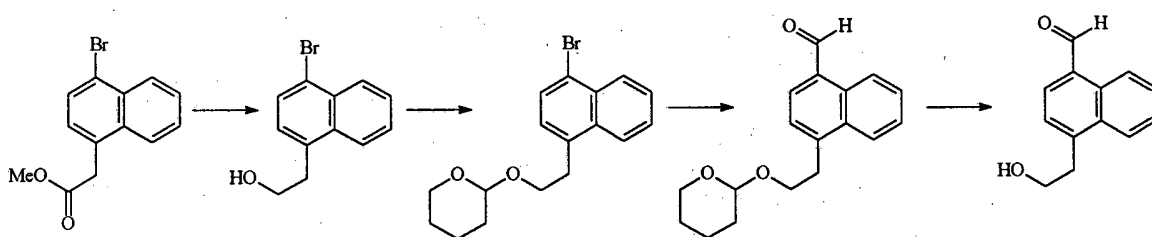
Příprava acylhydrazonů 4-(2-hydroxyethyl)-1-naftaldehydu:

Obecný postup pro syntézu sloučenin obecného vzorce (XII):



kde b je 1, 2, 3 nebo 4

Příprava 4-(2-hydroxyethyl)-1-naftaldehydu:



1-brom-4-(2-hydroxyethyl)naftalen

Do roztoku methylesteru kyseliny 4-bromnaftalenoctové (2,0 g, 7,16 mmolu) v bezvodém THF (15 ml) byl po kapkách přidán při teplotě 0 °C 1 M roztok tetrahydridohlinitanu litného v THF (4 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty, zředěna vodou (5 ml) okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny (MgSO_4) a odpařeny, čímž bylo získáno 1,71 g (95 % molárních výtěžek) bezbarvého oleje (1,71 g, výtěžek 95 % molárních). Podobný syntetický odkaz je popsán v práci A.A. Kiprianov, A.A. Shulezhko, Zh. Org. Khim. 2 (1966), 1852, anglický překlad: J. Org. Chem. (USSR) 2 (1966) 1820.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,36 (s, 1H), 3,33 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J=6,7$ Hz, 2H), 7,24 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,73 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,61 (m, 1H), 8,31 (dd, $J=1,1$ Hz, 8,0 Hz, 1H). GCMS (pos.): 250, 252.

1-brom-4-(2-tetrahydropyranyloxyethyl)naftalen

Do roztoku 1-brom-4-(2-hydroxyethyl)naftalenu (1,71 g, 6,8 mmolu) v dichlormethanu (20 ml) byl přidán 3,4-dihydro-2H-pyran (11, 0,92 g, 11,0 mmolu) a p.-toluensulfonová kyselina (80 mg). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 90 minut, zředěna dichlormethanem (20 ml), promyta nasyceným roztokem NaHCO_3 (20 ml), vysušena (MgSO_4) a odpařena. "Flash" chromatografií mobilní fází hexan/ethylacetát 9 : 1 bylo získáno 1,69 g bezbarvého oleje (výtěžek 75 % molárních).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,51-1,60 (m, 6H), 3,37 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 3,39-3,47 (m, 1H), 3,74 (t, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,08 (dd, $J=2,4$ Hz, 7,5 Hz, 1H), 4,60 (m, 1H), 7,25 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,56-7,61 (m, 2H), 7,72 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 8,09-8,12 (m, 1H), 8,29 (dd, $J=2,5$ Hz, 7,1 Hz, 1H). GCMS (pos.): 334, 336.

1-formyl-4-(2-tetrahydropyranyloxyethyl)naftalen

Do roztoku 1-brom-4-(2-tetrahydropyranyloxyethyl)naftalenu v bezvodém THF (15 ml) pod dusíkovou atmosférou ochlazenémna teplotu -78°C bylo stříkačkou přidáno n-butyllithium (1,4 ml 2,5 M roztoku v hexanu) a vzniklá reakční směs byla při uvedené teplotě míchána po dobu 30 minut. Pak byl přidán DMF (1,1 ml) a reakční směs byla ponechána ohřát na laboratorní teplotu. Pak byla reakční směs zředěna nasyceným roztokem NH_4Cl (10 ml), extrahována etherem (3 x 10 ml), vysušena MgSO_4 a odpařena. "Flash" chromatografií mobilní fází hexan/ethylacetát 5 : 1 bylo získáno 408 mg bezbarvého oleje (výtěžek 54 % molárních).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,48-1,69 (m, 6H), 3,45-3,50 (m, 3H), 3,69-3,85 (m, 2H), 4,07-4,17 (m, 1H), 4,61 (m, 1H), 7,58 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,62-7,73 (m, 2H), 7,92 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J=1,0$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 10,36 (s, 1H). GCMS (pos.): 284.

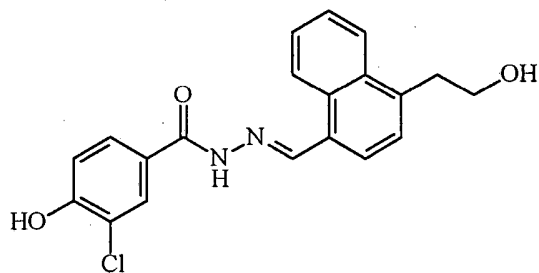
1-formyl-4-(2-hydroxyethyl)naftalen

1-formyl-4-(2-tetrahydropyranyloxyethyl)naftalen (400 mg, 1,40 mmolu) byl rozpuštěn v methanolu (15 ml) a do vzniklého roztoku byla přidána kyselina p.-toluensulfonová (45 mg). Reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty a pak odpařena. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu (3 x 10 ml), promyt nasyceným roztokem NaHCO_3 (20 ml), vysušen MgSO_4 a odpařen. Čištěním "flash" chromatografií mobilní fází hexan/ethylacetát 3 : 1 bylo získáno 182 mg bezbarvého oleje (výtěžek 65 % molárních).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,09 (s, 1H), 3,40 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 4,02 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,61-7,71 (m, 2H), 7,88 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J=1,3$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 9,29 (dd, $J=1,3$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 10,28 (s, 1H); GCMS: 200.

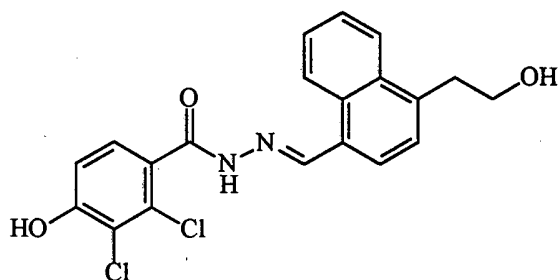
Obecným postupem pro syntézu alkyliidenhydrazonů kondenzací 1-formyl-4-(2-hydroxyethyl)naftalenu (z kroku D) s hydrazidy 4-hydroxybenzoové kyseliny.

Příklad 118



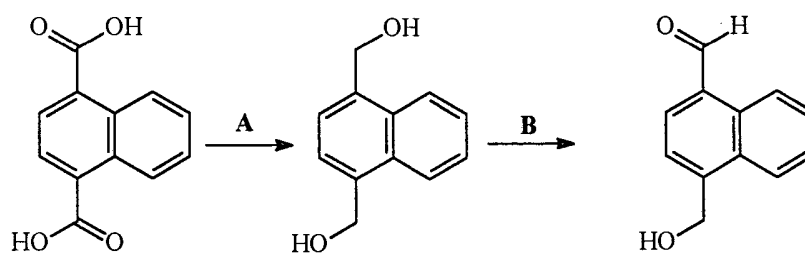
^1H NMR (CDCl_3): δ 3,25 (t, $J=6,6$ Hz, 2H), 3,73 (dt, $J=J'=6,5$ Hz, 2H), 4,84 (t, $J=6,5$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,60-7,68 (m, 2H), 7,80 (dd, $J=1,8$ Hz, 7,4 Hz, 1H), 7,84 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 9,19 (d, $J=6,7$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 11,76 (s, 1H); MS (APCI, pos.): 369,4, 371,2.

Příklad 119



^1H NMR (CDCl_3): δ 3,18 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,25 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,74 (dd, $J=5,3$ Hz, 7,0 Hz, 1H), 4,74 (t, $J=5,3$ Hz, 0,5H), 4,79 (t, $J=5,3$ Hz, 0,5H), 7,04 (d, $J=8,3$ Hz, 0,5H), 7,05 (d, $J=8,3$ Hz, 0,5H), 7,25 (d, $J=8,3$ Hz, 0,5H), 7,28 (d, $J=8,3$ Hz, 0,5H), 7,38 (d, $J=7,4$ Hz, 0,5H), 7,43 (d, $J=8,4$ Hz, 0,5H), 7,47-7,57 (m, 1,5H), 7,61-7,72 (m, 1H), 7,82 (d, $J=7,2$ Hz, 0,5H), 8,10 (d, $J=8,6$ Hz, 0,5H), 8,19 (dd, $J=2,2$ Hz, 7,2 Hz, 0,5H), 8,45 (d, $J=8,6$ Hz, 0,5H), 8,48 (s, 0,5H), 8,85 (s, 0,5H), 8,87 (dd, $J=2,2$ Hz, 6,5 Hz, 0,5H), 11,00 (s, 0,5H), 11,15 (s, 0,5H), 11,86 (s, 0,5H), 11,92 (s, 0,5H); MS (APCI, pos.): 403,4, 405,2, 406,1.

Příprava acylhydrazonů 4-hydroxymethylnaftaldehydu



Krok A:

1,4-naftalendikarboxylová kyselina (25 g, 116 mmolů) byla nasypána do směsi tetrahydridohlinitanu litného (15 g, 395 mmolů) v 600 ml bezvodého THF a zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu dvou dnů. Reakční směs byla ochlazena ledovou lázní a přebytek LiAlH_4 byl rozložen pomalým přidáváním methanolu a následně kousků ledu. THF byl odpařen za sníženého tlaku a odparek byl okyselen 1 N HCl. Produkt byl extrahován ethylacetátem (3x), promyt vodným roztokem

hydrogenuhlíčitanu sodného (3x), vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušen síranem hořečnatým. 1,4-bishydroxymethylnaftalen (výtěžek 70 % molárních) byl získán jako pevná látka po odpaření rozpouštědla a lze jej použít bez čištění do následujícího oxidačního kroku. Část látky byla za účelem charakterizace čištěna kolonovou chromatografií mobilní fází hexan/ethylacetát (gradient 80/20 až 75/25).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,19 (s, 4H), 7,77 (m, 4H), 8,32 (m, 2H).

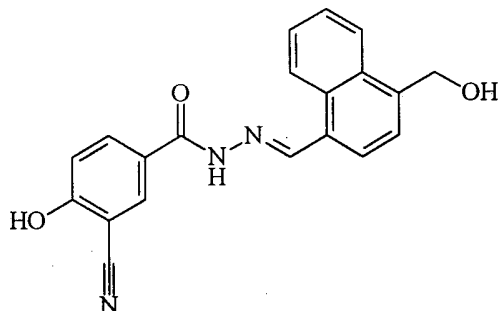
Krok B:

Do roztoku 1,4-bishydroxymethylnaftalenu (12 g, 65 mmolů) v ethylacetátu (300 ml) byl přidán oxid manganičitý (28 g, 325 mmolů). Po 45 minutách míchání vymizela většina výchozí látky a na TLC vznikly dvě nové skvrny (monoaldehyd a dialdehyd). Horní skvrna odpovídá dialdehydu. Směs pak byla nalita na sloupeček křemeliny a vymyta dalším objemem ethylacetátu. Rozpouštědlo bylo odpařeno a 4-hydroxymethylnaftaldehyd byl čištěn kolonovou chromatografií mobilní fází hexan/ethylacetát (gradient 80/20 až 75/25) ve výtěžku 50 % molárních.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,19 (s, 4H), 5,71 (brs, 1H), 7,73 (t, 1H), 7,78 (t, 1H), 7,95 (d, 1H), 8,26 (m, 2H), 9,34 (d, 1H), 10,46 (s, 1H).

Příklady produktů využívajících uvedených aldehydů:

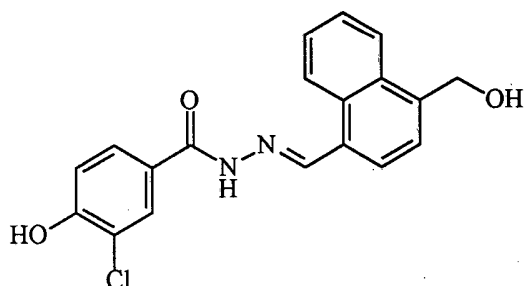
Příklad 120



Uvedená sloučenina byla připravena obecným postupem pro syntézu alkylidenhydrazonů kondenzací uvedených aldehydů s 3-kyano-4-hydroxybenzoovou kyselinou.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,02 (s,2H), 5,44 (s,1H), 7,14 (d,1H), 7,69 (m,3H), 7,91 (d,1H), 8,10 (d,1H), 8,14 (d,1H), 8,27 (s,1H), 8,87 (d,1H), 9,06 (s,1H), 11,84 (brs,2H); MS (ACPI): 346,3, 347,3.

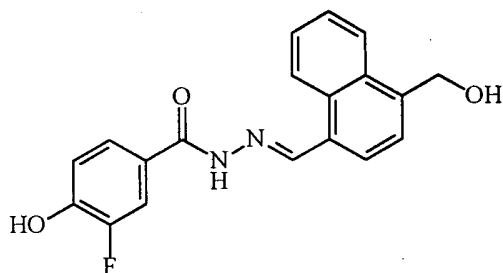
Příklad 121



Uvedená sloučenina byla připravena obecným postupem pro syntézu alkylidenhydrazonů kondenzací uvedených aldehydů s 3-chlor-4-hydroxybenzoovou kyselinou.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,02 (s,2H), 5,43 (t,1H), 7,10 (d,1H), 7,66 (m,3H), 7,80 (d,1H), 7,90 (d,1H), 8,02 (s,1H), 8,15 (d,1H), 8,87 (d,1H), 9,08 (s,1H), 10,98 (s,1H), 11,79 (s,1H); MS (ACPI): 355,5.

Příklad 122



Uvedená sloučenina byla připravena obecným postupem pro syntézu alkylidenhydrazonů kondenzací uvedených aldehydů s 3-fluor-4-hydroxybenzoovou kyselinou.

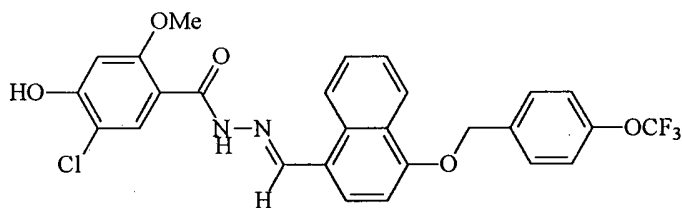
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,84 (s,2H), 6,91 (t,1H), 7,43-7,53 (m,4H), 7,62 (d,1H), 7,72 (d,1H), 7,96 (d,1H), 8,68 (d,1H), 8,98 (s,1H), 11,71 (brs,1H); MS (ACPI): 339,4, 340,3.

Sloučeniny obecného vzorce (II) lze také připravit paralelní syntézou za použití návodu zmíněného v kombinatorickém přístupu. Tímto kombinatorickým přístupem, který je možno polo nebo plně zautomatizovat, tak lze připravit tisíce sloučenin obecného vzorce (II). Automaticky lze tento postup provést za použití kombinatorické chemie v roztoku, například v 96 jamkovém uspořádání s využitím automatického syntetického zařízení. V prvním kroku této syntézy se podle schématu 2 připraví aldehydy nebo ketony tak, že se zkombinuje vybraný počet aldehydů nebo ketonů s vybraným počtem alkylačních činidel. V druhém kroku se vzniklé aldehydy/ketony kombinují s vybraným počtem hydrazidů (které se připraví postupem podle schématu 1), a tak vznikne předem stanovené velké množství sloučenin jako jedinečné entity.

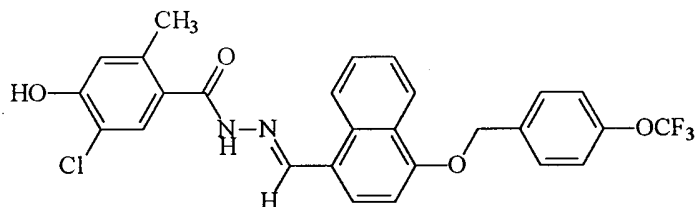
Uvedené syntetizované sloučeniny jsou příklady sloučenin, které lze připravit tímto kombinatorickým přístupem.

Použitím daného postupu, lze také syntetizovat následující sloučeniny:

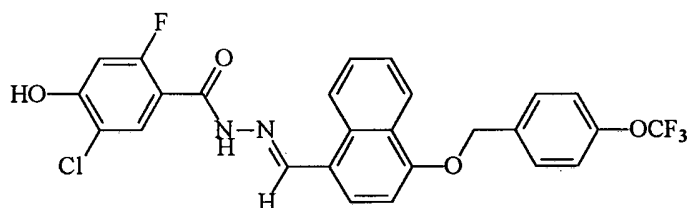
Příklad 123



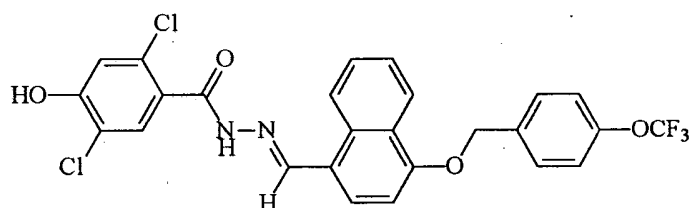
Příklad 124



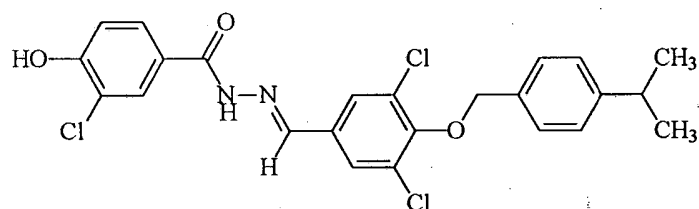
Příklad 125



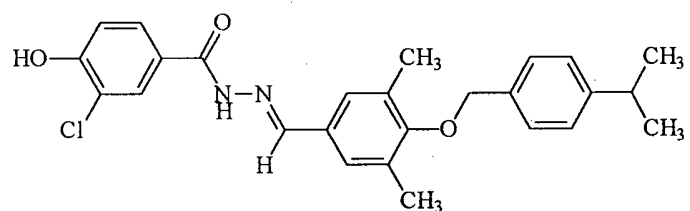
Příklad 126



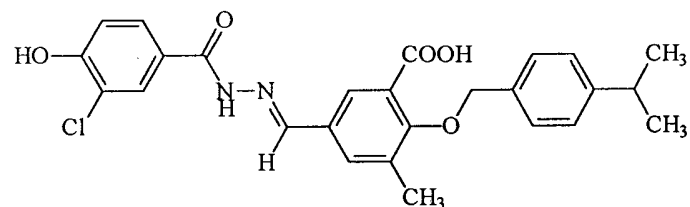
Příklad 127



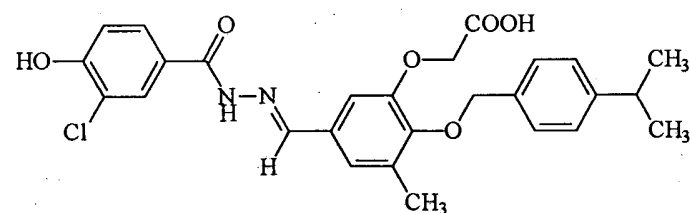
Příklad 128



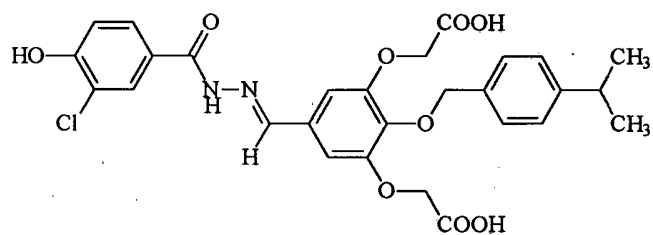
Příklad 129



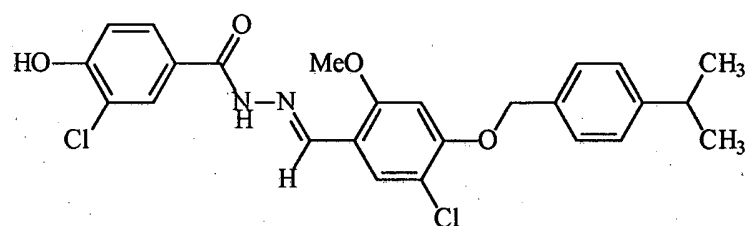
Příklad 130



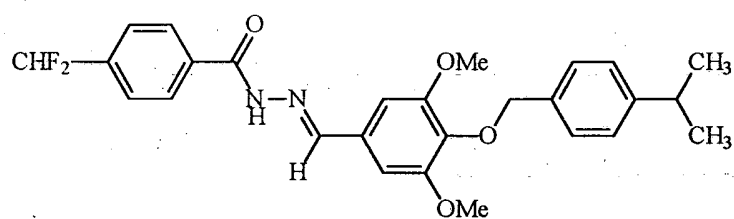
Příklad 131



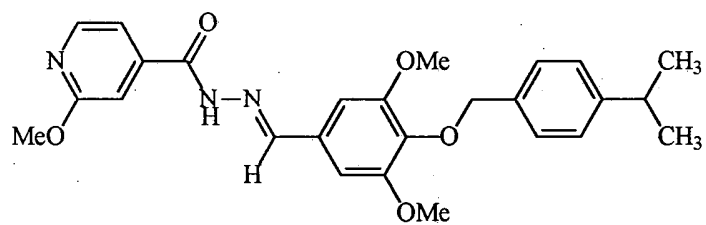
Příklad 132



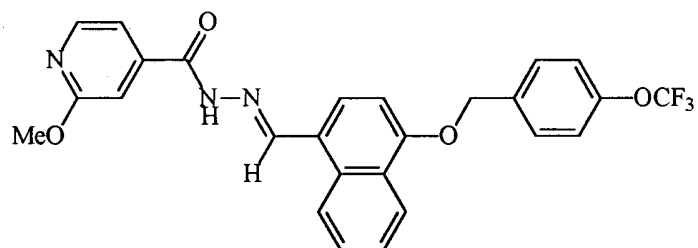
Příklad 133



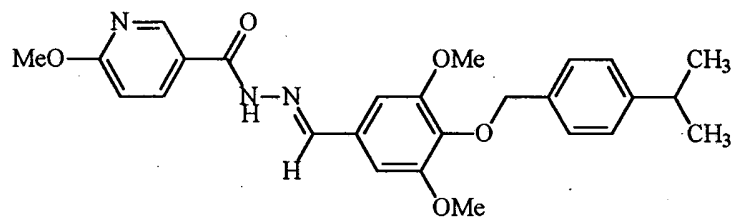
Příklad 134



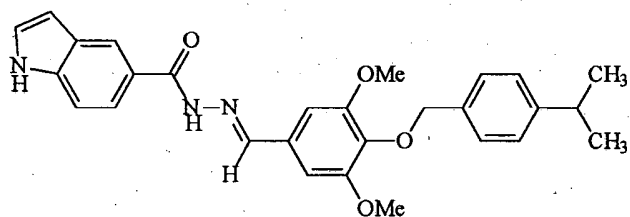
Příklad 135



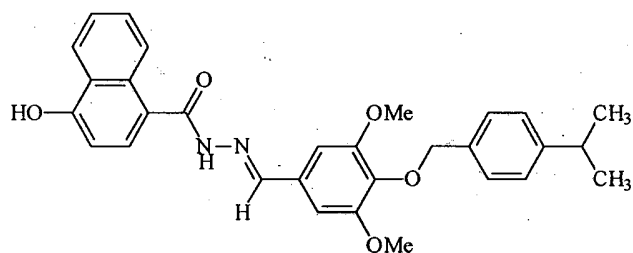
Příklad 136



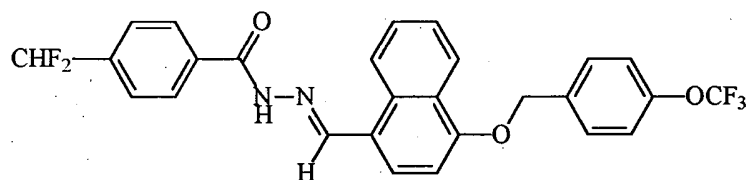
Příklad 137



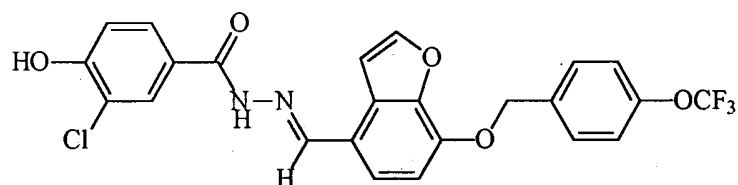
Příklad 138



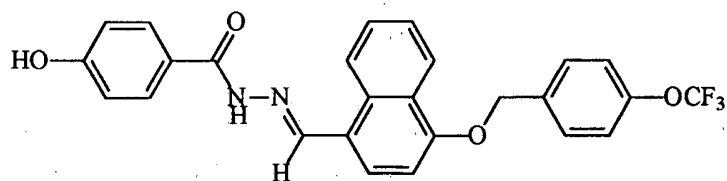
Příklad 139



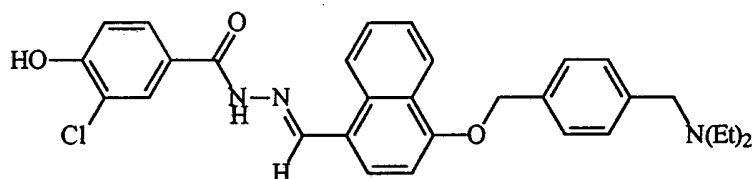
Příklad 140



Příklad 141



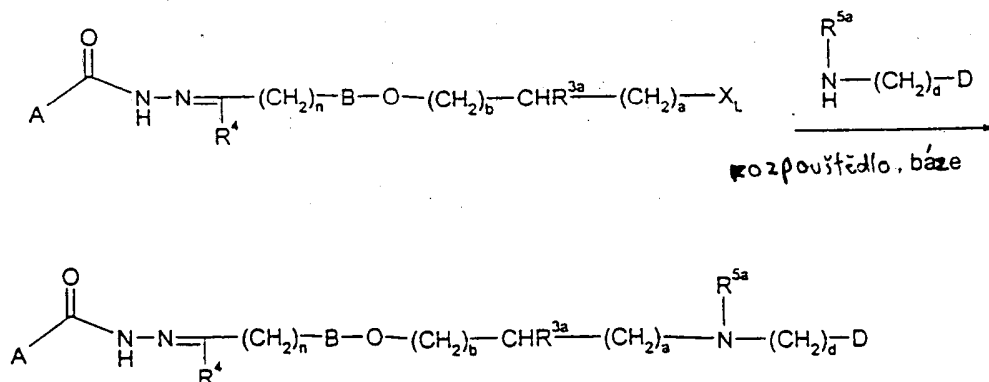
Příklad 142



Obecný postup syntézy dalších derivátů hydrazidů obecného vzorce (III):

Sloučeniny obecného vzorce (I) se podle jednoho provedení předkládaného vynálezu připravují ve formě alkyldenhydrazidů obecného vzorce (II), jak je uvedeno ve schématu 3, tak, že se alkyldenhydrazidy (připravené obecným způsobem uvedeným ve schématu 1 a konkrétněji v příkladu 8) převádějí na jinak derivatizované alkyldenhydrazidy. Tak se amin nechá reagovat s alkyldenhydrazidy obsahujícími odstupující skupinu X_L (schéma 3), a tak vznikne nový alkyldenhydrazid obsahující amin v části molekuly K obecného vzorce (II).

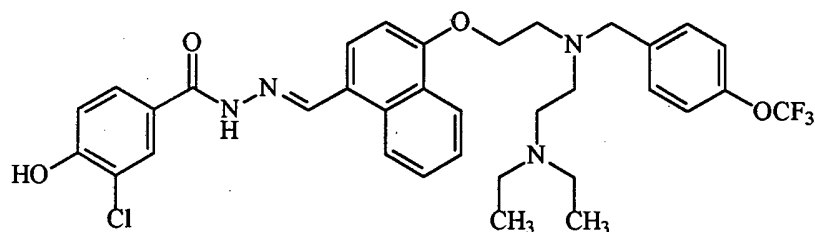
Schéma 3



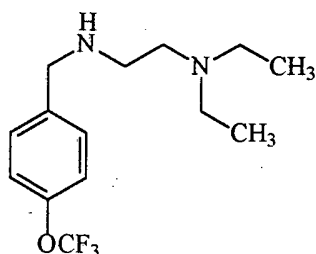
kde A, B, D, n, R^4 , R^{3a} , a, b a d odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a R^{5a} je nižší alkyl. Konkrétní příklady ilustrující přípravu dále derivatizovaných hydrazidů obecného vzorce (II) jsou následující:

Příklad 143

{4-[2-[N'-(2-N,N-diethylaminoethyl)-N'-(4-trifluormethoxybenzylamino)]]ethoxy-1-naftylmethylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



N,N-diethyl-N'-(4-trifluormethoxybenzyl)ethylendiamin:



Roztok (4-trifluormethoxy)benzaldehydu (1,9 g, 10 mmolů), N,N-diethylendiaminu (1,16 g, 10 mmolů), chloridu zinečnatého (1,36 g, 10 mmolů) a kyanohydridoboritanu sodného (1,26 g, 20 mmolů) v methanolu (10 ml) v suché kulaté baňce o objemu 100 ml byl míchán po dobu 8 hodin za laboratorní teploty. Pak byla přidána voda (20 ml) a většina methanolu byla odpařena za sníženého tlaku. Odparek pak byl rozdělen mezi ethylacetát a 1 N HCl. Kyselá vodná fáze byla zneutralizována přebytkem hydroxidu sodného. Tak byl získán surový N,N-diethyl-N'-(4-trifluormethoxybenzyl)ethylendiamin. Tento surový produkt byl použit v následující reakci bez dalšího čištění.

MS (CI): 291. ^1H NMR (CDCl_3): δ 7,4 (m, 2H), 7,2 (m, 2H), 3,9 (brs, 2H), 3,1-2,6 (m, 9H), 1,4-1,1 (t, 6H).

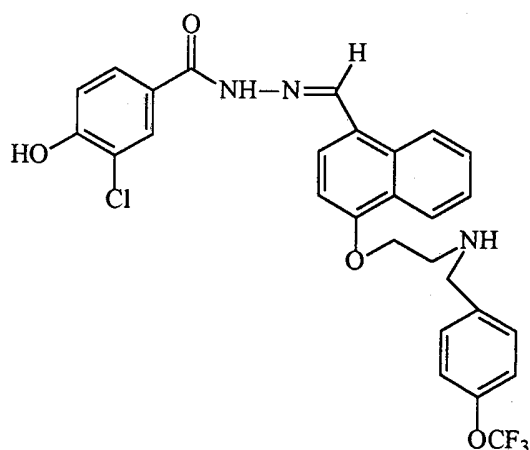
Do baňky obsahující N,N-diethyl-N'-(4-trifluormethoxybenzyl)ethylendiamin (0,29 g, 1 mmol) v DMF (5 ml) byl přidán hydrazid [1-(4-chlorethoxy)naftyl](3-chlor-4-hydroxy)benzoové kyseliny (0,41 g, 1 mmol) a triethylamin (0,1 g, 1 mmol). Výsledný roztok byl zahříván přes noc na teplotu 80 °C. Po

odpaření většiny rozpouštědla za sníženého tlaku byl odparek čištěn "flash" chromatografií (mobilní fáze $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10 : 1) na silikagelu, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu ve formě hnědé pevné látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,7 (1H), 9,0 (brs, 2H), 8,4–7,0 (m, 12H), 4,75 (brs, 1H), 4,65 (brs, 1H), 4,55 (t, 1H), 4,35 (t, 1H), 4,15 (t, 1H), 3,5 (q, 4H), 3,05 (t, 1H), 1,3 (t, 3H), 0,95 (t, 3H). MS (CI): 657, 659.

Příklad 144

{4-[2-[N'-(2-N,N-diethylaminoethyl)-N'-(4-trifluormethoxybenzylamino)]]ethoxy-1-naftylmethylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Do baňky obsahující 4-trifluormethoxybenzylamin (0,29 g, 1 mmol) v DMF (5 ml) byl přidán [4-(2-chlorethoxy)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (0,403 g, 1 mmol) a triethylamin (0,1 g, 1 mmol). Výsledný roztok byl zahříván po dobu 16 hodin na teplotu 80 °C. Po odpaření většiny rozpouštědla za sníženého tlaku byl odparek čištěn "flash" chromatografií (mobilní fáze $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 10 : 1) na silikagelu, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu ve formě hnědé pevné látky.

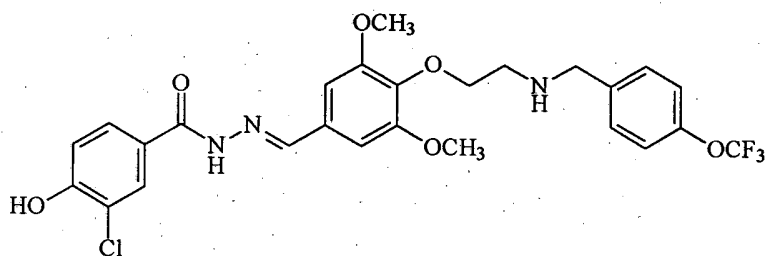
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 11,6 (s, 1H), 9,0 (m, 2H), 8,3 (m, 2H), 8,0 (m, 1H), 7,8 (s, 2H), 7,7 (m, 1H), 7,6 (m, 1H), 7,5 (m, 3H), 7,3

(m,2H), 7,1 (m,2H), 4,3 (t,2H), 3,9 (s,2H), 3,0 (t,2H). MS (CI): 557, 559.

Použitím uvedeného postupu byly připraveny následující sloučeniny podle předkládaného vynálezu:

Příklad 145

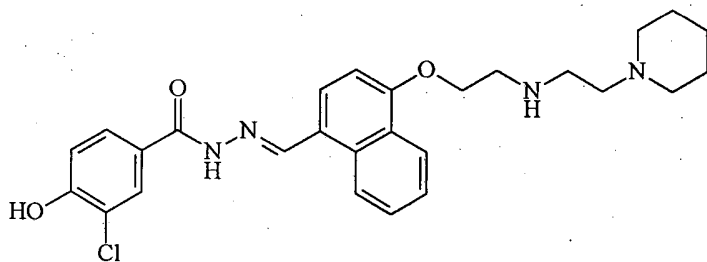
{3,5-dimethoxy-4-[2-(4-trifluormethoxybenzylamino)ethoxy]-benziliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (CD_3OD): δ 2,90 (brt,2H), 3,75 (s,6H), 3,89 (s,2H), 4,08 (brt,2H), 6,87 (d,1H), 7,10 (s,2H), 7,20 (d,2H), 7,43 (d,2H), 7,65 (m,1H), 7,82 (m,1H), 8,11 (brs,1H); MS (APCI): 567,9.

Příklad 146

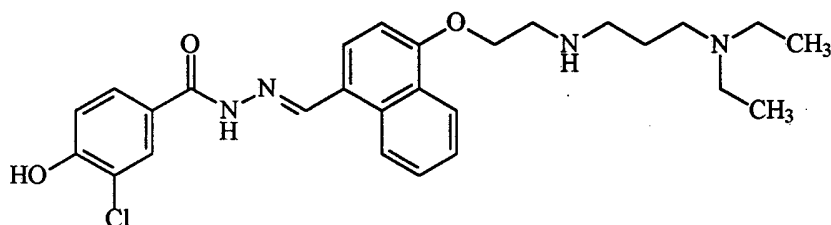
{4-[2-(2-piperidin-1-ylethylamino)ethoxy]naft-1-ylmethylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,53 (m,2H), 1,74 (m,4H), 3,12 (m,2H), 3,40 (m,2H), 3,54 (m,2H), 3,63 (m,4H), 4,52 (s,2H), 7,10 (d,1H), 7,14 (d,1H), 7,60 (t,1H), 7,71 (m,1H), 7,80 (dd,1H), 7,83 (d,1H), 8,00 (d,1H), 8,51 (d,1H), 8,95 (d,1H), 8,98 (s,1H), 11,69 (s,1H); MS (APCI): 495,0.

Příklad 147

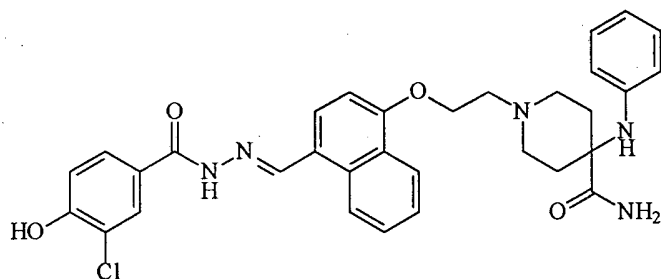
{4-[2-(3-diethylaminopropylamino)ethoxy]naft-1-ylmetylen}
hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,21 (t, 6H), 2,10 (m, 2H), 3,14 (m, 10H), 4,52 (t, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,14 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 7,73 (m, 1H), 7,80 (dd, 1H), 7,84 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,98 (m, 1H), 9,20 (m, 2H), 9,69 (m, 1H), 11,00 (s, 1H), 11,69 (s, 1H); MS (APCI): 497,0.

Příklad 148

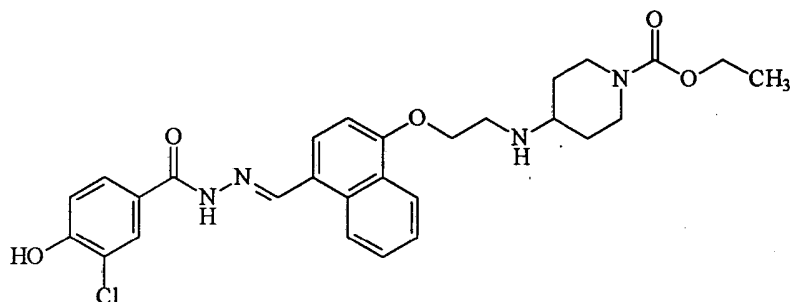
Amid 1-{2-[4-((3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl)naft-1-yloxy]ethyl}-4-fenylaminopiperidin-4-karboxylové
kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,16 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 2,80 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 4,37 (m, 2H), 4,40 (brs, 2H), 4,44 (s, 1H), 6,55-6,62 (m, 3H), 6,96 (s, 1H), 7,03-7,16 (m, 5H), 7,61 (dd, 1H), 7,68 (dd, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 11,63 (s, 1H); MS (APCI): 586,4.

Příklad 149

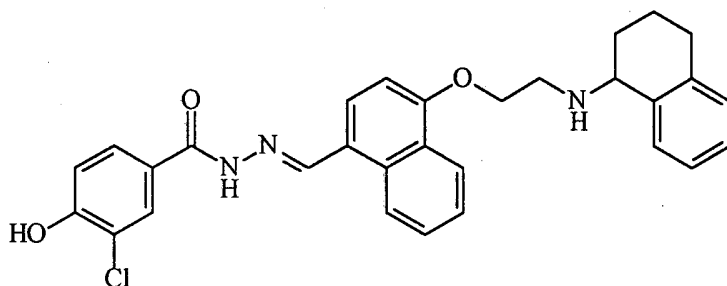
Ethylester 4-{2-[4-((3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazono-
methyl)naft-1-yloxy]ethylamino}piperidin-1-karboxylové
kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,10 (t, 3H), 1,15-1,23 (m, 2H), 1,86 (m, 2H), 2,79 (m, 2H), 3,30 (m, 2H), 3,87 (m, 2H), 3,94 (q, 2H), 4,28 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,51-7,63 (m, 3H), 7,13 (d, 1H), 7,75 (m, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,87 (m, 2H), 11,55 (s, 1H); MS (APCI): 539,1. 541,0.

Příklad 150

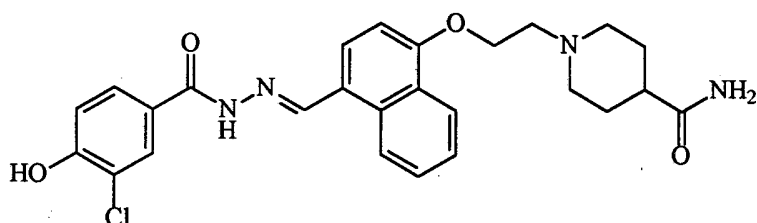
{4-[2-(1,2,3,4-tetrahydronaft-1-ylamino)ethoxy]naft-1-yl-methylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,76 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 2,17 (m, 2H), 2,75-2,94 (m, 2H), 3,61 (m, 2H), 4,55 (m, 2H), 4,71 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,23-7,35 (m, 3H), 7,61 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,81 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,48 (d, 1H), 8,94 (m, 1H), 8,99 (m, 1H), 9,22 (m, 2H), 11,00 (s, 1H), 11,64 (s, 1H); MS (APCI): 514,0, 516,0.

Příklad 151

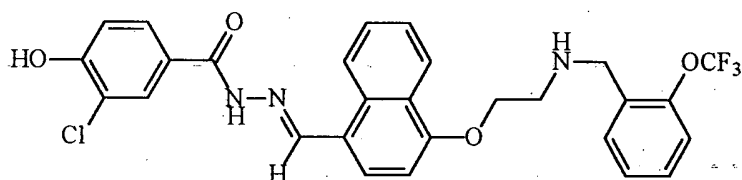
Amid 1-{2-[4-((3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl)naft-1-yloxy]ethyl}piperidin-4-karboxylové kyseliny



MS (APCI): 495,0.

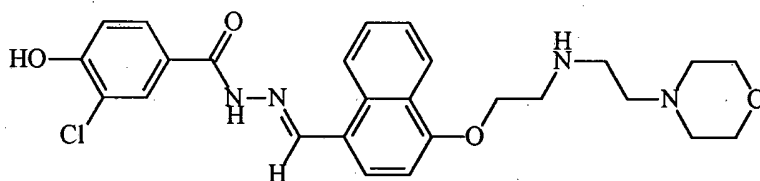
Příklad 152

{4-[2-(2-trifluormethoxybenzylamino)ethoxy]-1-naftylmetylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



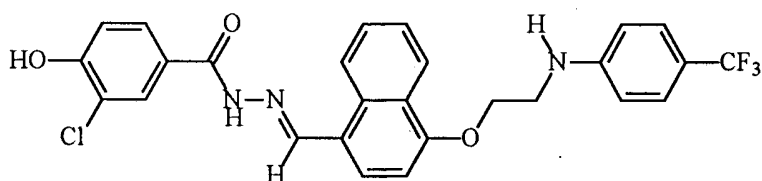
Příklad 153

{4-[2-(4-morfolinylethylamino)ethoxy]-1-naftylmetylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

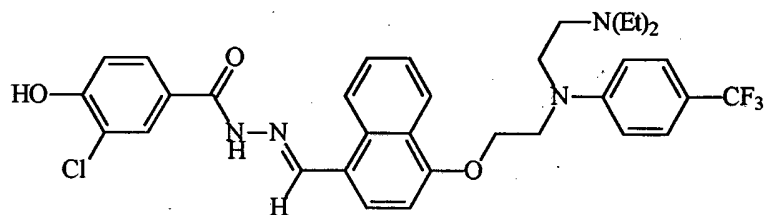


Použitím stejného postupu byly připraveny také následující sloučeniny:

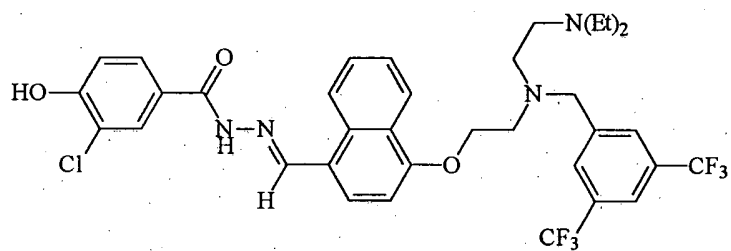
Příklad 154



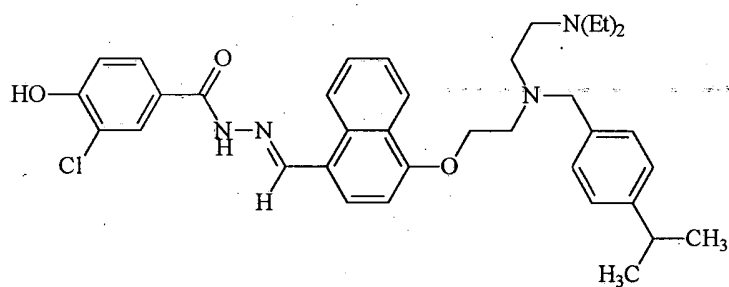
Příklad 155



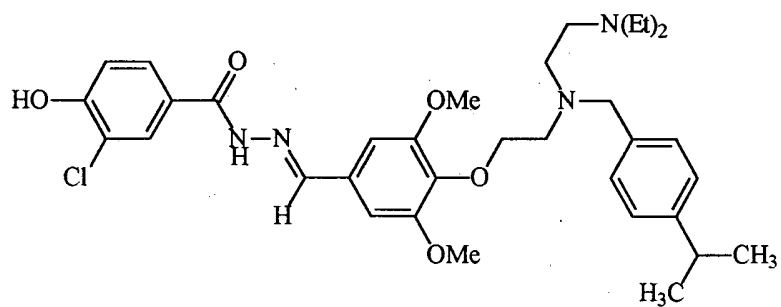
Příklad 156



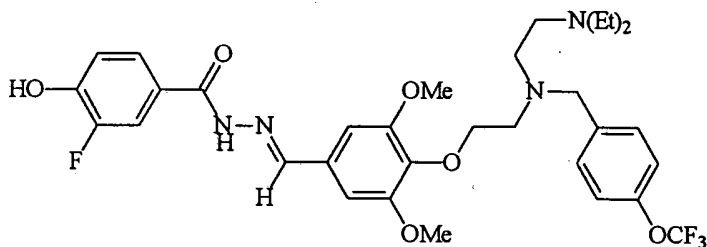
Příklad 157



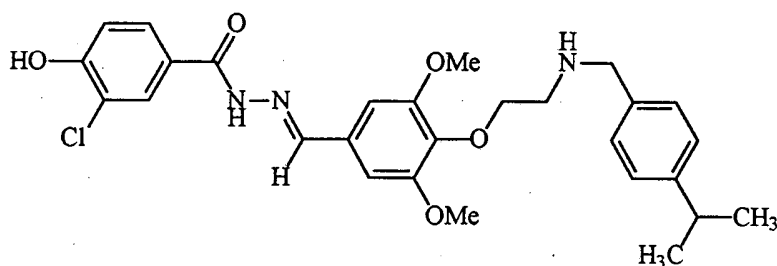
Příklad 158



Příklad 159



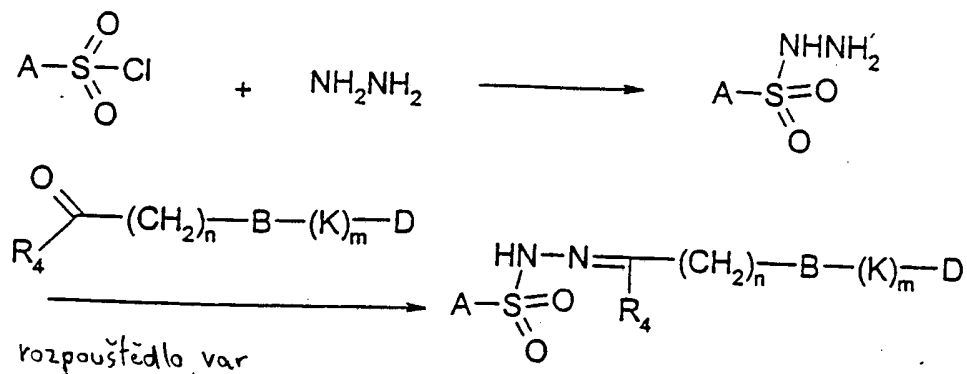
Příklad 160



Obecný postup pro přípravu alkyldenarylsulfonylhydrazidů podle předkládaného vynálezu

Sloučeniny obecného vzorce (I) se podle jednoho provedení předkládaného vynálezu připravují ve formě alkyldenarylsulfonylhydrazidů obecného vzorce (III), tak, že se arylsulfonylhalogenid, například chlorid nebo bromid, převede na odpovídající hydrazidový derivát a pak se vzniklá arylsulfonylhydrazidová sloučenina nechá reagovat se substituovanými aldehydy nebo ketony, čímž vzniknou alkyldenarylsulfonylhydrazidové deriváty, tak jak je ilustrováno ve schématu 4.

Schéma 4



kde A, B, D, m, n a R⁴ odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

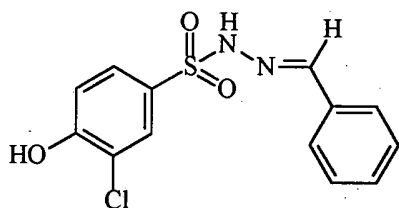
Syntéza arylsulfonylhydrazidových prekurzorů se provádí obecným postupem, který je například popsán v práci Friedman, L., Little, R.L., Reichle, W.R. v Org. Synth. Coll. Vol. V, 1973, 1055-1057, kdy se pomalu přidává arylsulfonylchlorid, buď přímo nebo jako roztok v inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, diemthylether, dioxan nebo diethylether, do přebytku hydrazinu, který je buď v substanci nebo jako roztok v jednom z uvedených rozpouštědel nebo jejich směsi při teplotě -20 °C až 100 °C, s výhodou 0 °C až 60 °C. Když je reakce u konce, přebytek rozpouštědla a těkavých činidel se oddestiluje buď za atmosférického tlaku nebo za sníženého tlaku. Zbylý produkt lze pak dále čistit rekrytalizací z rozpouštědla, jako je methanol, ethanol, isopropanol, voda, toluen, kyselina octová, dioxan, tetrahydrofuran nebo směs dvou nebo více z uvedených rozpouštědel, která jsou slučitelná.

Alternativně lze produkt čistit kolonovou chromatografií mobilní fází dichlormethan/methanol nebo chloroform/methanol nebo isopropanol. Příslušné frakce se pak odpaří buď za atmosférického tlaku nebo za sníženého tlaku, čímž se získá čistý arylsulfonylhydrazid.

Použitím uvedeného postupu se připraví následující sloučeniny:

Příklad 161

Benzylidenhydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzensulfonové kyseliny



3-chlor-4-hydroxybenzensulfonylhydrazid

Roztok 4,82 g (21,2 mmolu) chloridu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (připraveného postupem popsáným v práci Popoff, I.C., Frank, J.R., Whitaker, R.L., Miller, H.J., Demaree, K.D., J. Agr. Food. Chem., 1969, 17, 810) v 15 ml THF byl za míchání přidán po kapkách do 3,4 ml 50% hydrazinhydrátu, vyjádřeno v procentech hmotnostních, (54,5 mmolu, 2,54 ekvivalentu) tak rychle, že teplota reakční směsi zůstala nižší než 10 °C. Po ukončení přidávání vznikla sraženina. Reakční směs byla míchána po dobu dalších 30 minut a ochlazená na teplotu 0 °C. Pevná látka byla odfiltrována na Büchnerově nálevce, několikrát promyta destilovanou vodou a vysušena na vzduchu. Rekrystalizací z methanolu bylo získáno 1,20 g 3-chlor-4-hydroxybenzensulfonylhydrazidu ve formě bílé pevné látky.

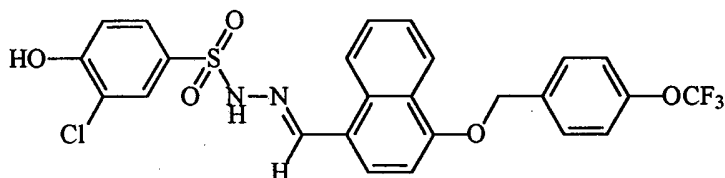
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,78 (brs, 4H), 6,72 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J=2,3$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 5,55 ($J=2,2$ Hz, 1H); MS (CI): m/z 223, 221.

Do roztoku 105 mg (0,48 mmolu) 3-chlor-4-hydroxybenzensulfonylhydrazidu v 5 ml methanolu bylo přidáno 0,05 ml (52 mg, 0,49 mmolu) benzaldehydu a jedna kapka kyseliny octové. Po 30 minutách míchání byla reakční směs odpařena. "Flash" chromatografií (silikagel, mobilní fáze hexan/ethylacetát 2 : 1) bylo získáno 67 mg (výtěžek 45 % molárních) sloučeniny uvedené v titulu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,10 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,38 (m, 3H), 7,55 (dd, $J=2,3$ Hz, 6,0 Hz, 2H), 7,66 (d, $J=2,2$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 11,3 (m, 2H); MS (CI): 311.

Příklad 162

[4-(4-trifluormethoxybenzyloxy)-1-naftylmethylen]hydrazidu
3-chlor-4-hydroxybenzensulfonové kyseliny

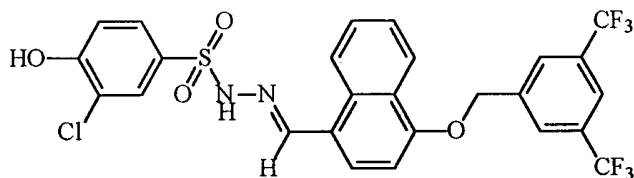


Do roztoku 3-chlor-4-hydroxybenzensulfonylhydrazidu (105 mg, 0,48 mmolu) v 5 ml methanolu byl přidán 4-trifluormethoxybenzyloxy-1-naftaldehyd (163 mg, 0,49 mmolu) a katalytické množství ledové kyseliny octové (5 kapek). Vzniklá reakční směs byla míchána přes noc a přefiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku, čímž byl získán surový produkt. "Flash" chromatografií (silikagel, mobilní fáze hexan/ethylacetát 1 : 1) bylo získáno 145 mg (výtěžek 56 % molárních) sloučeniny uvedené v titulu ve formě pevné látky.

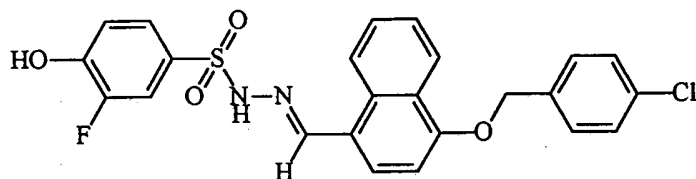
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5,27 (s, 2H), 6,06 (s, 1H), 6,83 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,50–7,60 (m, 5H), 7,80 (s, 1H), 7,85 (dd, $J=3,0$ Hz, 8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,36 (d, $J=7,76$ Hz, 1H), 8,67 (d, $J=8,5$ Hz, 1H); MS (CI): 551, 553.

Použitím stejného postupu byly připraveny také následující sloučeniny:

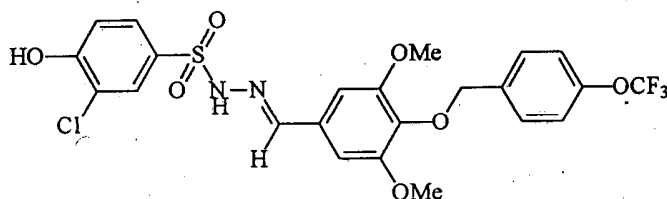
Příklad 163



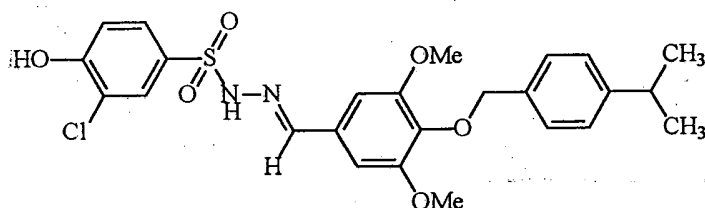
Příklad 164



Příklad 165



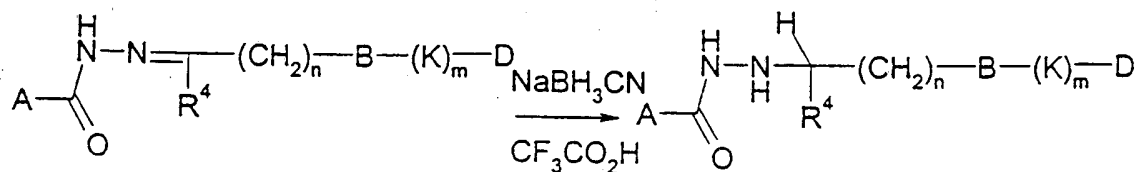
Příklad 166



Syntéza alkylhydrazidů podle předkládaného vynálezu:

Alkylidenhydrazidové deriváty se redukují na dihydroderiváty postupem uvedeným ve schématu 5.

Schéma 5



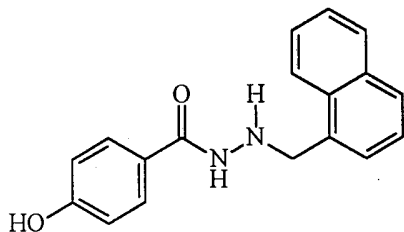
kde A, R⁴, B, K, D, m a n odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

Alkylhydrazidové deriváty se připravují redukcí (např. Lane, C.F. (1975) Synthesis, str. 135) odpovídajících alkylidenhydrazidů pomocí kovových hydridů, jako je

tetrahydridoboritan sodný nebo kyanohydridoboritan sodný. Alkylidenhydrazidový derivát se nechá reagovat s 1 ekvivalentem až s 10 ekvivalenty, s výhodou s 1 ekvivalentem až s 3 ekvivalenty, kyanohydridoboritanu sodného v rozpouštědle, jako je methanol, ethanol, isopropanol, tetrahydrofuran, dioxan, voda nebo slučitelná směs dvou či více rozpouštědel. Nepovinně se jako katalyzátor používá malé množství kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina trifluoroctová, kyselina octová nebo kyselina sírová. Reakce se provádějí při teplotě 0 °C až 60 °C, s výhodou při teplotě 10 °C až 30 °C. Když je reakce podle HPLC nebo TLC (silikagel, mobilní fáze 1 % objemové methanolu v dichlormethanu) u konce, rozpouštědla se odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelové koloně mobilní fází 1 % objemové methanolu v dichlormethanu nebo chloroform. Příslušné frakce se pak odpaří, čímž se získá požadovaný produkt. Konkrétní příklady ilustrující přípravu alkylhydrazidů podle předkládaného vynálezu jsou následující:

Příklad 167

(1-naftylmethyl)hydrazid 4-hydroxybenzoové kyseliny



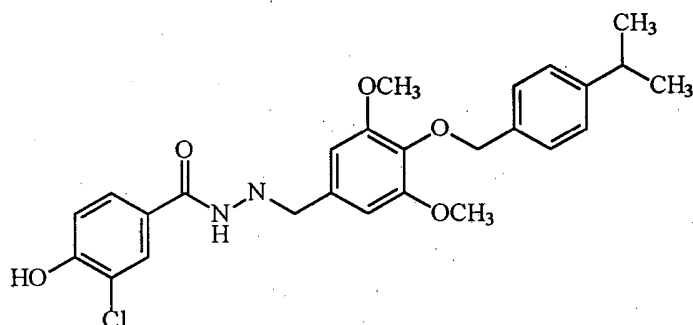
(1-naftylmethylen)hydrazid 4-hydroxybenzoové kyseliny (100 mg, 0,34 mmolu) byl rozpuštěn v methanolu (10 ml) a pyk k němu byl přidán kyanohydridoboritan sodný (236 mg, 4,1 mmolu) a dvě kapky kyseliny trifluoroctové. Po třech hodinách míchání reakční směsi za laboratorní teploty bylo rozpouštědlo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl nanesen na silikagelovou kolonu a eluován mobilní fází dichlormethan/methanol (99/1). Odpařením příslušných frakcí za

sníženého tlaku byla získána sloučenina uvedená v titulu ve výtěžku 30 % molárních. MS (ESI) m/z 293 ($M+H$)⁺.

Stejným postupem byla vyrobena následující sloučenina:

Příklad 168

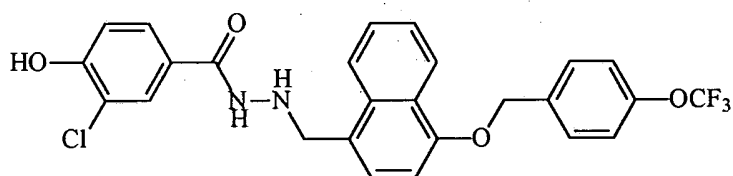
N-[4-(4-isopropylbenzyloxy)-3,5-dimethoxybenzyl]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



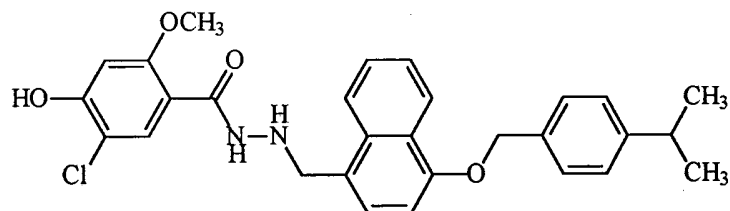
¹H NMR (DMSO- d_6): δ 1,18 (d, 6H), 2,87 (m, 1H), 3,75 (s, 6H), 3,90 (m, 2H), 4,80 (s, 2H), 5,43 (brs, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,98 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 7,64 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 9,89 (brs, 1H), 10,80 (s, 1H); MS (APCI): 485,2.

Navíc, lze také připravit následující sloučeniny:

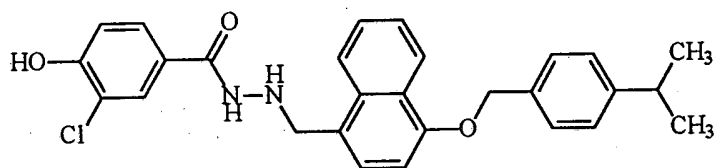
Příklad 169



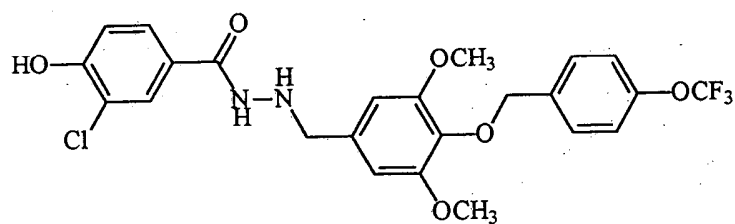
Příklad 170



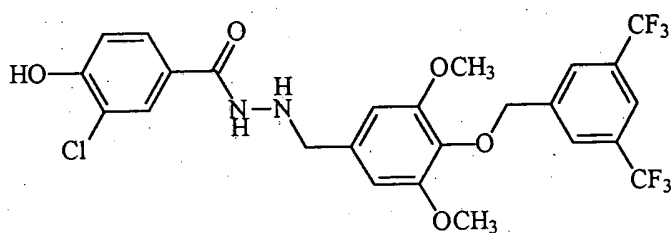
Příklad 171



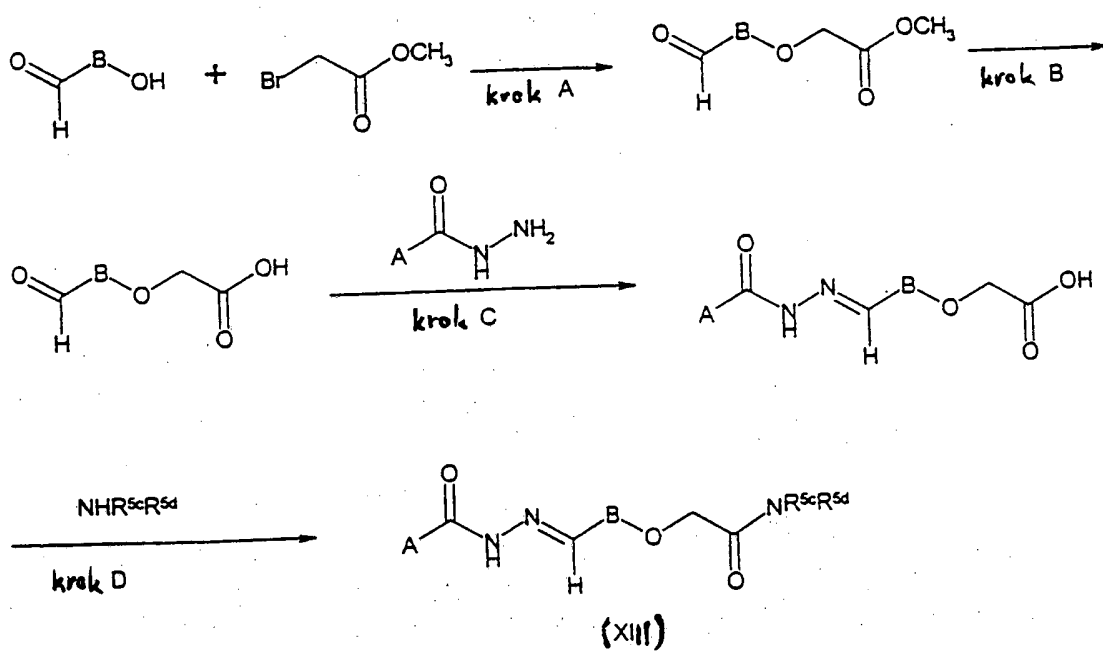
Příklad 172



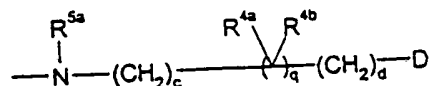
Příklad 173



Obecný postup pro syntézu sloučenin obecného vzorce (XIII):



kde A a B odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a $-NR^{5c}R^{5d}$ je



kde R^{5a} , R^{4a} , R^{4b} , c, q, d a D odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) nebo

$-D'$, kde D' je definováno jako podmnožina $-D$, která sestává z primárního nebo sekundárního aminu, který reaguje jako nukleofil.

Krok A:

Reakce je známá a obecně se provádí tak, že se míchá hydroxybenzaldehyd, hydroxynaftaldehyd nebo podobně s esterem (methyl, ethyl nebo nižší alkylester) bromoctové kyseliny v přítomnosti báze, jako je uhličitán litný, sodný, draselný nebo cesný v rozpouštědle, jako je aceton, 2-methyl-3-pentanon, tetrahydrofuran, dioxan, DMSO, DMF, ethylenglykol, benzen, toluen nebo směs těchto rozpouštědel. Reakce se provádějí při teplotě 0 °C až 130 °C, s výhodou 20 °C až 100 °C a nejvýhodněji při teplotě varu rozpouštědla. Reakce se s výhodou provádějí pod inertní atmosférou jako je N_2 nebo Ar. Když je reakce u konce, což se zjistí vymizením výchozího esteru podle TLC nebo HPLC, rozpouštědlo se odpaří za normálního nebo za sníženého tlaku. Produkt se případně dále čistí buď krystalizací z rozpouštědla, jako je ethanol, methanol, isopropanol, toluen, xylen, hexan, tetrahydrofuran, diethylether, dibutylether, voda nebo směs dvou nebo více těchto rozpouštědel. Alternativně lze produkt čistit kolonovou chromatografií mobilní fází dichlormethan/methanol nebo chloroform/methanol.

Krok B:

Výsledný derivát esteru octové kyseliny se pak hydrolyzuje postupy, které jsou odborníkům dobře známé, jako je rozpuštění

sloučeniny ve vhodném rozpouštědle, jako je nižší alkohol (methanol, ethanol nebo isopropanol), DMF, dioxan nebo DMSO a přidání vodné báze, jako je hydroxid litný, sodný nebo draselný. Reakce se provádějí při teplotě 0 °C až 130 °C, s výhodou 20 °C až 100 °C. Když je reakce u konce, což se zjistí vymizením výchozího esteru podle TLC nebo HPLC, rozpouštědlo se odpaří za normálního nebo za sníženého tlaku. Produkt se pak izoluje nalitím odparku do vody nebo studené vody a okyselením směsi anorganickou kyselinou, jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová. Produkt se pak odfiltruje nebo se extrahuje rozpouštědlem, jako je ethylacetát, toluen, dichlormethan nebo diethylether a rozpouštědlo se pak odpaří za normálního nebo za sníženého tlaku. Produkt se případně dále čistí buď krystalizací z rozpouštědla, jako je ethanol, methanol, isopropanol, toluen, xylen, hexan, tetrahydrofuran, diethylether, dibutylether, voda nebo směs dvou nebo více těchto rozpouštědel. Alternativně lze produkt čistit kolonovou chromatografií mobilní fází dichlormethan/methanol nebo chloroform/methanol.

Krok C:

Na výsledné karbonylové sloučeniny se působí acylhydrazidem v rozpouštědle. Rozpouštědlo je jedno z následujících: ethanol, methanol, isopropanol, tert.-butanol, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, chlorbenzen, anizol, benzen, chloroform, dichlormethan, DMSO, kyselina octová, voda nebo slučitelná směs dvou nebo více uvedených rozpouštědel. Dále lze přidat katalyzátor, jako je kyselina octová. Pak lze také do reakční směsi přidat dehydratační činidlo, jako je triethylorthoformiát. Reakce se provádí tak, že se reakční směs míchá, s výhodou pod inertní atmosférou N₂ nebo Ar při teplotách 0 °C až 140 °C, s výhodou 10 °C až 80 °C. V mnoha případech produkt jednoduše po skončení reakce vykrytalizuje a podtlakově se odfiltruje. Dále jej lze, pokud je to nutné, čistit krystalizací z rozpouštědla, jako je rozpouštědlo

vhodné pro reakci. Produkt lze také izolovat tak, že se reakční směs odpaří za sníženého tlaku a následně se provede kolonová chromatografie na silikagelu mobilní fází, jako je chloroform/methanol nebo dichlormethan/methanol nebo chloroform/ethylacetát.

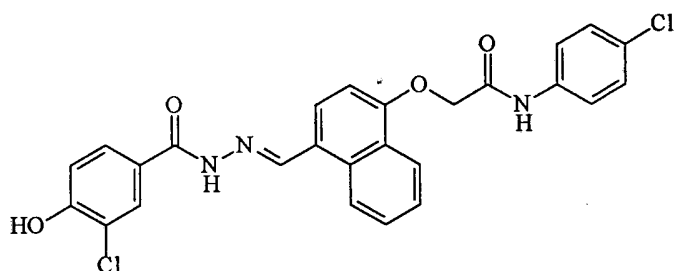
Krok D:

Výsledná kyselina se pak spojuje s primárním nebo sekundárním aminem za použití jednoho ze způsobů, které jsou odborníkům dobře známé. Toto spojení se provádí využitím jednoho ze standardních způsobů pro syntézu amidů nebo peptidů, jako je vytvoření aktivního esteru, anhydridu nebo acylhalogenidu, který pak reaguje s aminem, čímž vznikne sloučenina obecného vzorce (XIII). Krok D lze také provést kombinatoricky s vybraným počtem aminů. Produkt se pak izoluje filtrací nebo extrakcí rozpouštědlem, jako je ethylacetát, toluen, dichlormethan nebo diethylether a rozpouštědlo se pak odpaří za normálního nebo za sníženého tlaku. Produkt se případně dále čistí buď krystalizací z rozpouštědla, jako je ethanol, methanol, isopropanol, toluen, xylen, hexan, tetrahydrofuran, diethylether, dibutylether, voda nebo směs dvou nebo více těchto rozpouštědel. Alternativně lze produkt čistit kolonovou chromatografií mobilní fází dichlormethan/methanol nebo chloroform/methanol nebo isopropanol, čímž se získá sloučenina obecného vzorce (XIII).

Konkrétní příklady ilustrující přípravu sloučenin obecného vzorce (XIII) podle předkládaného vynálezu jsou následující.

Příklad 174

2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naft-1-yl-oxy}-N-(4-chlorfenyl)acetamid



Krok A: Hydroxynaftaldehyd (10 g, 58 mmolů), uhličitan draselný (16 g, 110 mmolů) a methylester kyseliny bromoctové (16 g, 100 mmolů) byly zahřívány přes noc k varu pod zpětným chladičem v acetonu (120 ml). Reakční směs pak byla nalita do Erlenmeyerovy baňky obsahující 500 ml ledových štěpin. Směs pak byla míchána dokud se všechen led nerozpustil. Methylester (4-formylnaft-1-yloxy)octové kyseliny (13 g, 50 mmolů) byl odfiltrován a přes noc vysušen za sníženého tlaku.

^1H NMR (CDCl_3): δ 3,86 (s, 3H), 4,93 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,61 (t, 1H), 7,72 (t, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,42 (d, 1H), 9,29 (d, 1H), 10,22 (s, 1H).

Krok B: Ester z kroku A (13 g, 50 mmolů) byl rozpuštěn v methanolu (100 ml) a byl k němu přidán 2 M NaOH (40 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána přes noc a odpařena za sníženého tlaku na objem 100 ml. Odparek byl nalit do 500 ml ledových štěpin a směs byla okyselena (kontrola pH papírkem) pomocí 3 N HCl. Směs pak byla míchána dokud se všechen led nerozpustil. (4-formylnaft-1-yloxy)octová kyselina byla odfiltrována a promyta vodou.

Krok C: Do roztoku 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (2 g, 10,7 mmolů) v DMSO (20 ml) byla přidána (4-formylnaft-1-yloxy)octová kyselina z kroku B (3 g, 13 mmolů) a katalytické množství kyseliny octové (10 kapek). Roztok byl míchán přes noc a zředěn ethylacetátem. Pak byl roztok promyt vodou (3x), nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušen MgSO_4 . Objem roztoku byl odpařením snížen na 100 ml a roztok byl umístěn do ledové lázně. Vzniklá pevná látka byla odfiltrována a promyta studeným ethylacetátem, čímž byla získána

{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naft-1-yl-oxy}-
-N-(4-chlorfenyl)octová kyselina.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,91 (s,2H), 6,95 (d,1H), 7,02 (d,1H), 7,55 (t,1H), 7,64 (t,1H), 7,74 (d,1H), 7,92 (d,1H), 8,27 (d,1H), 8,90 (m,2H), 10,92 (brs,2H), 11,63 (s,1H), 13,14 (brs,1H).

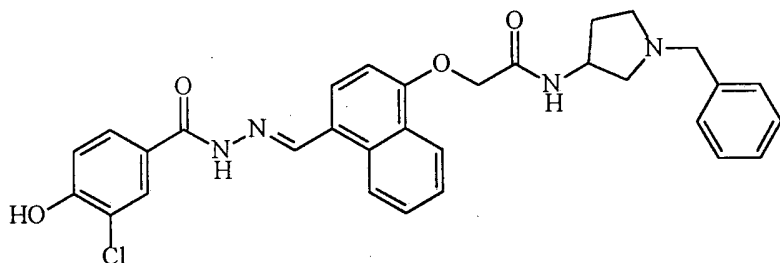
Krok D: Do roztoku hydrazonkarboxylové kyseliny (50 mmolů) v bezvodém DMSO byl přidán roztok karbonyldiimidazolu (55 mmolů) v bezvodém DMSO. Po ukončení vývoje plynu (po 3 až 4 minutách) byl přidán amin a reakční směs byla míchána po dobu 3 hodin. Pak byla reakční směs zředěna ethylacetátem a promyta vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušena síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla byl získán surový produkt, který byl čištěn HPLC na reversní fázi, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,99 (s,2H), 7,04 (m,2H), 7,36 (d,2H), 7,65 (m,4H), 7,79 (t,2H), 7,99 (s,1H), 8,40 (d,1H), 8,72 (s,1H), 8,92 (d,1H), 10,42 (s,1H), 10,96 (s,1H), 11,69 (s,1H); MS (APCI): 507,9.

Stejným způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

Příklad 175

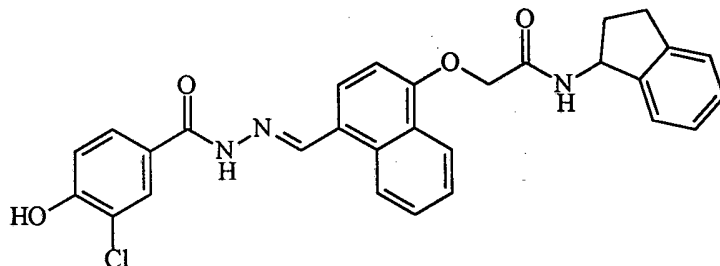
N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naft-1-yloxy}acetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,96 (m,2H), 2,32 (m,5H), 4,58 (s,2H), 6,78 (d,1H), 6,92 (d,1H), 7,15 (m,5H), 7,47 (t,1H), 7,52 (t,1H), 7,62 (d,2H), 7,82 (d,1H), 8,18 (m,2H), 8,78 (d,2H), 10,75 (brs,1H), 11,52 (s,1H); MS (APCI): 556,9.

Příklad 176

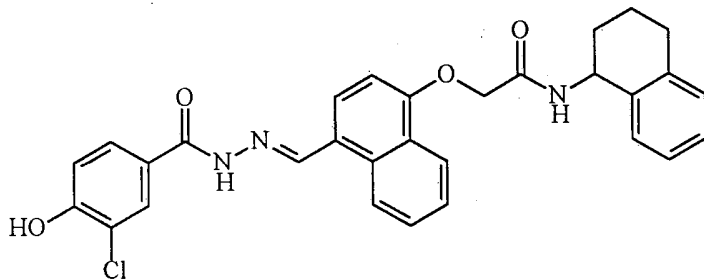
2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naft-1-yl-oxy}-N-indan-1-ylacetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,94 (m,1H), 2,40 (m,1H), 2,80-3,07 (m,3H), 4,87 (s,2H), 7,04 (d,1H), 7,10 (d,1H), 7,21 (m,4H), 7,61 (t,1H), 7,69 (t,1H), 7,80 (t,2H), 8,10 (s,1H), 8,42 (d,1H), 8,64 (d,1H), 8,98 (m,2H), 11,00 (brs,1H), 11,68 (s,1H); MS (APCI): 514, 516.

Příklad 177

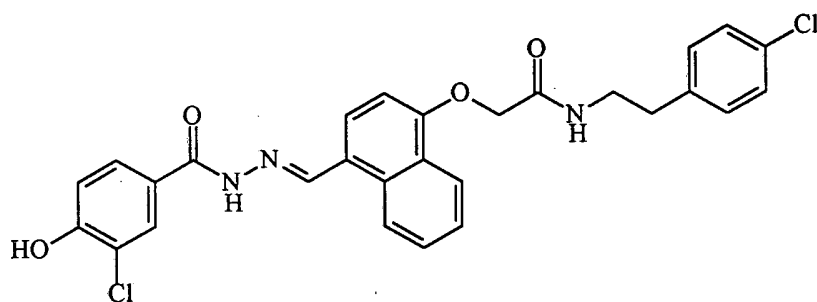
2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naft-1-yl-oxy}-N-(1,2,3,4-tetrahydronaftalen-1-yl)acetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,75 (m,2H), 1,92 (m,2H), 2,74 (m,2H), 4,87 (m,2H), 5,12 (m,1H), 7,12 (m,6H), 7,61 (t,1H), 7,74 (t,1H), 7,84 (m,2H), 8,01 (s,1H), 8,40 (d,1H), 8,62 (d,1H), 8,97 (m,2H), 11,72 (s,1H); MS (APCI): 528, 530.

Příklad 178

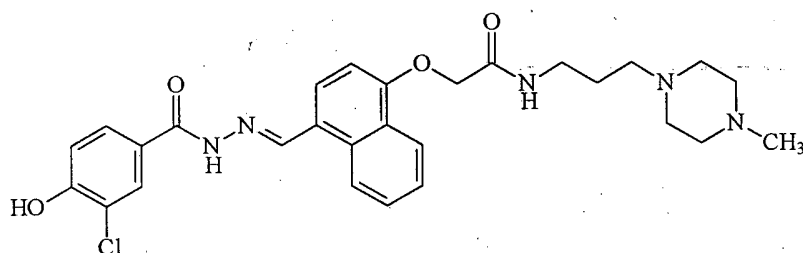
2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naft-1-yl-oxy}-N-[2-(4-chlorfenyl)ethyl]acetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,40 (t,2H), 2,79 (t,2H), 4,74 (s,2H), 6,96 (d,1H), 7,10 (d,1H), 7,63 (t,1H), 7,69 (t,1H), 7,72 (m,2H), 7,81 (s,1H), 8,01 (m,2H), 8,23 (t,1H), 8,40 (d,1H), 8,95 (s,1H), 9,01 (d,1H), 10,98 (brs,1H), 11,70 (s,1H); MS (APCI): 538,8, 537,8.

Příklad 179

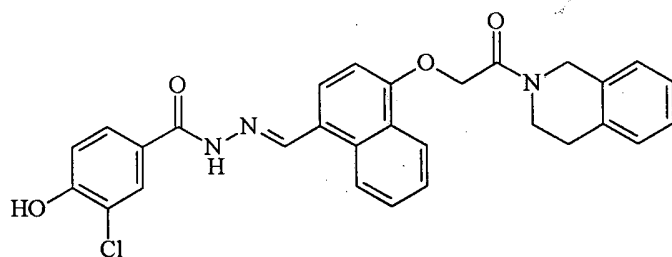
2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naft-1-yl-oxy}-N-[3-(4-methylpiperazin-1-yl)propyl]acetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,50 (m,2H), 2,26 (m,2H), 2,48 (m,5H), 3,01 (m,8H), 4,53 (s,2H), 6,78 (d,1H), 6,89 (d,1H), 7,38 (t,1H), 7,47 (t,1H), 7,5 (t,2H), 7,76 (d,1H), 8,01 (t,1H), 8,22 (d,1H), 8,68 (d,1H), 8,74 (s,1H), 10,74 (brs, 1H), 11,45 (s,1H); MS (APCI): 538,0.

Příklad 180

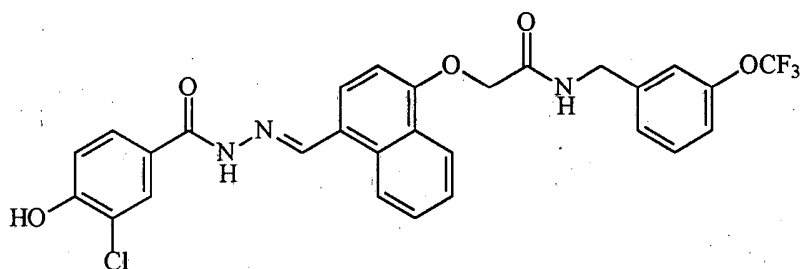
{4-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-2-oxoethoxy]-naft-1-ylmetylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,90 (d,2H), 2,75 (m,2H), 4,70 (d,2H), 5,24 (s,2H), 6,90 (t,2H), 7,10 (m,4H), 7,66 (m,4H), 8,01 (s,1H), 8,34 (t,1H), 8,95 (m,2H), 10,97 (brs,1H), 11,68 (brs,1H); MS (APCI): 514,2.

Příklad 181

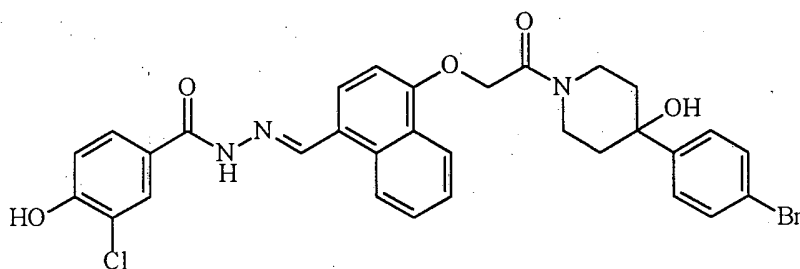
2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naft-1-yl-oxy}-N-(3-trifluormethoxybenzyl)acetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,49 (d,2H), 4,90 (s,2H), 7,13 (m,2H), 7,42 (m,4H), 7,59 (dd,1H), 7,68 (dd,1H), 7,78 (m,2H), 8,03 (s,1H), 8,51 (d,1H), 8,79 (t,1H), 9,0 (m,2H), 10,85 (brs,1H), 11,72 (s,1H); MS (APCI): 572,1.

Příklad 182

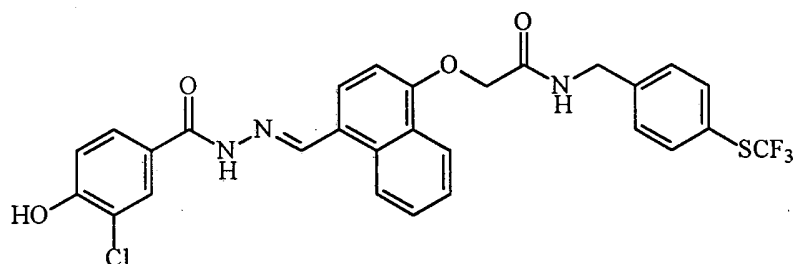
{4-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)-2-oxoethoxy]-naft-1-ylmetylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



MS (APCI): 636, 638.

Příklad 183

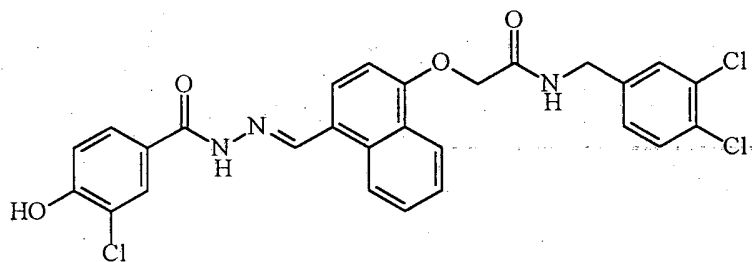
2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naft-1-yl-oxy}-N-(4-trifluormethylsulfanylbenzyl)acetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,48 (d, 2H), 4,88 (s, 2H), 7,08 (m, 2H), 7,45 (d, 2H), 7,68 (m, 4H), 7,82 (m, 2H), 8,01 (d, 1H), 8,52 (d, 1H), 8,87 (t, 1H), 8,96 (s, 1H), 9,01 (d, 1H), 10,98 (brs, 1H), 11,72 (s, 1H); MS (APCI): 588,2.

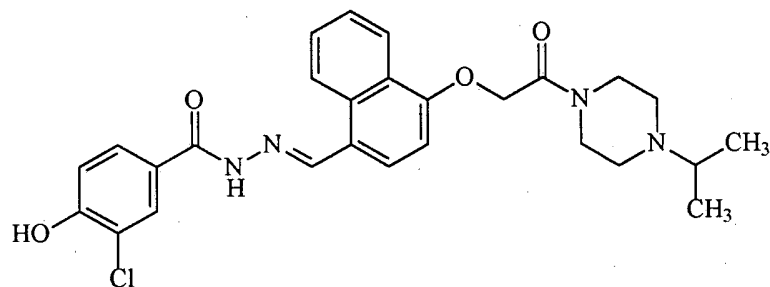
Příklad 184

2-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naft-1-yl-oxy}-N-(3,4-dichlorobenzyl)acetamid



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,42 (d, 2H), 4,91 (s, 2H), 7,08 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,48-7,76 (m, 4H), 7,82 (d, 2H), 8,04 (d, 1H), 8,51 (dd, 1H), 8,83 (m, 1H), 8,91 (s, 1H), 10,02 (d, 1H), 11,00 (brs, 1H), 11,73 (s, 1H); MS (APCI): 556,0.

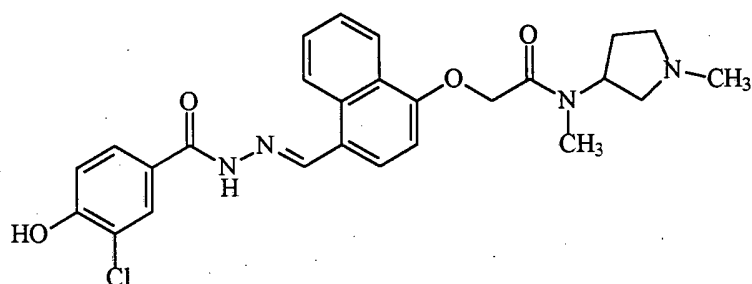
Příklad 185



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,97 (d, 6H), 2,42 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,68 (septet, 1H), 3,49 (m, 4H), 5,12 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,60 (t, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,80 (d, 2H), 8,01 (d, 1H),

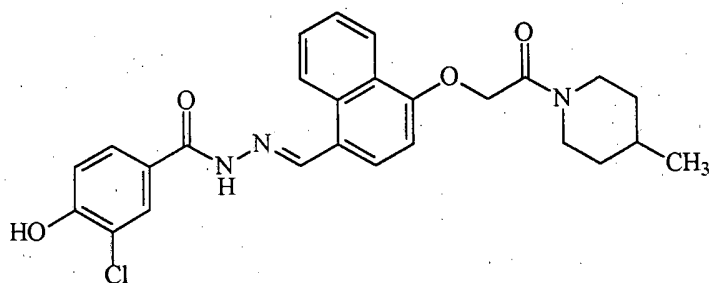
8,33 (d,1H), 8,94 (s,1H), 9,00 (d,1H), 11,68 (s,1H); MS (APCI, neg.): 507,1, 509,1.

Příklad 186



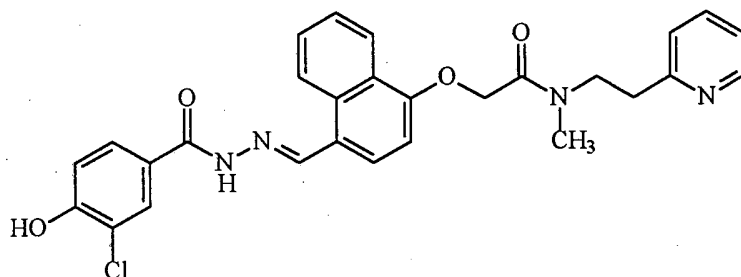
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,75 (m,2H), 2,25 (m,2H), 2,24 (d,3H), 2,39 (kvintet,1H), 3,26 (m,2H), [2,84 (s,1,5H) + 3,04 (s,1,5H), 3H], 5,16 (d,2H), 6,72 (t,1H), 7,07 (d,1H), 7,62 (t,1H), 7,68 (t,1H), 7,78 (dd,2H), 8,00 (d,1H), 8,34 (m,1H), 8,94 (s,1H), 9,00 (d,1H), 11,65 (brs,1H); MS (APCI): 495,2, 497,2.

Příklad 187



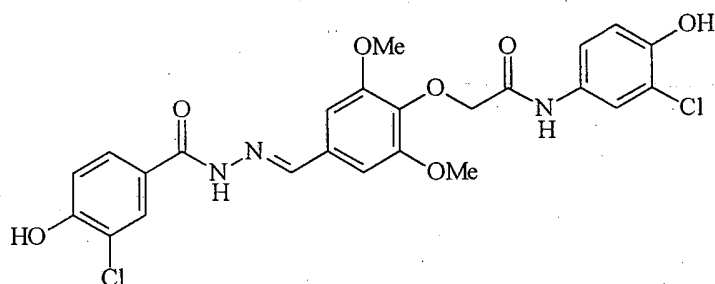
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,86 (s,3H), 1,48 (m,4H), 2,38 (t,1H), 2,72 (m,1H), 3,09 (t,1H), 3,84 (t,1H), 4,18 (t,1H), 5,12 (m,2H), 7,03 (d,1H), 7,11 (d,1H), 7,59 (t,1H), 7,64 (t,1H), 7,82 (d,2H), 8,01 (s,1H), 8,33 (d,1H), 8,94 (s,1H), 9,00 (d,1H), 11,0 (brs,1H), 11,69 (s,1H); MS (APCI): 480,1, 482,1.

Příklad 188



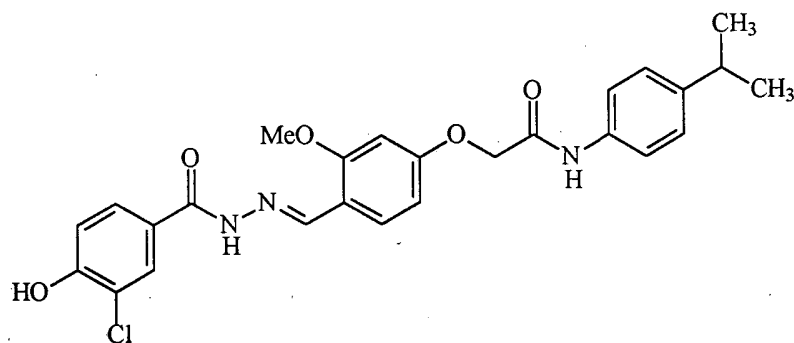
^1H NMR (DMSO- d_6): δ [2,88 (s,1,5H), + (s,1,5H),3H], 2,95 (t,1H), 3,01 (s,1,5H), 3,10 (s,1,5H), 3,10 (t,1H), 3,69 (t,1H), 3,81 (t,1H), 5,05 (d,2H), [6,66 + 6,95 (d),1H], 7,10 (d,1H), [7,20 + 7,38 (d), 1H], 7,29 (d,1H), 7,67 (m,5H), 8,01 (s,1H), 8,30 (t,1H), 8,53 (dd,1H), 8,97 (m,2H), 11,67 (brs,1H); MS (APCI): 517,3, 519,2.

Příklad 189



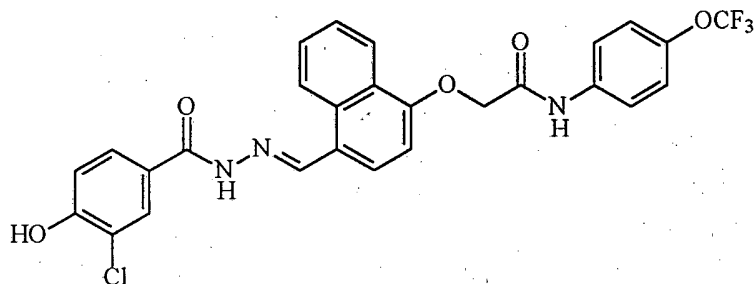
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,88 (s,6H), 4,75 (s,2H), 6,93 (d,1H), 7,08 (m,3H), 7,34 (dd,1H), 7,74 (dd,1H), 7,79 (d,1H), 7,95 (s,1H), 8,37 (s,1H), 9,74 (s,1H), 10,03 (m,1H), 10,96 (brs,1H), 11,76 (brs,1H); MS (APCI): 534,4, 536,2.

Příklad 190



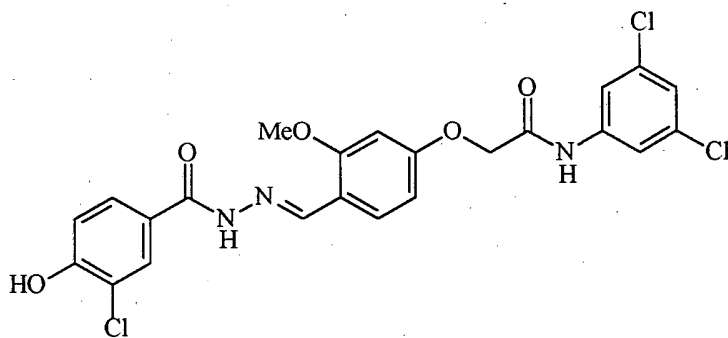
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,18 (d, 6H), 2,85 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 4,76 (s, 2H), 6,71 (d, 1H), 6,78 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,20 (d, 2H), 7,58 (d, 2H), 7,78 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,70 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 10,92 (brs, 1H), 11,62 (brs, 1H); MS (APCI): 495,5.

Příklad 191



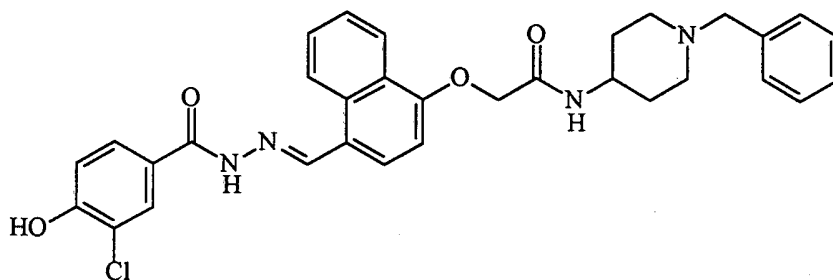
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,88 (s, 2H), 6,93 (t, 2H), 7,23 (d, 2H), 7,47-7,70 (m, 6H), 7,86 (d, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 10,34 (s, 1H), 10,82 (brs, 1H), 11,55 (brs, 1H); MS (APCI): 558,5, 560,0.

Příklad 192



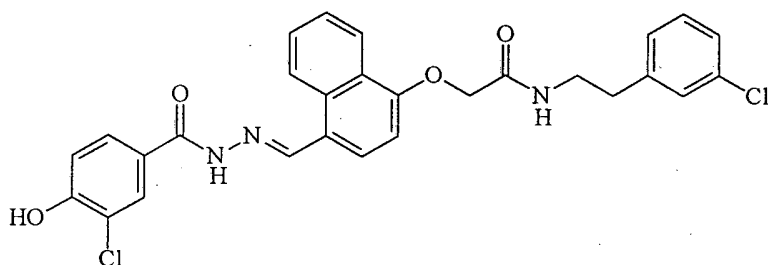
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,06 (s, 3H), 4,94 (s, 2H), 6,81 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,19 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,90 (m, 3H), 8,10 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 11,07 (brs, 1H), 11,75 (s, 1H); MS (APCI): 523,3, 524,8, 526,6.

Příklad 193



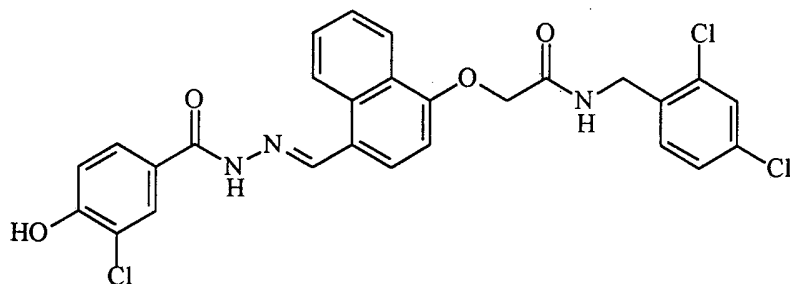
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,68 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,86 (m, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,81 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 7,46 (s, 5H), 7,59 (m, 1H), 7,66 (t, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,98 (d, 1H), 8,34 (d, 1H), 8,41 (d, 1H), 8,92 (m, 2H), 9,65 (brs, 1H), 11,02 (brs, 1H), 11,80 (s, 1H); MS (APCI): 571,3, 572,3, 573,3.

Příklad 194



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,79 (t, 2H), 3,43 (kvartet, 2H), 4,71 (s, 2H), 6,95 (d, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,26-7,30 (m, 3H), 7,61 (t, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,76 (m, 2H), 7,99 (d, 1H), 8,24 (t, 1H), 8,38 (d, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 10,94 (s, 1H), 11,67 (s, 1H); MS (APCI): 536,3, 538,2, 539,1.

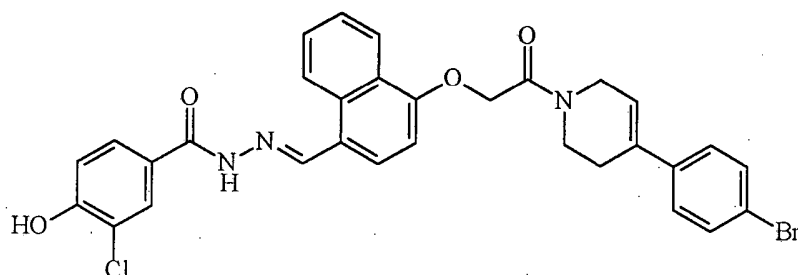
Příklad 195



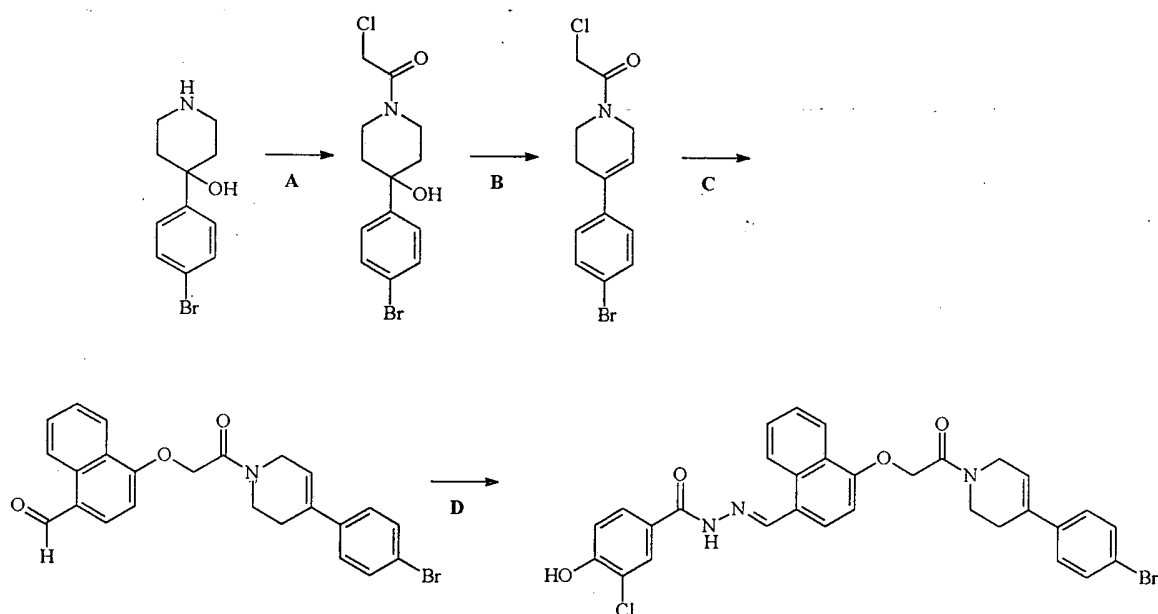
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,42 (d, 2H), 4,87 (s, 2H), 7,06 (m, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,60 (t, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,80 (t, 1H), 7,99 (d, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,79 (t, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,98 (d, 1H), 10,95 (s, 1H), 11,68 (s, 1H); MS (APCI): 558,2, 560,1.

Příklad 196

4-(4-bromfenyl-3,4-dihydropiperidinyloxy)naft-1-yl-methylenhydrazon 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Reakční schéma



4-(4-bromfenyl)-4-piperidinolchloracetamid (krok A)

Do roztoku 4-(4-bromfenyl)piperidinolu (5 g, 19,5 mmolu) a diisopropylethylaminu (2,8 g, 21,5 mmolu) v DMF (30 ml) byl po kapkách přidán chloracetylchlorid (2,2 g, 21,5 mmolu). Po jedné hodině míchání byla zředěna ethylacetátem a promyta vodným hydrogenuhličitanem sodným (2x), 1 N HCl (3x), vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušena MgSO_4 . Roztok byl odpařen a chromatografován na silikagelu mobilní fází

ethylacetátem, čímž byl získán produkt ve formě hnědé pevné látky (4 g, výtěžek 62 % molárních).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,21 (d,2H), 1,71 (t,1H), 1,96 (t,1H), 2,71 (t,2H), 3,37 (t,1H), 3,70 (d,1H), 4,27 (d,1H), 4,54 (s,2H), 5,26 (s,1H), 7,42 (d,2H), 7,51 (d,2H).

4-(4-bromfenyl)-3,4-dihydropiperidinchloracetamid (krok B)

Do roztoku 4-(4-bromfenyl)-4-piperidinolchloracetamidu (4 g, 12 mmolů) a diisopropylethylaminu (4,6 ml, 26 mmolů) v THF (40 ml) ochlazeném ledovou lázní byl přidán methansulfonylchlorid (2 ml, 26 mmolů) a vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin pod dusíkovou atmosférou. Pak byla reakční směs zředěna ethylacetátem a promyta 1 N HCl (2x), vodným NaHCO_3 (2x), nasyceným roztokem chloridu sodného (2x) a vysušena MgSO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl chromatografován na silikagelu mobilní fází ethylacetát/hexan (4/6). Produkt byl získán ve formě žluté pevné látky (1,5 g, výtěžek 32 % molárních).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,44 (t,2H), 3,62 (m,2H), 4,14 (dd,2H), 4,42 (d,2H), 6,21 (s,1H), 7,36 (m,2H), 7,51 (d,2H).

4-(4-bromfenyl-3,4-dihydropiperidinylacetamidoxy)naftaldehyd (krok C)

Směs 4-(4-bromfenyl)-3,4-dihydropiperidinchloracetamidu (1,5 g, 4,8 mmolu), 4-hydroxynaftaldehydu (1,2 g, 7 mmolů) a práškového uhličitanu draselného (1 g, 7,2 mmolu) v acetonitrilu (50 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Pak byla reakční směs zředěna ethylacetátem a promyta nasyceným roztokem chloridu sodného (3x), vysušena MgSO_4 a odpařena. Chromatografií na silikagelu mobilní fází ethylacetát/hexan (1/1) byl získán produkt (1,4 g, výtěžek 65 % molárních).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,27-2,32 (m,2H), 3,49-3,55 (m,2H), 3,94 (brs,1H), 4,06 (brs,1H), 5,08 (s,1H), 5,13 (s,1H), 6,05

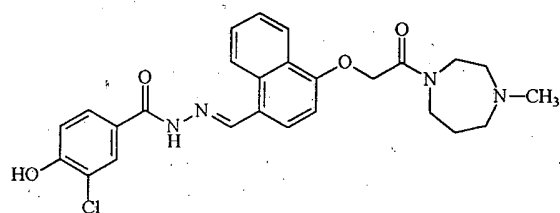
(s,1H), 6,97 (t,1H), 7,20 (t,1H), 7,34 (d,2H), 7,42-7,47 (m,1H), 7,52-7,57 (m,1H), 7,92 (d,1H), 8,16 (d,1H), 9,01 (d,1H), 9,97 (s,1H).

4-(4-bromfenyl-3,4-dihydropiperidinylacetamidoxy)naft-1-yl-methylenhydrazon 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (krok D)

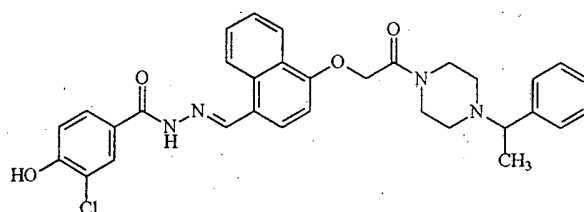
Sloučenina uvedená v titulu byla připravena podle obecného postupu pro syntézu alkyldenhydrazidů kondenzací hydrazidu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny s 4-(4-bromfenyl-3,4-dihydropiperidinylacetamidoxy)naftaldehydem.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,47-2,58 (m,2H), 3,72 (brs,2H), 4,13 (s,1H), 4,26 (s,1H), 5,14 (s,1H), 5,18 (s,1H), 6,23 (s,1H), 6,50-6,53 (m,1H), 7,30-7,06 (m,1H), 7,35-7,38 (m,2H), 7,52 (d,2H), 7,58 (d,2H), 7,59-7,67 (m,1H), 7,75 (d,1H), 7,84 (s,1H), 8,32 (d,1H), 8,89 (s,1H), 8,92 (s,1H), 11,41 (s,1H); MS (APCI): 618,1, 620,1, 621,1, 622,1.

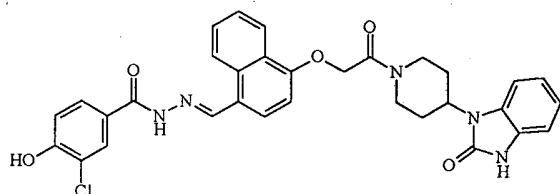
Příklad 197



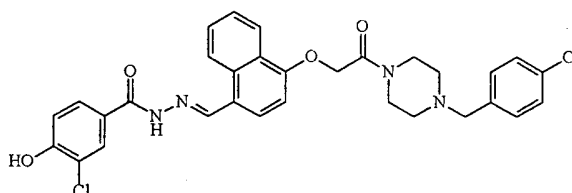
Příklad 202



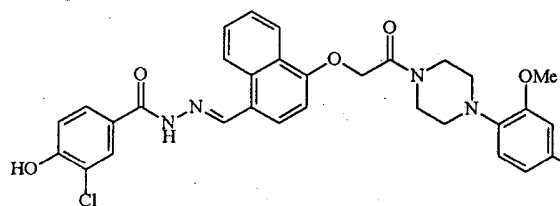
Příklad 198



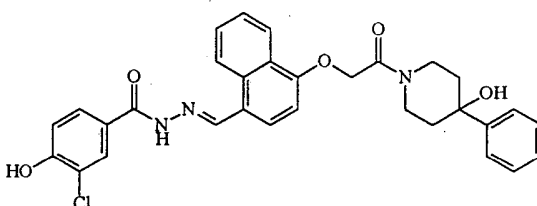
Příklad 203



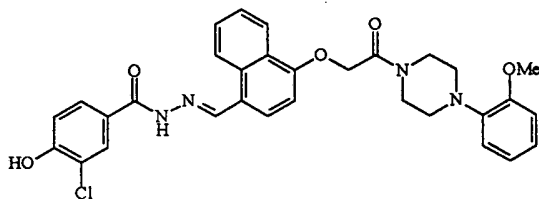
Příklad 199



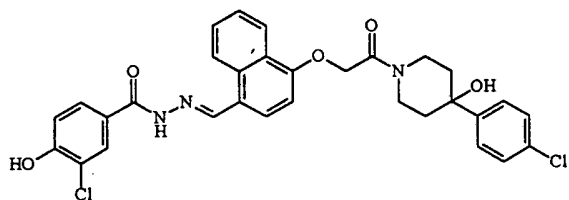
Příklad 204



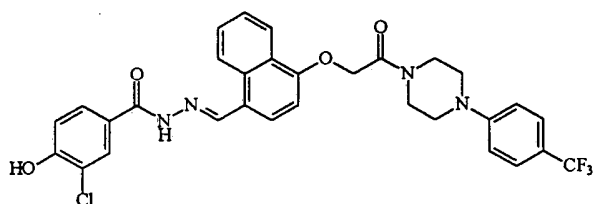
Příklad 200



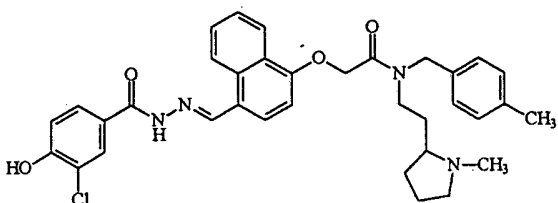
Příklad 205



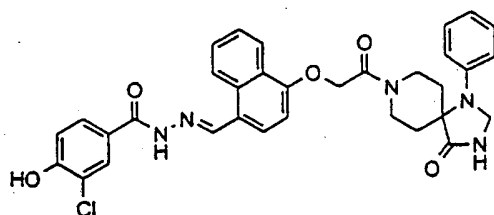
Příklad 201



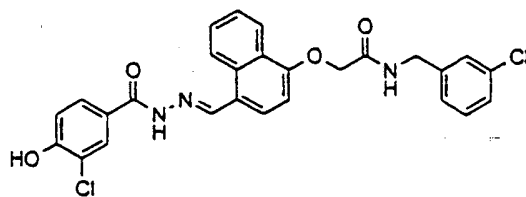
Příklad 206



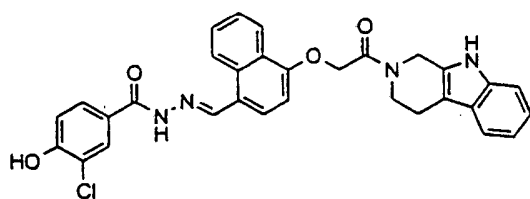
Příklad 207:



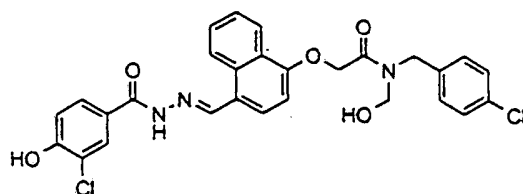
Příklad 212:



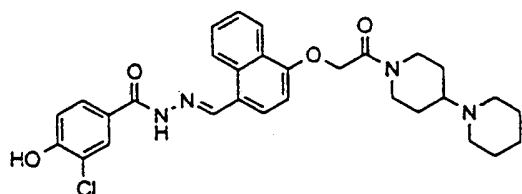
Příklad 208:



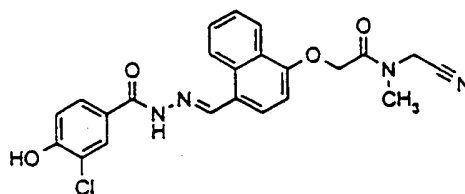
Příklad 213:



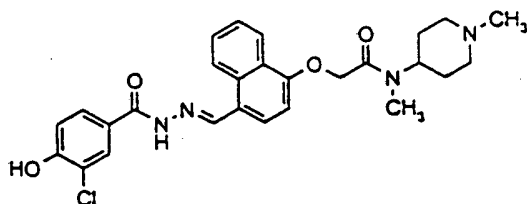
Příklad 209:



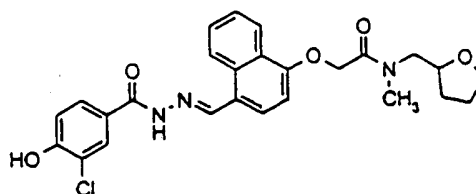
Příklad 214:



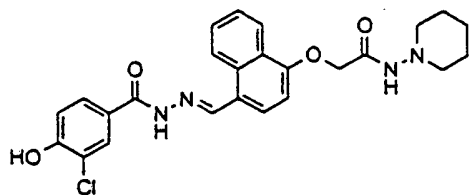
Příklad 210:



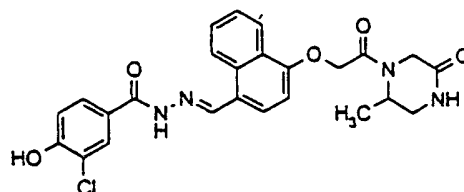
Příklad 215:



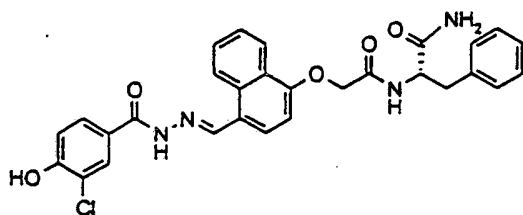
Příklad 211:



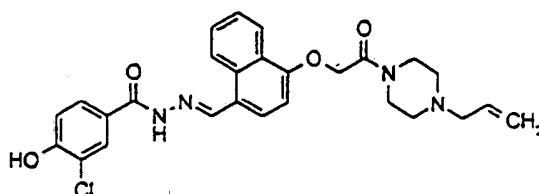
Příklad 216:



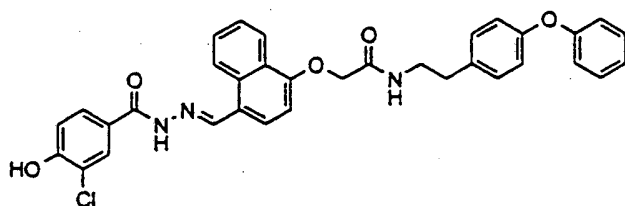
Příklad 217:



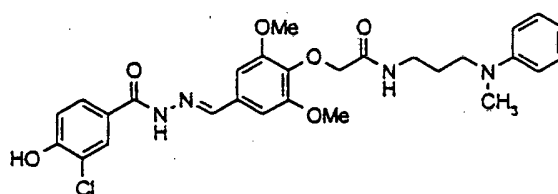
Příklad 222:



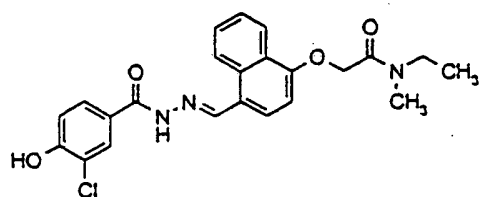
Příklad 218:



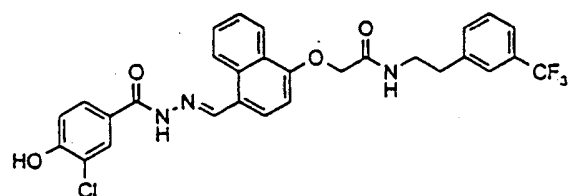
Příklad 223:



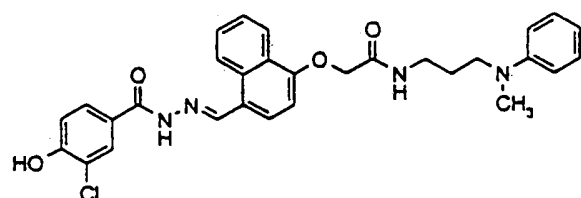
Příklad 219:



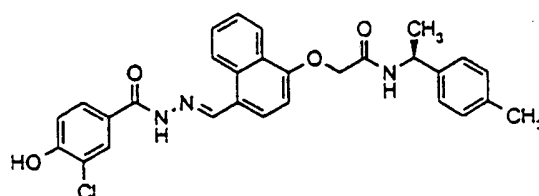
Příklad 224:



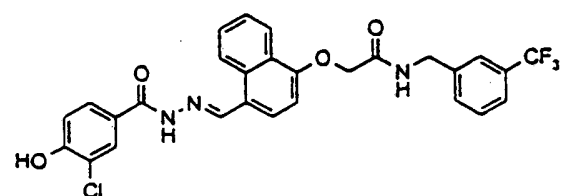
Příklad 220:



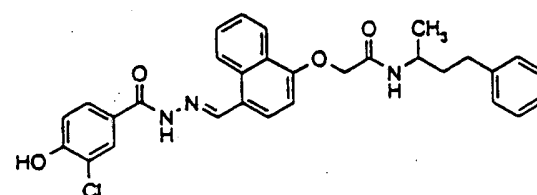
Příklad 225:



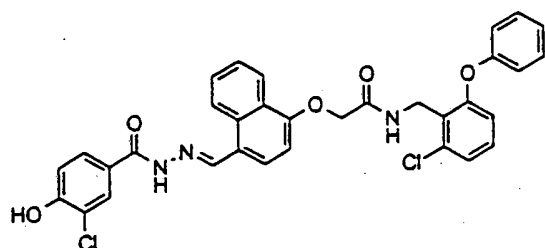
Příklad 221:



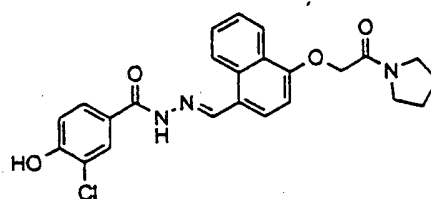
Příklad 226:



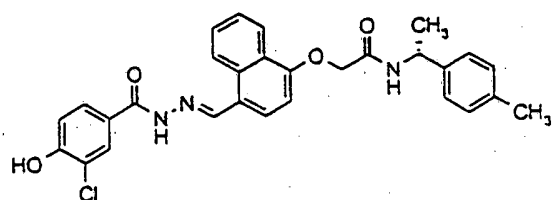
Příklad 227:



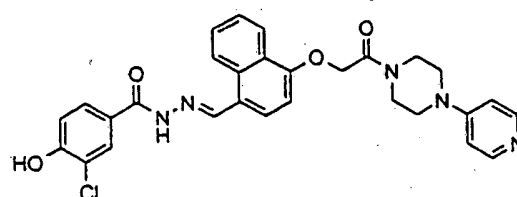
Příklad 232:



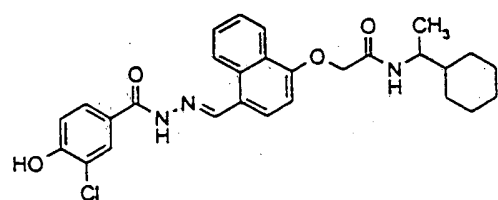
Příklad 228:



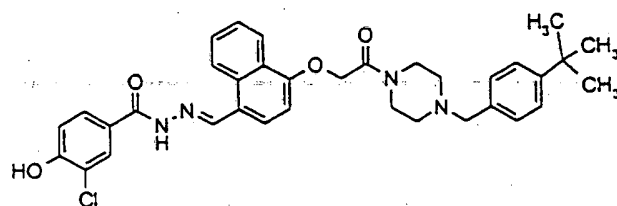
Příklad 233:



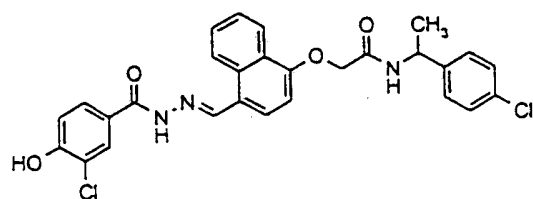
Příklad 229:



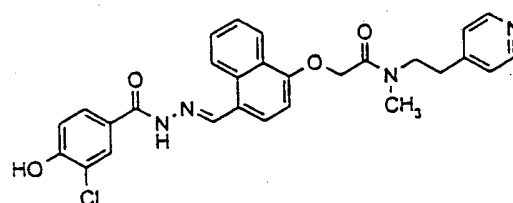
Příklad 234:



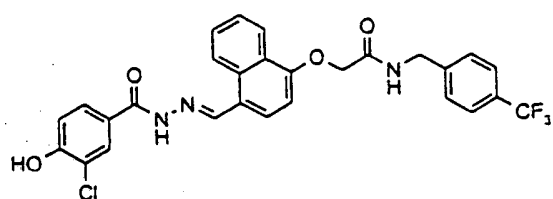
Příklad 230:



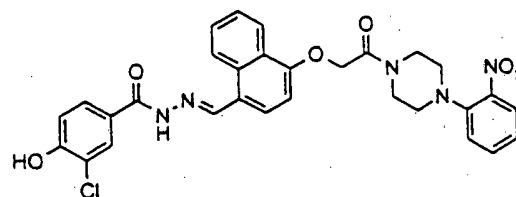
Příklad 235:



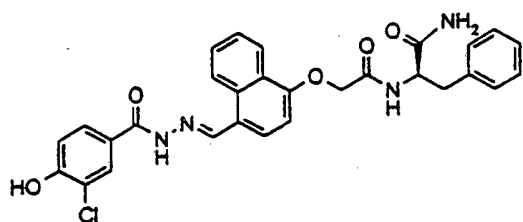
Příklad 231:



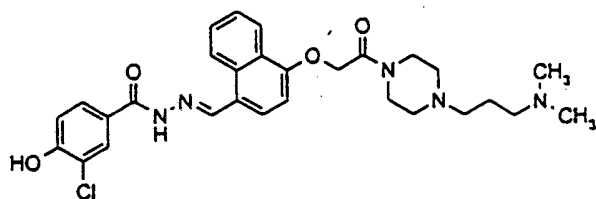
Příklad 236:



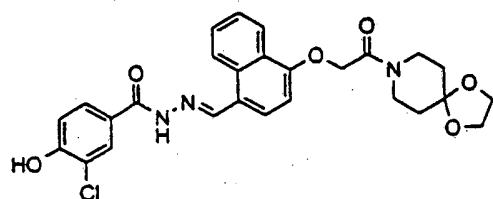
Příklad 237:



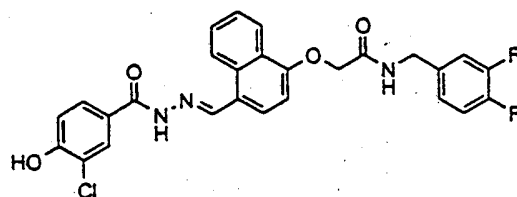
Příklad 242:



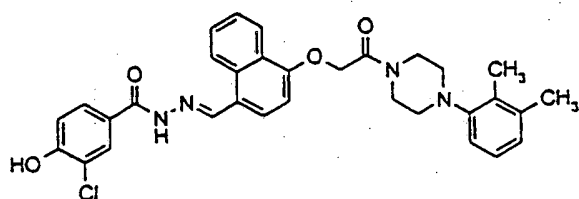
Příklad 238:



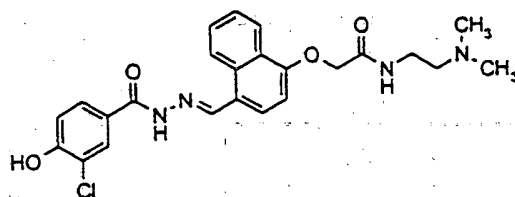
Příklad 243:



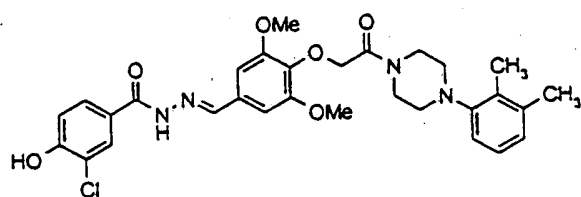
Příklad 239:



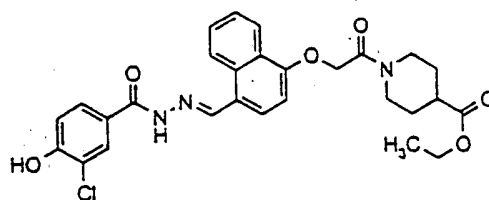
Příklad 244:



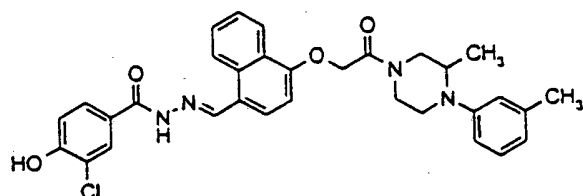
Příklad 240:



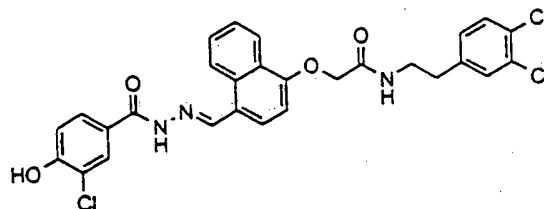
Příklad 245:



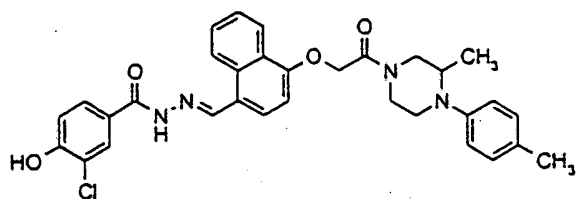
Příklad 241:



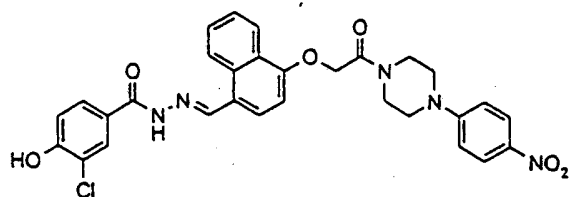
Příklad 246:



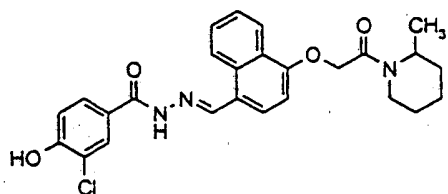
Příklad 247:



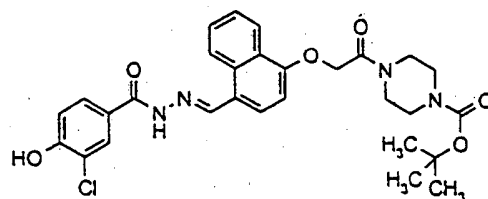
Příklad 252:



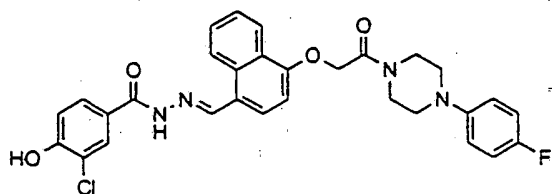
Příklad 248:



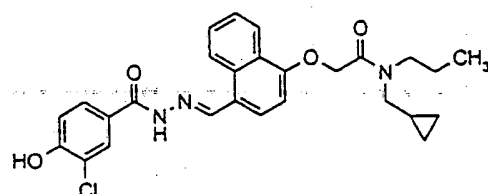
Příklad 253:



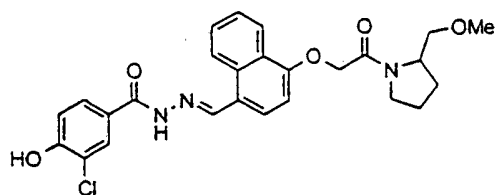
Příklad 249:



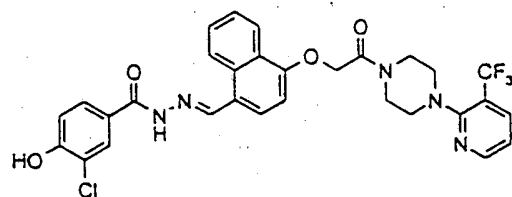
Příklad 254:



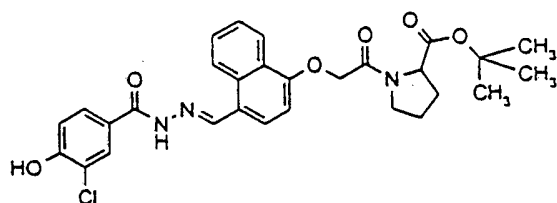
Příklad 250:



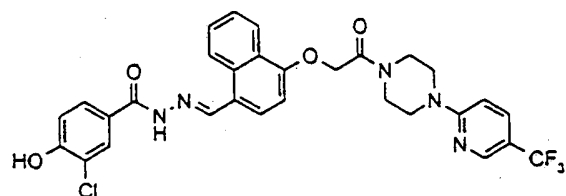
Příklad 255:



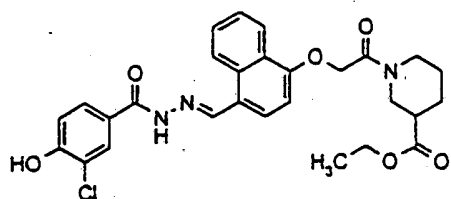
Příklad 251:



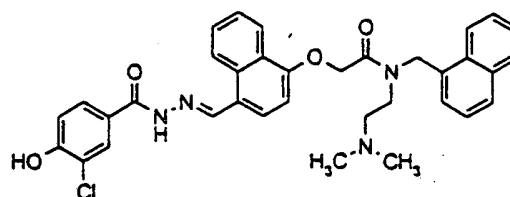
Příklad 256:



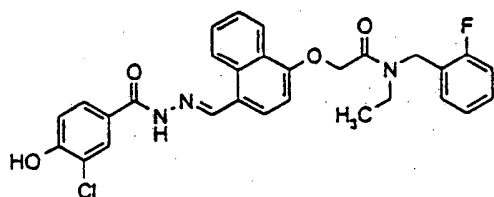
Příklad 257:



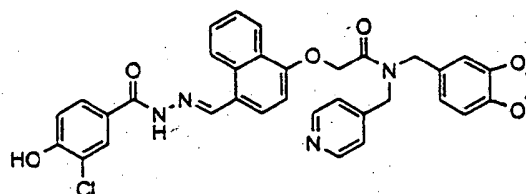
Příklad 262:



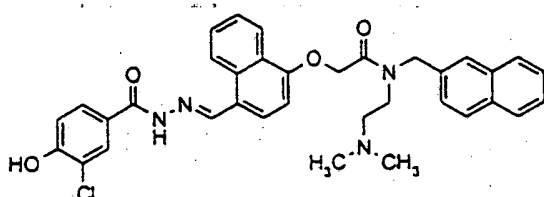
Příklad 258:



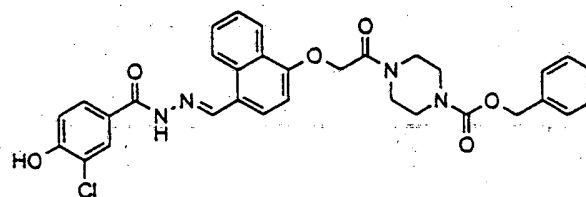
Příklad 263:



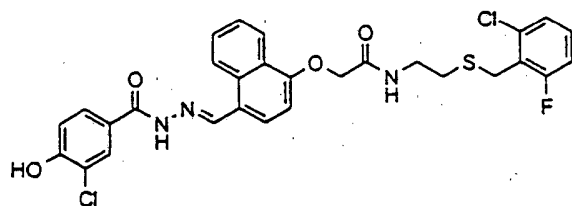
Příklad 259:



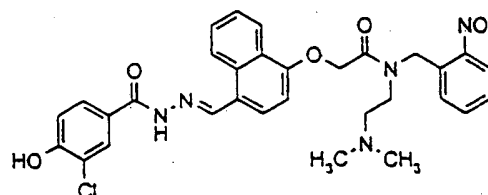
Příklad 264:



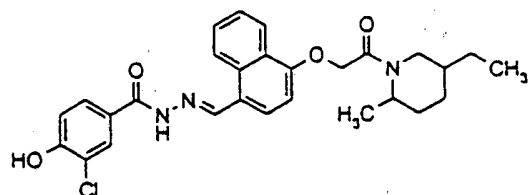
Příklad 260:



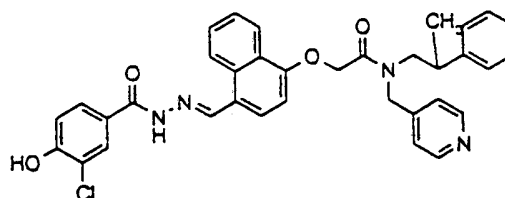
Příklad 265:



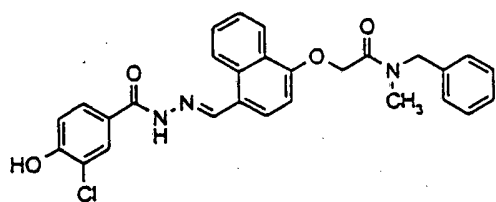
Příklad 261:



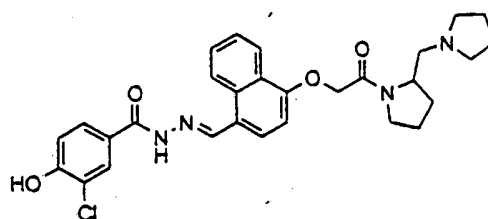
Příklad 266



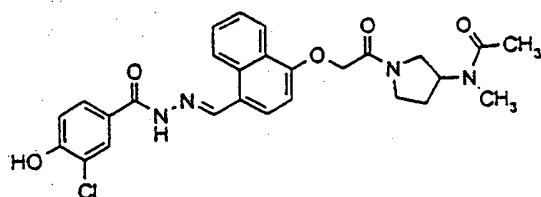
Příklad 267:



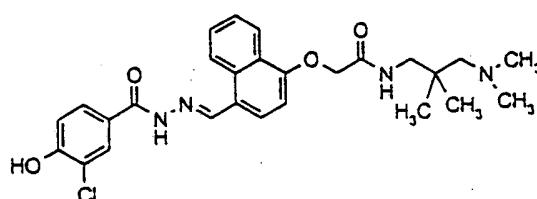
Příklad 272:



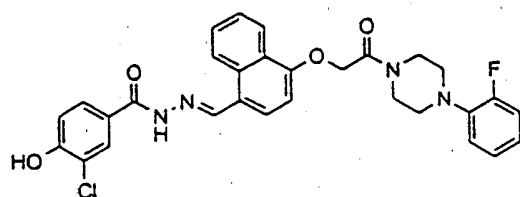
Příklad 268:



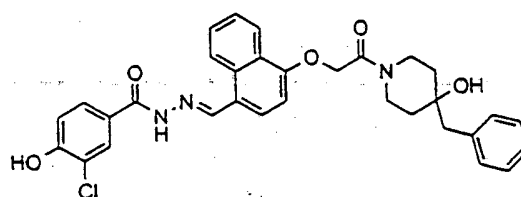
Příklad 273:



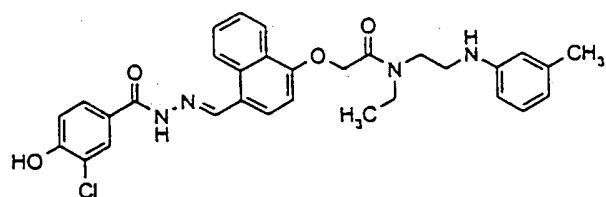
Příklad 269:



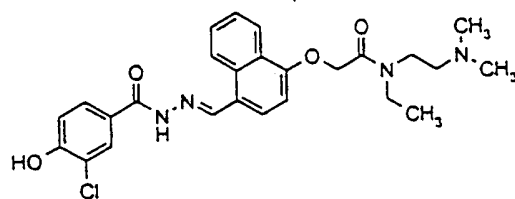
Příklad 274:



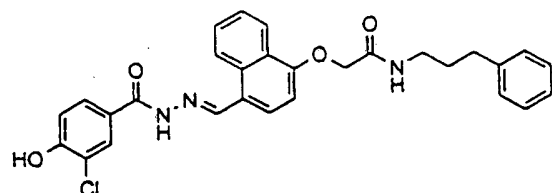
Příklad 270:



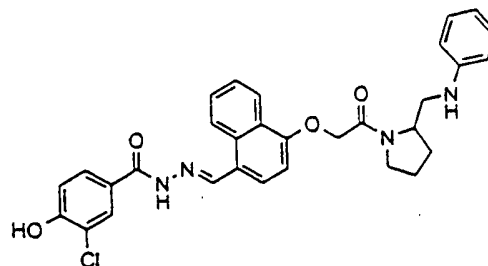
Příklad 275:



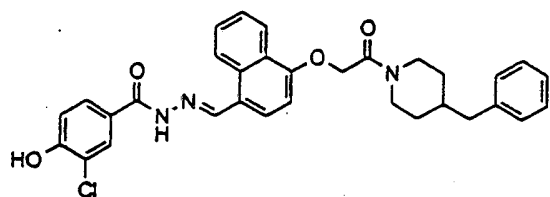
Příklad 271:



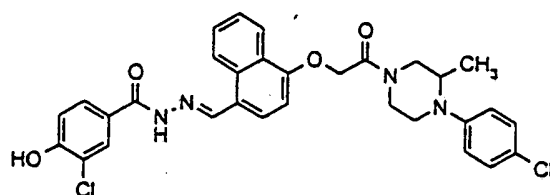
Příklad 276:



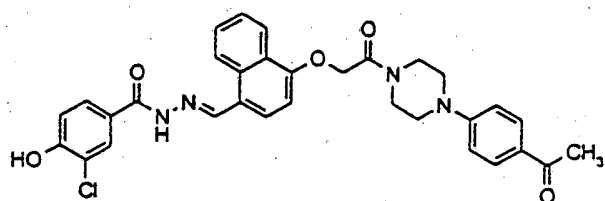
Příklad 277:



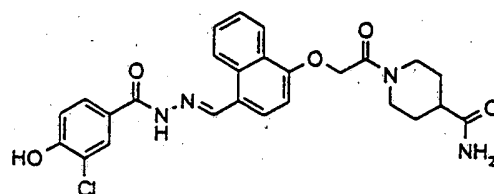
Příklad 282:



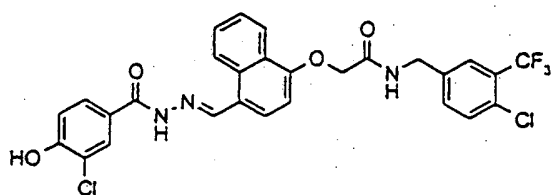
Příklad 278:



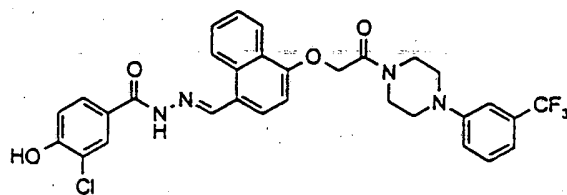
Příklad 283:



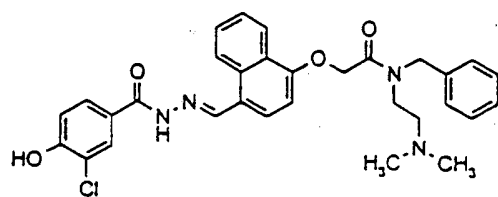
Příklad 279:



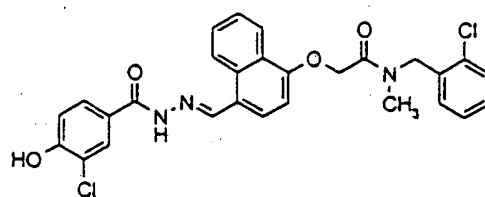
Příklad 284:



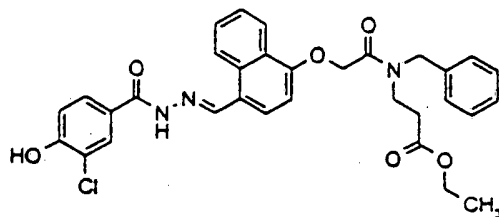
Příklad 280:



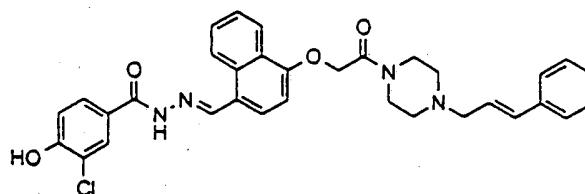
Příklad 285:



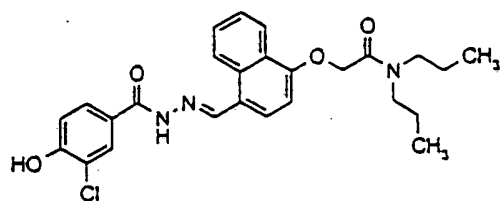
Příklad 281:



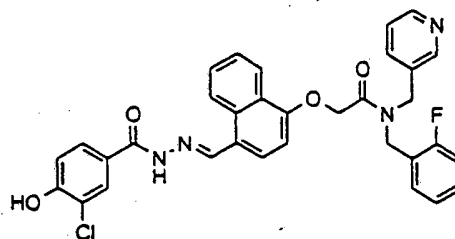
Příklad 286:



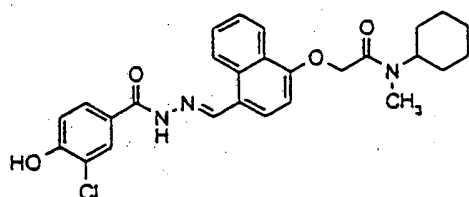
Příklad 287:



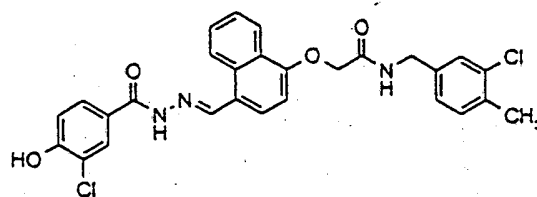
Příklad 291:



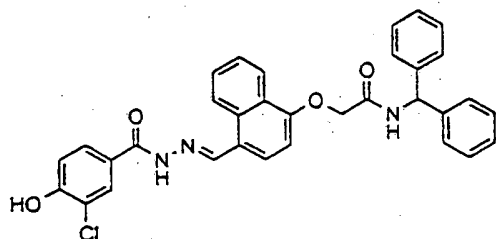
Příklad 288:



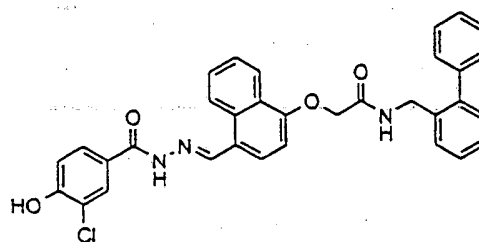
Příklad 292:



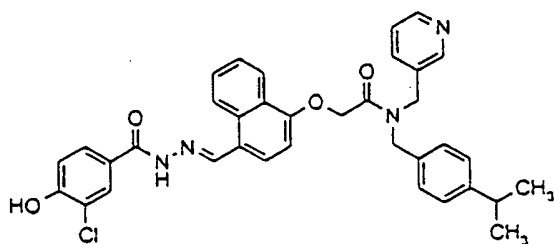
Příklad 289:



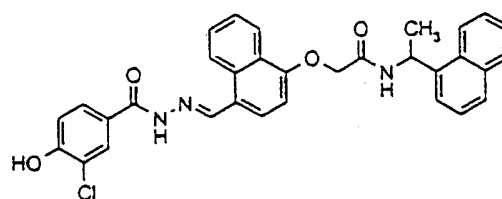
Příklad 293:



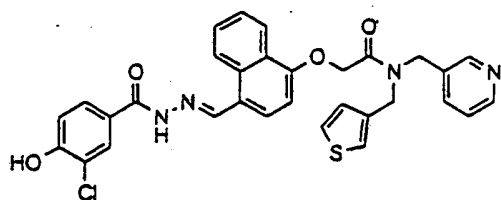
Příklad 290:



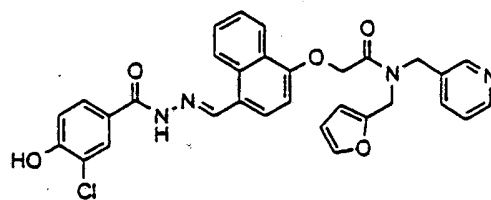
Příklad 294:



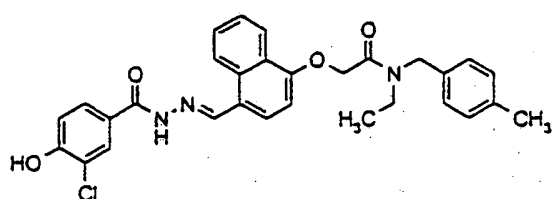
Příklad 295:



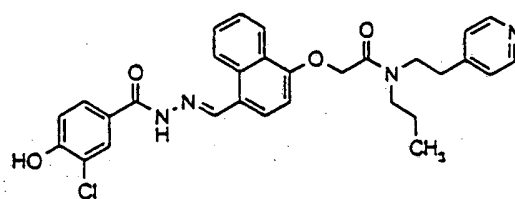
Příklad 299:



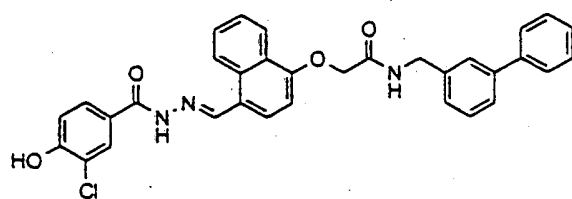
Příklad 296:



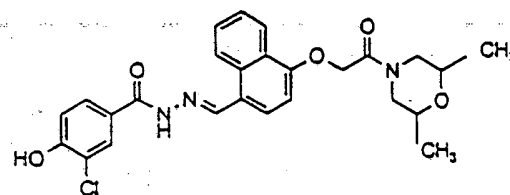
Příklad 300:



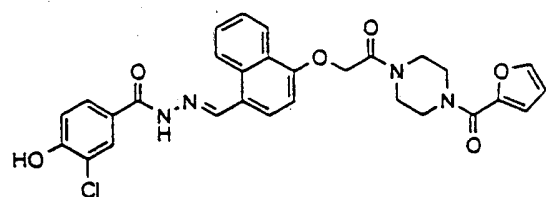
Příklad 297:



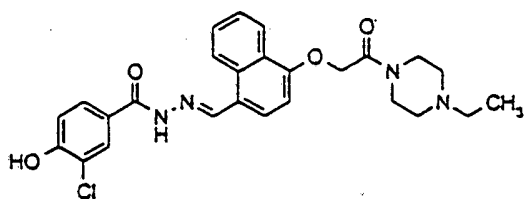
Příklad 301:



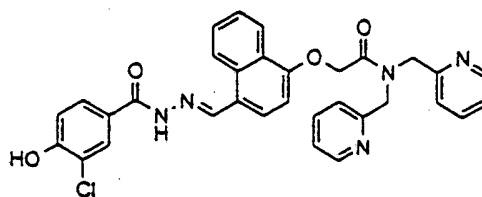
Příklad 298:



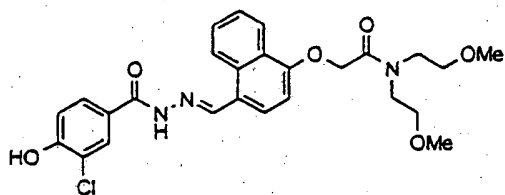
Příklad 302:



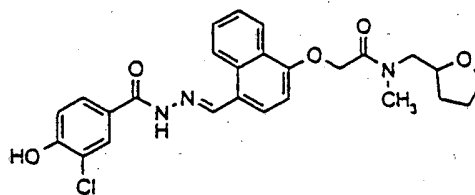
Příklad 307:



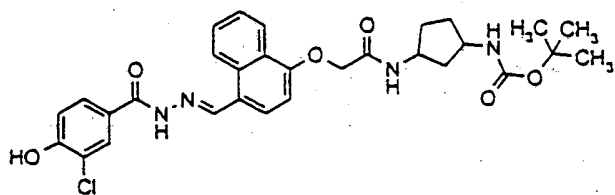
Příklad 303:



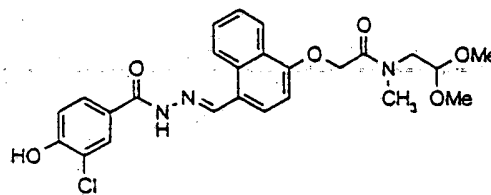
Příklad 308:



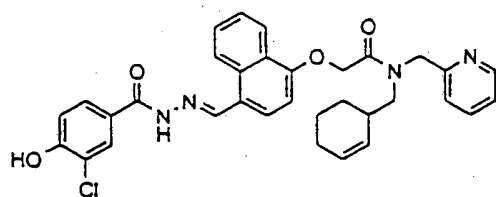
Příklad 304:



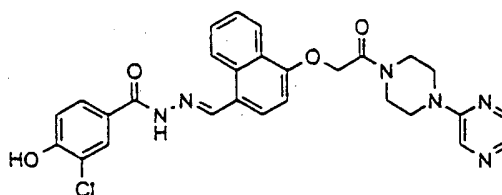
Příklad 309:



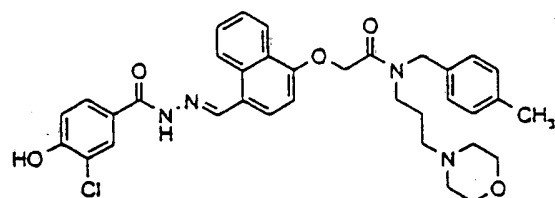
Příklad 305:



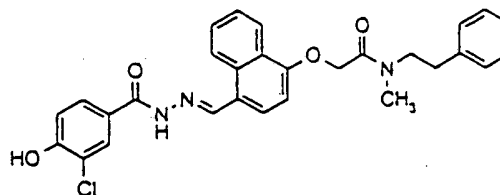
Příklad 310:



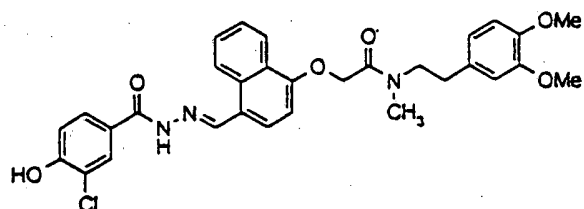
Příklad 306:



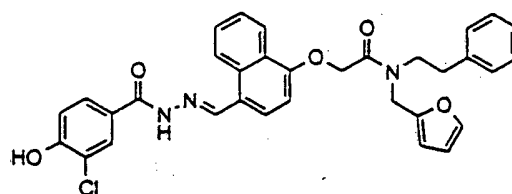
Příklad 311:



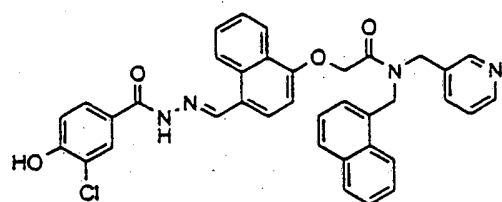
Příklad 312:



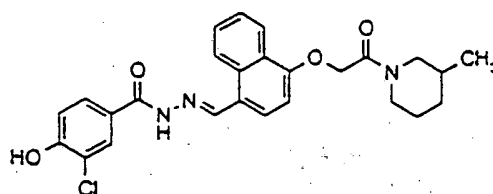
Příklad 315:



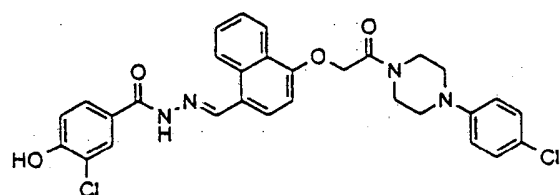
Příklad 313:



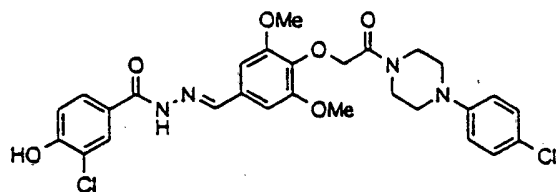
Příklad 316:



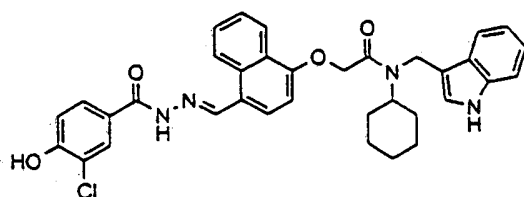
Příklad 314:



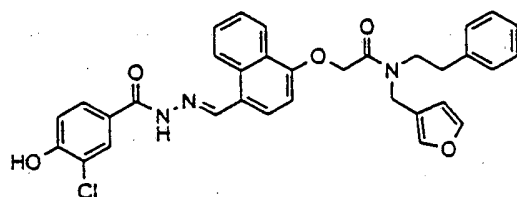
Příklad 317:



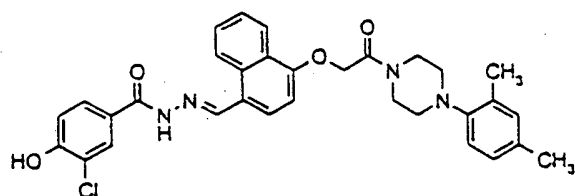
Příklad 318:



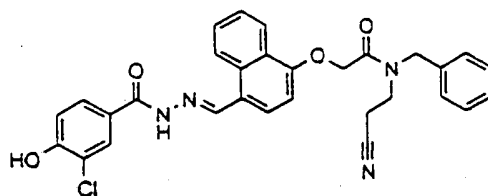
Příklad 319:



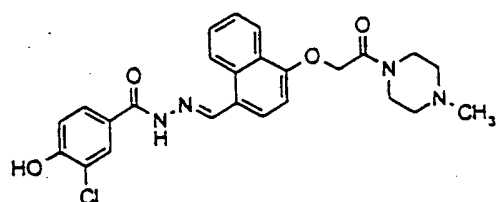
Příklad 320:



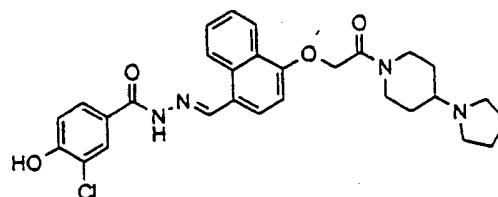
Příklad 321:



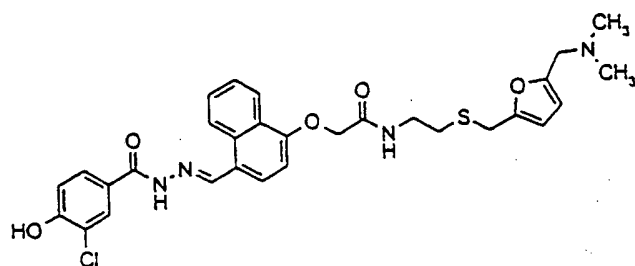
Příklad 322:



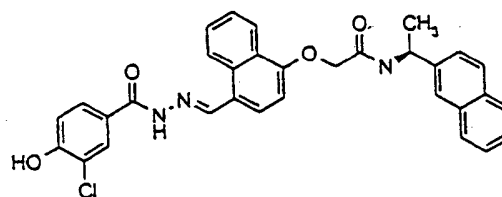
Příklad 327:



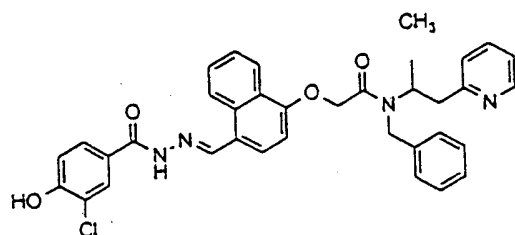
Příklad 323:



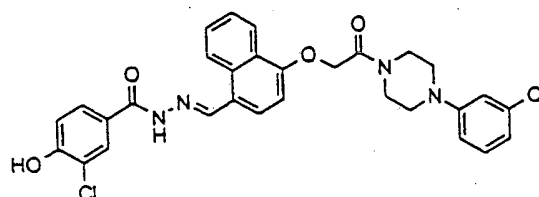
Příklad 328:



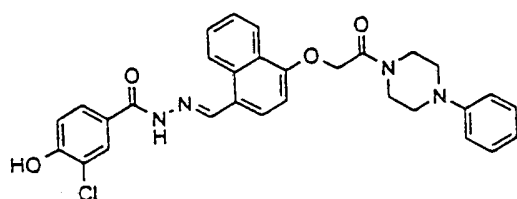
Příklad 324:



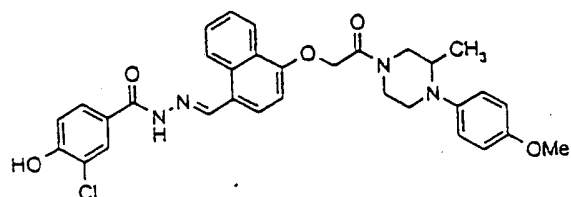
Příklad 329:



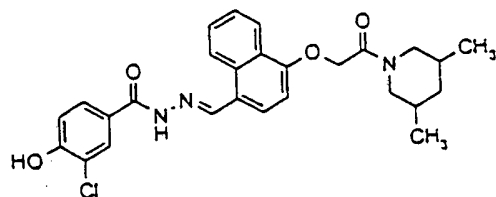
Příklad 325:



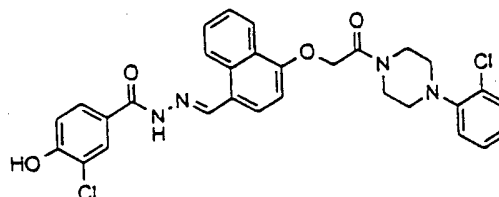
Příklad 330:



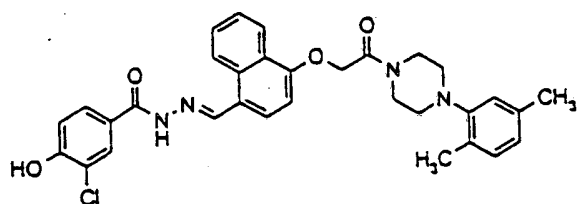
Příklad 326:



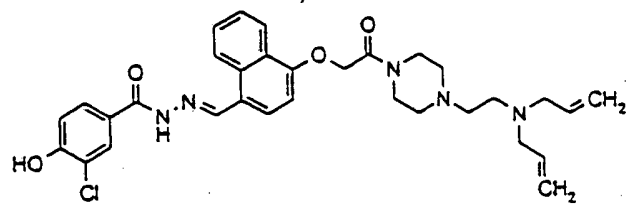
Příklad 331:



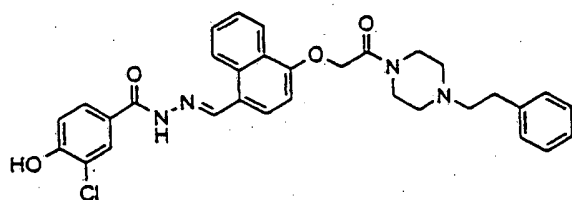
Příklad 332:



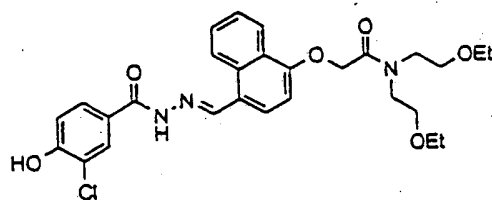
Příklad 337:



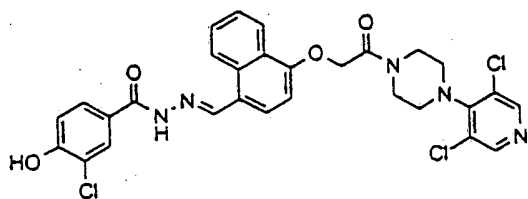
Příklad 333:



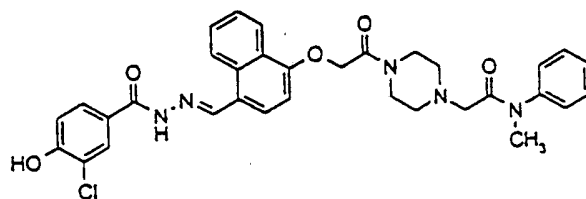
Příklad 338:



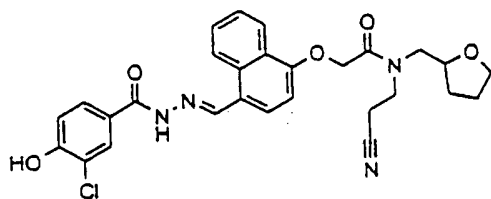
Příklad 334:



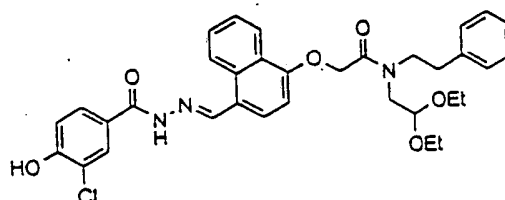
Příklad 339:



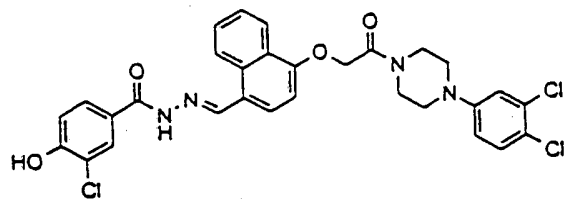
Příklad 335:



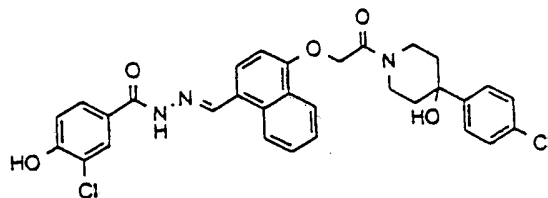
Příklad 340:



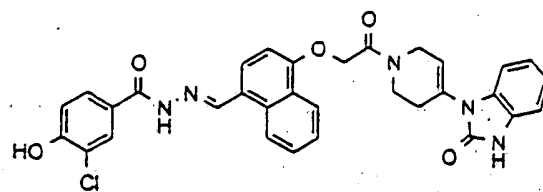
Příklad 336:



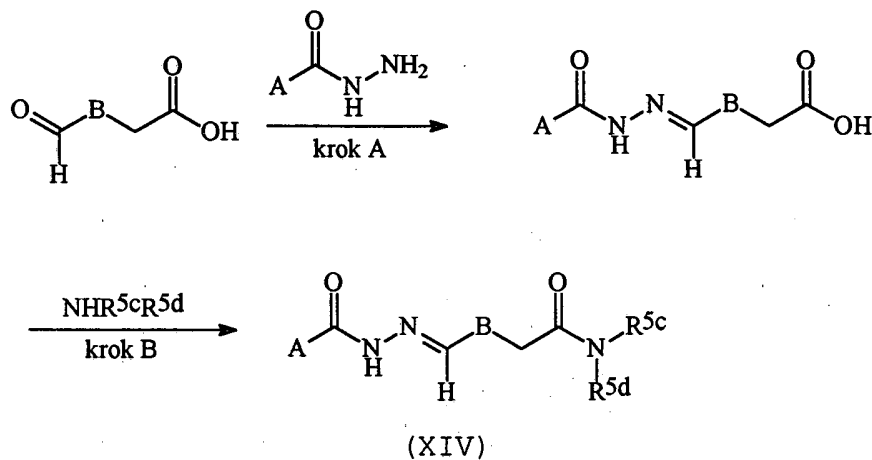
Příklad 341:



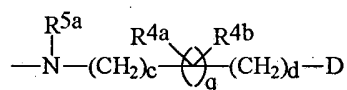
Příklad 342:



Obecný postup pro syntézu sloučenin obecného vzorce (XIV):



A a B odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a $-\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ je



kde R^{5a} , R^{4a} , R^{4b} , c , q , d a D odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) nebo

$-\text{D}'$ kde $-\text{D}'$ odpovídá definici podskupiny $-\text{D}$, která obsahuje primární nebo sekundární amin, který může reagovat jako nukleofil.

Krok A: Karbonylové sloučeniny se nechají reagovat s acylhydrazidem v rozpouštědle. Rozpouštědlo je jedno z následujících: ethanol, methanol, isopropanol, tert.-butanol, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, chlorbenzen, anizol, benzen, chloroform, dichlormethan, DMSO, kyselina octová, voda nebo slučitelná směs dvou nebo více těchto rozpouštědel. Dále lze přidat katalyzátor jako je kyselina octová. Také lze do reakční směsi přidat dehydratační činidlo jako je triethylorthoformiát. Reakce se provádí tak, že se reakční směs míchá, s výhodou pod atmosférou N_2 nebo Ar , při teplotách 0°C až 140°C , s výhodou 10°C až 80°C . V mnoha případech produkt jednoduše po ukončení reakce vykrytalizuje a oddělí se filtrací. Dále jej lze rekrystalizovat, pokud je to nutné, z rozpouštědla, jako jsou uvedená rozpouštědla vhodná pro

reakci. Produkt lze také izolovat odpařením reakční směsi za sníženého tlaku a následnou kolonovou chromatografií na silikagelu, mobilní fází jako je chloroform/methanol nebo dichlormethan/methanol nebo chloroform/ethylacetát.

Krok B: Výsledná kyselina se pak spojuje s primárním nebo sekundárním aminem postupy, které jsou odborníkům v dané problematice dobře známé. Toto spojování lze provést pomocí jednoho ze standardních postupů pro amidovou nebo peptidovou syntézu, jako je tvorba aktivního esteru, anhydridu nebo acylhalogenidu, který pak reaguje s aminem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce (XIV). Krok B lze také provést kombinatoricky s předaktivovanou kyselinou a vybranými aminy. Produkt se pak izoluje filtrací nebo extrahováním rozpouštědly, jako je ethylacetát, toluen, dichlormethan nebo diethylether a rozpouštědlo se pak odpaří za sníženého tlaku. Produkt se dále čistí buď rekrystalizací z rozpouštědla, jako je ethanol, methanol, isopropanol, toluen, xylen, hexan, tetrahydrofuran, diethylether, dibutylether, voda nebo směs dvou nebo více takových rozpouštědel. Alternativně lze produkt čistit kolonovou chromatografií mobilní fází dichlormethan/methanol nebo chloroform/methanol nebo isopropanol, čímž se získá sloučenina obecného vzorce (XIV).

Konkrétní příklady ilustrující přípravu sloučenin obecného vzorce (XIV) podle předkládaného vynálezu jsou následující.

Příprava 4-formyl-1-naftyloctové kyseliny.

Tato sloučenina byla připraveny redukcí 4-kyano-1-naftyloctové kyseliny v přítomnosti 85% kyseliny mravenčí a Raneyova niklu postupem, který je popsán v literatuře. Reference: 1) A.A. Shulezhko a A.I. Kiprianov, J. Org. Chem., (USSR), anglický překlad, 4, 1968, str. 1052. 2) Zh. Org. Khim., 4, 1968, str. 1089.

Příprava 4-[3-chlor-4-hydroxybenzoyl]hydrazonomethyl]-1-naftyloctové kyseliny (krok A):

Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu pro syntézu alkyldenhydrazidů kondenzací 4-formyl-1-naftyloctové kyseliny a hydrazidu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny.

^1H NMR (DMSO-d_6): δ 4,1 (s,2H), 7,1 (d,1H), 7,5 (d,1H), 7,7 (kvartet,2H), 7,8 (d,1H), 7,9 (d,1H), 8,0 (s,1H), 8,1 (d,1H), 8,8 (d,1H), 9,1 (s,1H), 11,0 (brs,1H), 11,8 (s,1H), 12,2 (s,1H); MS (APCI): 383,4, 385,2.

Příprava 3-formylindolyloctové kyseliny

Ethylester kyseliny 3-formylindolyloctové

3-formylindol (10,0 g, 69 mmolů) byl rozpuštěn v DMF (100 ml). Pod atmosférou N_2 byla k tomuto roztoku po částech za chlazení (teplota $< 15^\circ\text{C}$) přidána 60% suspenze NaH v minerálním oleji (3,0 g), vyjádřeno v procentech hmotnostních. Při teplotě $< 15^\circ\text{C}$ byl po kapkách během 30 minut přidán roztok ethylesteru kyseliny bromoctové (8,4 ml) v DMF (15 ml). Výsledná reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 16 hodin a odpařena za sníženého tlaku. K odparku byla přidána voda (300 ml) a pak byl extrahován ethylacetátem (2 x 150 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem NH_4Cl , vysušeny (MgSO_4) a odpařeny, čímž bylo získáno 15,9 g ethylesteru kyseliny 3-formylindolyloctové.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,26 (t,3H), 4,22 (kvartet, 2H), 4,90 (s,2H), 7,21 až 7,35 (m,3H), 7,72 (s,1H), 8,30 (d,1H), 10,0 (s,1H).

3-formylindolyloctová kyselina

Ethylester kyseliny 3-formylindolyloctové (15,9 g) byl rozpuštěn v 1,4-dioxanu (100 ml) a byl k němu přidán 36% vodný NaOH (10 ml), vyjádřeno v procentech hmotnostních. Výsledná reakční směs byla míchána po dobu 4 dnů za laboratorní teploty. Pak byla přidána voda (500 ml) a reakční směs byla promyta diethyletherem (150 ml). Vodná část byla okyselena 5 M HCl a extrahována ethylacetátem (250 ml + 150 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (MgSO_4) a odpařeny za sníženého

tlaku, čímž bylo získáno 10,3 g (celkový výtěžek po dvou krocích 73 % molárních) kyseliny 3-formylindolyloctové.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 4,94 (s, 2H), 7,27 až 7,36 (m, 3H), 7,98 (s, 1H), 8,25 (d, 1H), 10,0 (s, 1H), 12,5 (brs, 1H).

Příprava 4-formylindolyloctové kyseliny

4-formylindol

Tato sloučenina byla připravena postupem podle práce F. Yamada, M. Somei, Heterocycles 26 (1987), 1173.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,28 až 7,36 (m, 2H), 7,41 (t, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,60 až 7,70 (m, 2H), 8,62 (brs, 1H), 10,20 (s, 1H). GC-MS (pozitivní): 146.

Ethylester kyseliny 4-formylindolyloctové

Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu pro N-alkylaci indolů.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,13 (t, $J=6,9$ Hz, 3H), 4,15 (kvartet, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,86 (s, 2H), 7,22 až 7,35 (m, 3H), 7,49 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,60 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 10,20 (s, 1H).

Kyselina 4-formylindolyloctová

Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu pro hydrolýzu esterů.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,15 (s, 2H), 7,12 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,71 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 10,20 (s, 1H), 12,94 (brs, 1H).

Příprava 5-formylindolyloctové kyseliny

5-kyano-N-tosylindol

Do kulaté baňky o objemu 100 ml byl umístěn NaH (0,4 g, 60% disperze v minerálním oleji, vyjádřeno v procentech hmotnostních, 10 mmolů), ke kterému byl přidán bezvodý THF (10 ml). Do této suspenze byl stříkačkou při teplotě 0 °C přidán roztok 5-kyanoindolu (1,0 g, 7 mmolů) v bezvodém THF (10 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 10 minut a pak do ní byl přidán tosylchlorid (1,6 g, 8,4 mmolů). Po 2 hodinách míchání za laboratorní teploty byla přidána voda

(100 ml). Výsledná směs byla extrahována ethylacetátem (3 x 50 ml), vysušena (MgSO_4) a odpařena. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií mobilní fází hexan : ethylacetát (2 : 1), čímž bylo získáno 1,86 g (výtěžek 92 % molárních) požadovaného produktu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,32 (s, 3H), 6,65 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J=7,9$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J=3,6$ Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,75 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=8,6$ Hz, 1H).

5-formyl-N-tosylindol

Do roztoku 5-kyano-N-tosylindolu (0,66 g, 2,2 mmolu) v bezvodém THF (20 ml) byl stříkačkou při teplotě 0 °C přidán 1 M DIBAL v hexanu (4 ml, 4 mmoly). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty, nalita na ledem vychlazenou 1 M kyselinu chlorovodíkovou (50 ml), extrahována ethylacetátem (3 x 80 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (MgSO_4), a odpařeny, čímž byl získán olej. Chromatografií na krátké koloně mobilní fází hexan/ethylacetát 2 : 1 bylo získáno 0,62 g (výtěžek 95 % molárních) čistého 5-formyl-N-tosylindolu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,29 (s, 3H), 6,74 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,65 (d, $J=3,7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,82 (dd, $J=1,4$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 8,02 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 8,09 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 9,99 (s, 1H).

5-formylindol

5-formyl-N-tosylindol (0,5 g, 1,7 mmolu) byl rozpuštěn ve směsi methanolu (10 ml) obsahující 5% vodný roztok KOH, vyjádřeno v procentech hmotnostních, (5 ml). Výsledná reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin, neutralizována 1 M kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (MgSO_4), a odpařeny. Odparek byl

chromatografován na krátké koloně, čímž bylo získáno 240 mg (výtěžek 97 % molárních) požadovaného produktu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 6,70 (t, $J=2,1$ Hz, 1H), 7,32 (t, $J=2,3$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,78 (dd, $J=1,5$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 9,45 (b, 1H), 10,15 (s, 1H). GC-MS (pozitivní): 146.

Ethylester kyseliny 5-formylindolyloctové

Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu pro N-alkylaci indolů.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,27 (t, $J=6,8$ Hz, 3H), 4,22 (kvartet, $J=7,2$ Hz, 2H), 4,87 (s, 2H), 6,70 (d, $J=3,4$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,36 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 10,01 (s, 1H).

Kyselina 5-formylindolyloctová

Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu pro hydrolýzu esterů.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5,10 (s, 2H), 6,66 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=3,0$ Hz, 1H), 7,56 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,66 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 12,9 (brs, 1H).

Obecný postup pro přípravu [(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)-hydrazonomethyl]indolyloctových kyselin

Tyto sloučeniny se připravují podle obecného postupu pro syntézu alkyldenhydrazonů kondenzací různých formylindolyloctových kyselin s hydrazidem 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny.

3-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]indolyloctová kyselina

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,81 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 4,43 (t, $J=6,5$ Hz, 2H), 7,06 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,15 až 7,28 (m, 2H), 7,56 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,75 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 8,27 (d, $J=7,65$ Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 10,88 (brs, 1H), 11,41 (s, 1H). LRMS vypočteno pro $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_4$ (M-H) 384, zjištěno 384,0.

4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]indolyloctová
kyselina

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,09 (s, 2H), 7,09 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,16 až 7,25 (m, 2H), 7,32 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,45 až 7,55 (m, 2H), 7,81 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,01 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 10,96 (s, 1H), 11,71 (s, 1H), 12,90 (brs, 1H). MS (APCI, negativní): 370.

5-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]indolyloctová
kyselina

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,09 (s, 2H), 6,35 (d, $J=2,9$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J=3,1$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,93 (s, 1H), 11,58 (s, 1H), 12,90 (brs, 1H). MS (APCI, negativní): 370.

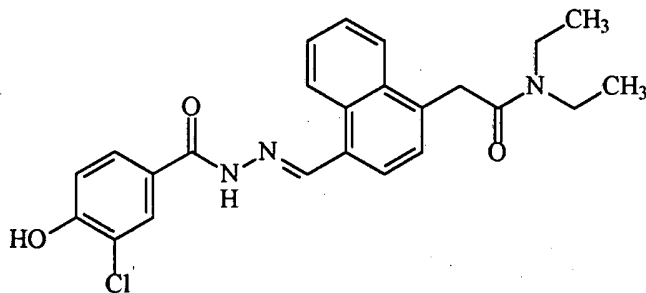
4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftylacet-
amidy a různé indolacetamidy (krok B)

Obecné postupy tvorby knihovny

Do roztoku 4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftylloctové kyseliny a různých indolyloctových kyselin v DMSO byl přidán karbonyldiimidazol (1,2 ekvivalentu). Roztok byl 5 minut protřepáván a zředěn DMSO na koncentraci 50 mM. Roztok byl pak rozdělen do 88 jamek jamkové destičky obsahujících roztoky aminů v DMSO (50 mM). Destičky byly přikryty a po dobu 16 hodin protřepávány. Produkty byly čištěny HPLC.

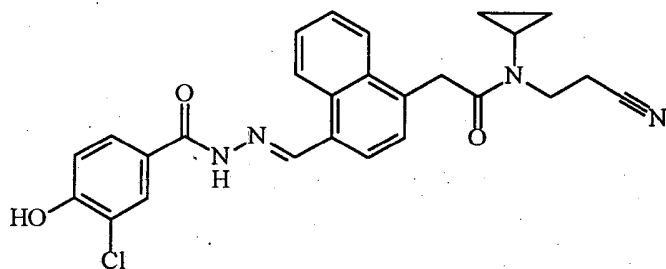
Příklady sloučenin obecného vzorce (XIV):

Příklad 343



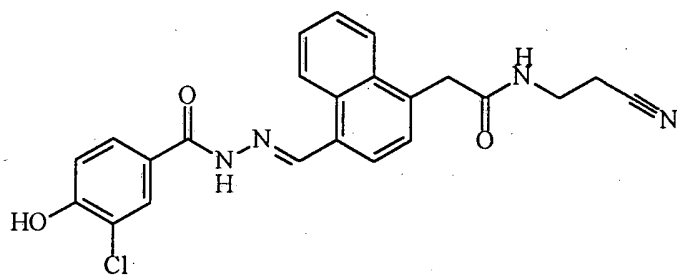
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,06 (t, 3H), 1,17 (t, 3H), 3,31 (kvartet, 2H), 3,50 (kvartet, 2H), 4,19 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 7,64 (kvintet, 2H), 7,83 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,98 (m, 2H), 8,87 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,99 (brs, 1H), 11,80 (brs, 1H); MS (APCI): 438,1, 440,1.

Příklad 344



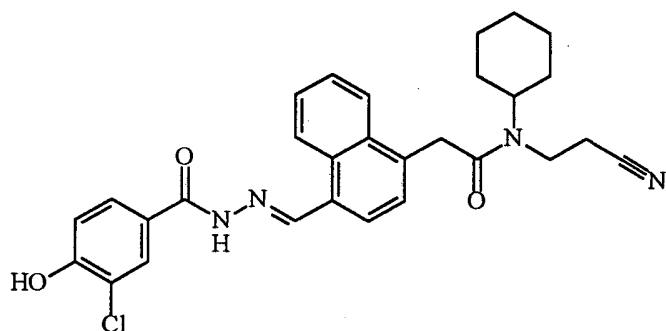
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,98 (d, 4H), 2,76 (t, 2H), 3,02 (kvintet, 1H), 3,59 (t, 2H), 4,40 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,59 (kvartet, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,97 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,99 (brs, 1H), 11,80 (brs, 1H); MS (APCI, negativní), 473,1, 475,1.

Příklad 345



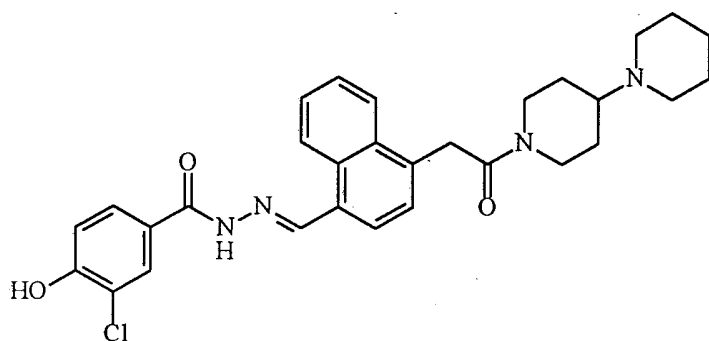
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,50 (2H), 2,68 (t, 2H), 4,00 (s, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,65 (tt, 2H), 7,80 (dd, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,14 (d, 1H), 8,62 (t, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,0 (brs, 1H), 11,80 (s, 1H); MS (APCI): 433,1, 435,1.

Příklad 346



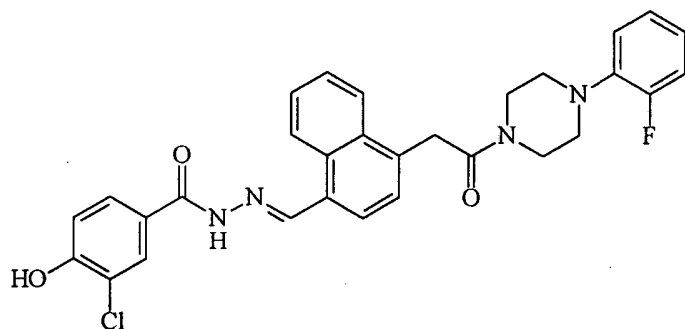
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,08 (m, 4H), 1,54 (m, 6H), 2,70 (t, 2H), 3,45 (t, 2H), 3,76 (m, 1H), 4,30 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,80 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 10,5 (brd, 1H), 11,78 (brs, 1H); MS (APCI, negativní), 512,2.

Příklad 347



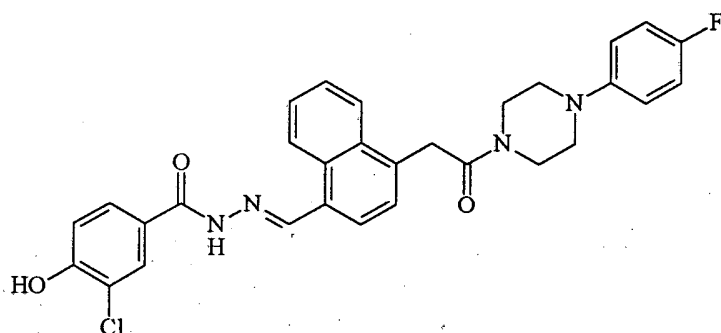
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,26 (m, 2H), 1,37 (m, 4H), 1,67 (m, 2H), 2,43 (m, 4H), 2,62 (m, 3H), 3,10 (t, 2H), 3,90 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,48 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,85 (d, 1H), 9,08 (brs, 1H), 11,76 (brs, 1H); MS (APCI): 533,2.

Příklad 348



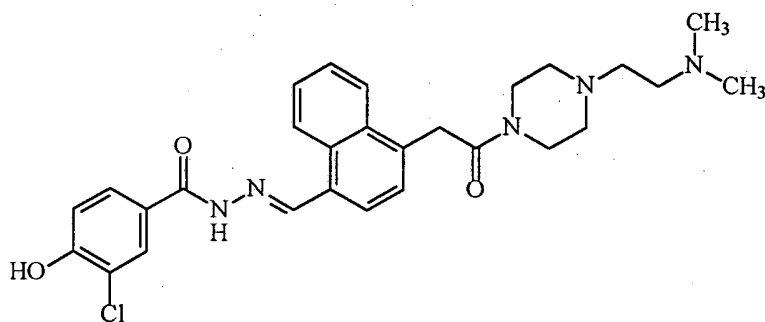
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,03 (m, 4H), 3,68 (t, 2H), 3,79 (t, 2H), 4,30 (s, 2H), 7,14 (m, 5H), 7,47 (d, 1H), 7,66 (kvintet, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,07 (d, 1H), 8,87 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 11,80 (s, 1H); MS (APCI): 545,6.

Příklad 349



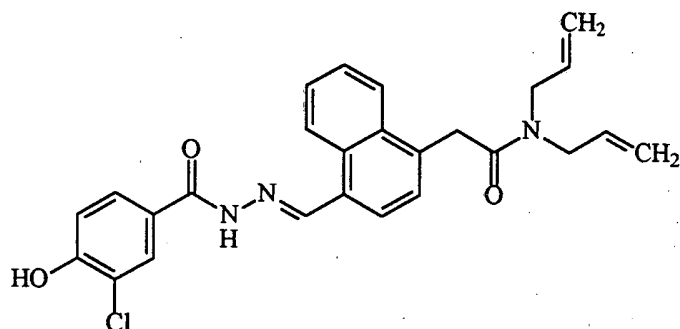
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,10 (d, 4H), 3,67 (d, 4H), 4,30 (s, 2H), 7,00 (m, 2H), 7,09 (m, 3H), 7,47 (d, 1H), 7,62 (kvintet, 2H), 7,82 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 8,85 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 11,80 (s, 1H); MS (APCI): 544,5, 545,3.

Příklad 350



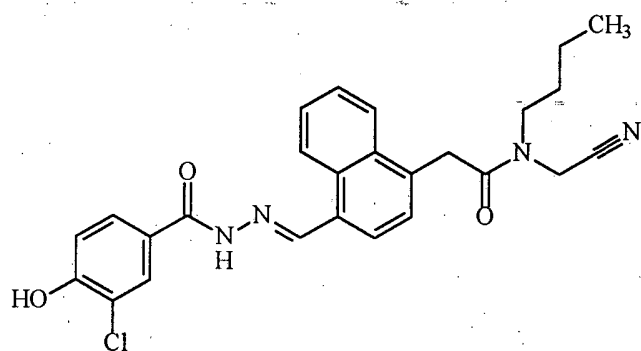
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,15 (s, 6H), 2,39 (m, 8H), 3,51 (d, 4H), 4,22 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,64 (kvintet, 2H), 7,77 (d, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,08 (s, 1H), 11,80 (brs, 1H); MS (APCI): 522,2.

Příklad 351



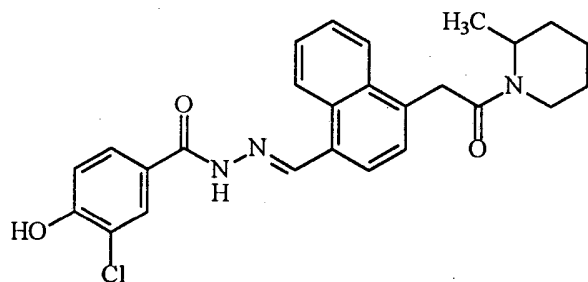
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 3,93 (d,2H), 4,10 (d,2H), 4,23 (s,2H), 5,20 (m,4H), 5,79 (m,1H), 5,94 (m,1H), 7,10 (d,1H), 7,78 (d,1H), 7,63 (m,2H), 7,80 (d,1H), 7,83 (d,1H), 7,95 (d,1H), 8,02 (d,1H), 8,85 (d,1H), 9,10 (s,1H), 11 (brs,1H), 11,80 (brs,1H); MS (APCI): 462,2.

Příklad 352



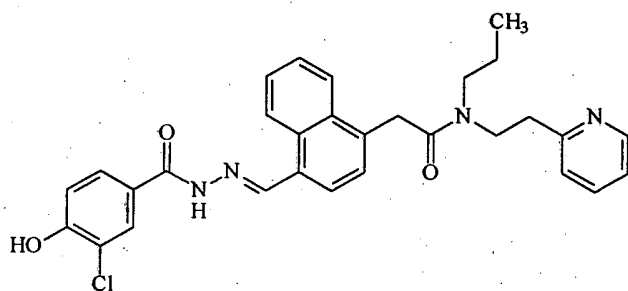
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,9 (t,3H), 1,30 (sextet,2H), 1,54 (sextet,2H), 3,56 (t,2H), 4,31 (s,2H), 4,39 (s,2H), 7,06 (d,1H), 7,48 (d,1H), 7,65 (kvintet,2H), 7,79 (dd,1H), 7,87 (d,1H), 7,97 (d,1H), 8,01 (d,1H), 8,85 (d,1H), 9,09 (s,1H), 11,79 (s,1H); MS (APCI): 477,01, 479,2.

Příklad 353



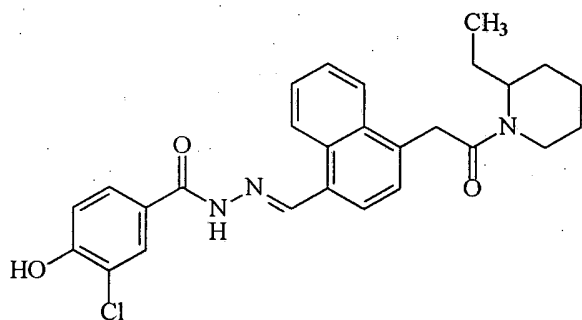
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,17 (m, 4H), 1,54 (m, 4H), 2,68 (m, 1H), 3,77 (d, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 4,76 (brd, 1H), 7,10 (d, 1H), 7,43 (m, 1H), 7,65 (kvintet, 2H), 7,81 (d, 1H), 7,88 (d, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,84 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,79 (s, 1H); MS (APCI): 464,1, 466,2.

Příklad 354



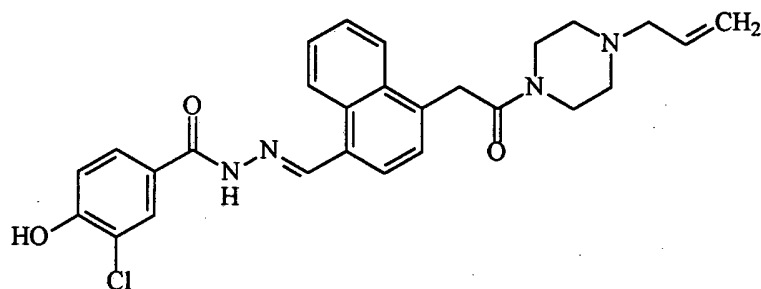
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,85 (kvartet, 3H), 1,53 (m, 2H), 3,00 (dt, 2H), 3,29 (kvintet, 2H), 3,77 (dt, 2H), 4,13 (d, 2H), 7,05 (d, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,52 (kvartet, 1H), 7,69 (m, 2H), 7,87 (m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,87 (dd, 1H), 8,84 (t, 1H), 9,07 (brd, 1H), 11,76 (brs, 1H); MS (APCI): 529,2, 529,7, 531,2.

Příklad 355



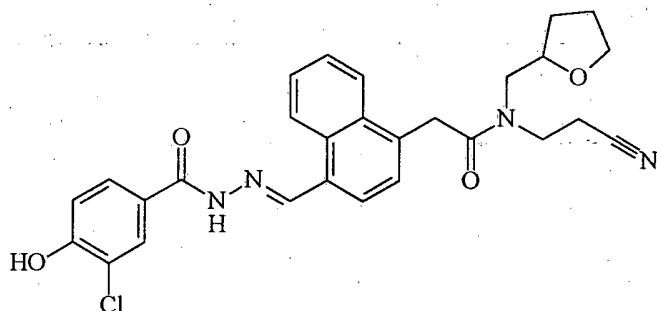
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,85 (kvartet, 3H), 1,33 (m, 1H), 1,65 (m, 7H), 2,60 (t, 0,5H), 3,10 (t, 0,5H), 3,80 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,01 (d, 1H), 8,05 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,09 (s, 1H), 11,80 (s, 1H); MS (APCI): 478,4, 480,3.

Příklad 356



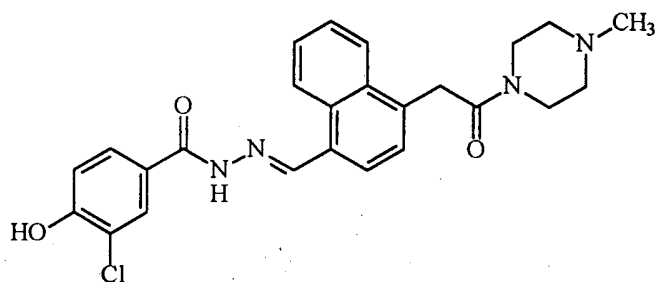
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,36 (m, 4H), 2,97 (d, 2H), 3,50 (m, 2H), 3,60 (m, 2H), 4,23 (s, 2H), 5,17 (t, 2H), 5,86 (m, 1H), 7,08 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,64 (kvintet, 2H), 7,79 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,04 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,09 (d, 1H), 11,79 (brs, 1H); MS (APCI): 491,2, 493,2.

Příklad 357



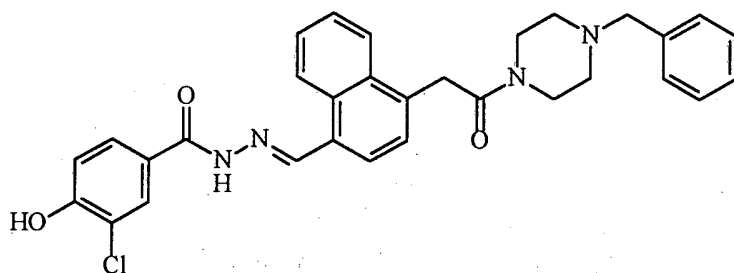
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,50 (m, 1H), 1,90 (m, 2H), 1,95 (m, 1H), 2,72 (t, 1H), 2,95 (t, 1H), 3,30 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,75 (m, 1H), 3,92 (t, 1H), 4,12 (t, 1H), 4,35 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,48 (m, 1H), 7,65 (t, 1H), 7,68 (t, 1H), 7,8 (dd, 1H), 7,87 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 8,03 (d, 1H), 8,83 (d, 1H), 9,10 (s, 1H), 11,80 (brs, 1H); MS (APCI): 519,5, 521,2, 522,2.

Příklad 358



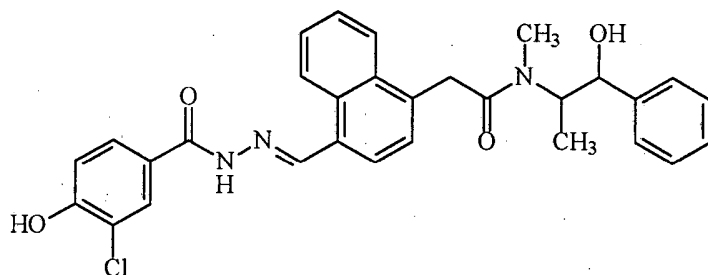
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,19 (s,3H), 2,30 (m,4H), 3,50 (t,2H), 3,58 (t,2H), 4,22 (s,2H), 7,03 (d,1H), 7,43 (d,1H), 7,64 (kvintet,2H), 7,77 (dd,1H), 7,87 (d,1H), 8,04 (s,1H), 8,83 (d,1H), 9,09 (s,1H), 11,80 (brs,1H); MS (APCI): 465,2, 467,3.

Příklad 359



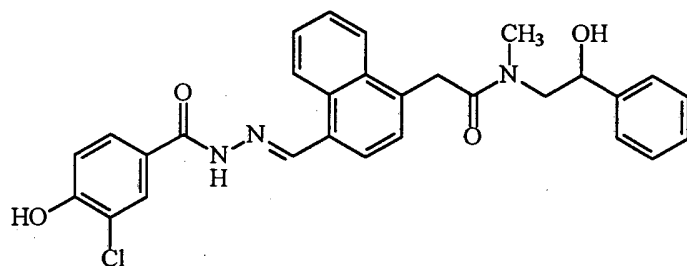
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,38 (m,4H), 3,51 (s,4H), 3,61 (t,2H), 4,22 (s,2H), 7,08 (d,1H), 7,31 (m,5H), 7,43 (d,1H), 7,61 (kvintet,2H), 7,82 (dd,1H), 7,88 (d,1H), 8,00 (s,1H), 8,02 (d,1H), 8,85 (d,1H), 9,10 (s,1H), 11,80 (brs,1H); MS (APCI): 541,4, 543,1.

Příklad 360



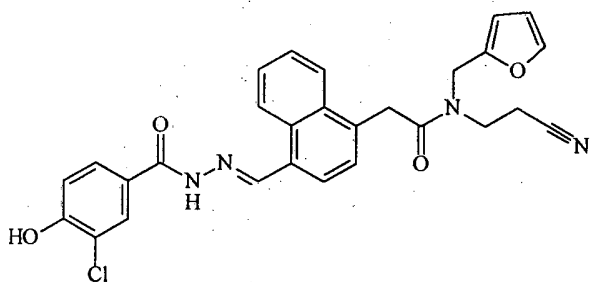
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,33 (dd,3H), 2,76 (s,1,5H), 2,96 (s,1,5H), 3,61 (d,1H), 4,14 (kvintet,1H), 4,65 (m,2H), 7,10 (m,2H), 7,33 (s,3H), 7,42 (m,3H), 7,54 (m,2H), 8,02 (t,1H), 8,80 (m,1H), 9,07 (brs,1H), 11,80 (brs,1H); MS (APCI): 530,2, 532,2.

Příklad 361



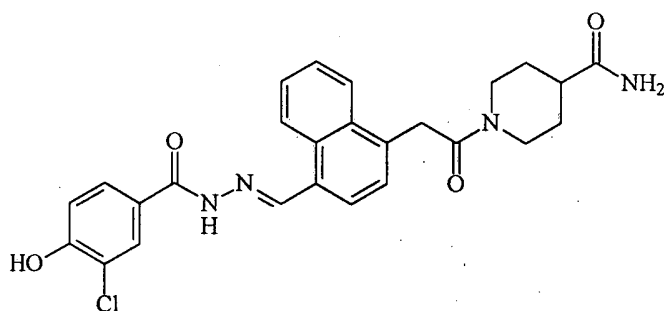
^1H NMR (DMSO- d_6): δ [2,94 (s,1,5H) + 3,10 (s,1,5H), 3H], 3,54 (m,2H), 4,00 (d,1H), 4,28 (d,1H), 4,81 (t,1H), 4,96 (t,1H), 7,09 (d,1H), 7,35 (m,3H), 7,43 (m,3H), 7,61 (m,2H), 7,83 (m,3H), 8,04 (s,1H), 8,85 (t,1H), 9,11 (d,1H), 11,80 (brs,1H); MS (APCI): 516,3, 518,2.

Příklad 362



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,75 (t,1H), 2,95 (t,1H), 3,59 (t,1H), 3,80 (t,1H), 4,38 (brs,3H), 4,61 (s,1H), 4,84 (s,1H), 6,40 (d,1H), 6,53 (d,1H), 7,05 (d,1H), 7,45 (t,1H), 7,58 (m,3H), 7,81 (m,3H), 8,00 (brs,2H), 8,83 (d,1H), 9,10 (s,1H), 11,78 (brs,1H); MS (APCI, negativní): 513,3, 514,2.

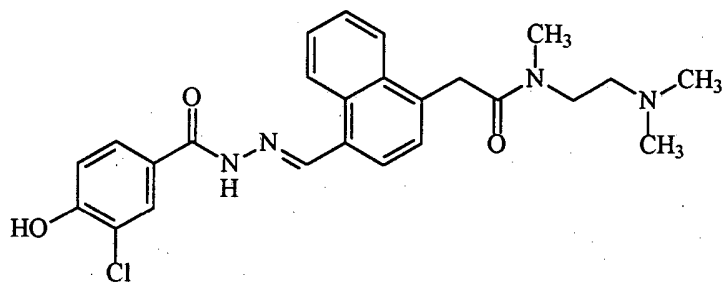
Příklad 363



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,50 (m,2H), 1,68 (d,2H), 2,28 (t,1H), 2,59 (t,1H), 3,05 (t,1H), 3,96 (d,1H), 4,16 (s,2H), 4,32

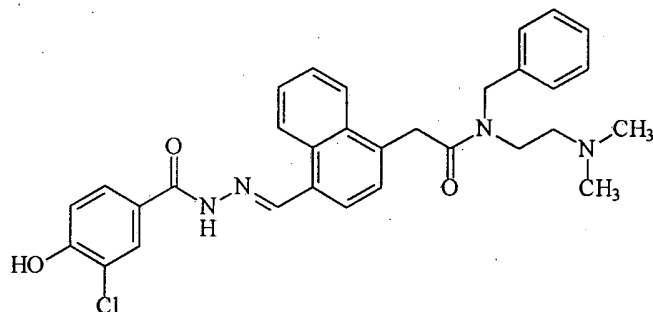
(d,1H), 6,74 (brs,1H), 6,95 (d,1H), 7,22 (brs,1H), 7,36 (d,1H), 7,57 (kvintet,2H), 7,71 (dd,1H), 7,79 (d,1H), 7,92 (dd,1H), 7,96 (d,1H), 8,76 (d,1H), 9,01 (s,1H), 11,80 (brs,1H); MS (APCI): 493,1, 495,2.

Příklad 364



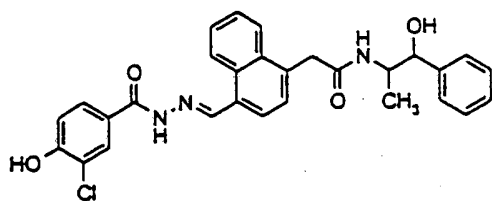
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,10 (s,3H), 2,15 (s,3H), 2,29 (t,1H), 2,40 (t,1H), 2,80 (s,1H), 3,05 (s,2H), 3,36 (t,1H), 3,46 (t,1H), 4,16 (d,2H), 7,01 (d,1H), 7,38 (t,1H), 7,56 (m,2H), 7,72 (dd,1H), 7,79 (d,1H), 7,94 (m,2H), 8,77 (d,1H), 9,02 (s,1H), 11,71 (brs,1H); MS (APCI): 467,3, 469,1.

Příklad 365

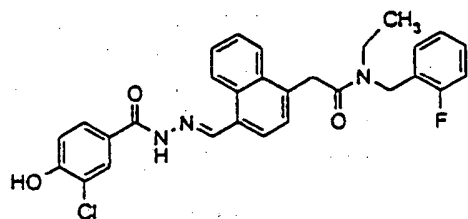


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,11 (s,3H), 2,14 (s,3H), 2,33 (t,1H), 2,39 (t,1H), 3,37 (t,1H), 3,46 (t,1H), 4,14 (s,1H), 4,32 (s,1H), 4,55 (s,1H), 4,74 (s,1H), 7,05 (d,1H), 7,23 (d,1H), 7,29 (m,3H), 7,38 (t,1H), 7,43 (d,1H), 7,57 (m,2H), 7,81 (m,2H), 7,97 (s,1H), 8,06 (d,1H), 8,79 (t,1H), 9,05 (s,1H), 11,75 (brs,1H); MS (APCI): 543,2, 545,2.

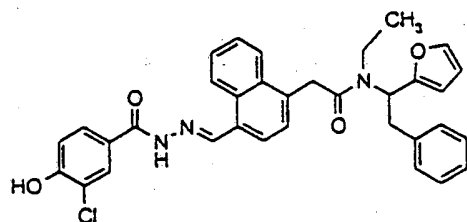
Příklad 366:



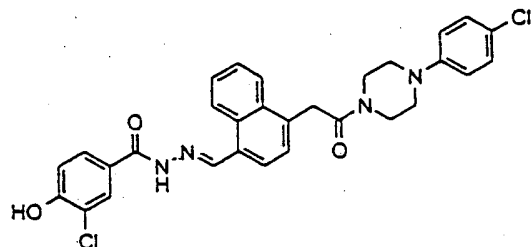
Příklad 367:



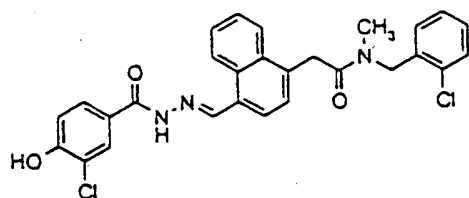
Příklad 368:



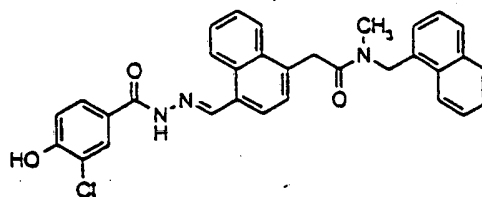
Příklad 369:



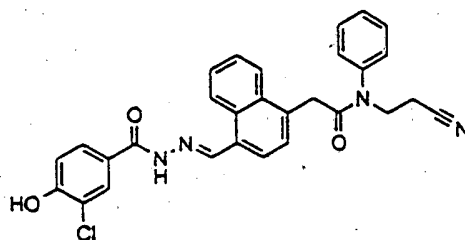
Příklad 370:



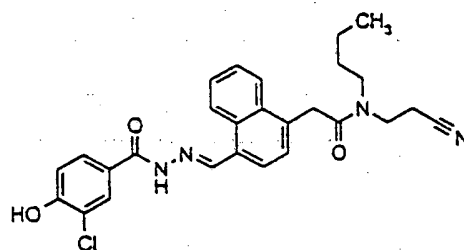
Příklad 371:



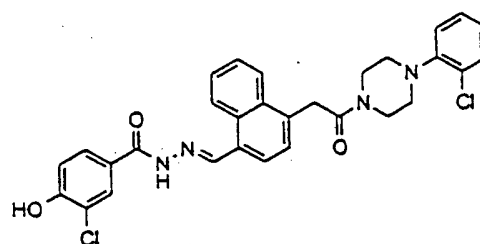
Příklad 372:



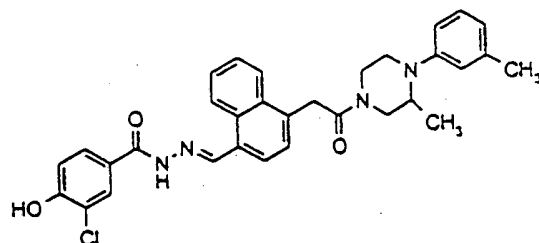
Příklad 373:



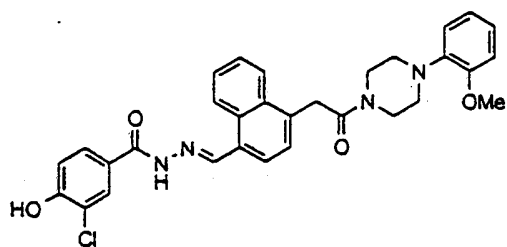
Příklad 374:



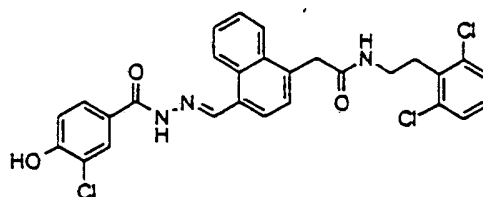
Příklad 375:



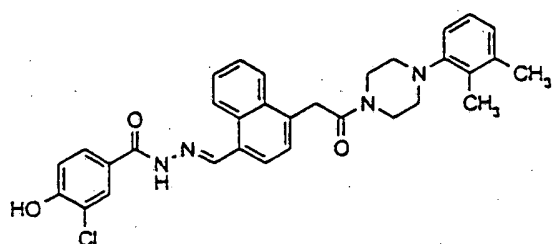
Příklad 376:



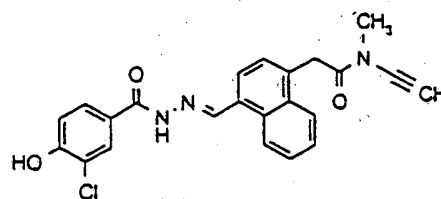
Příklad 381:



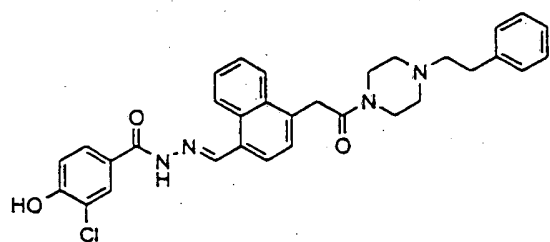
Příklad 377:



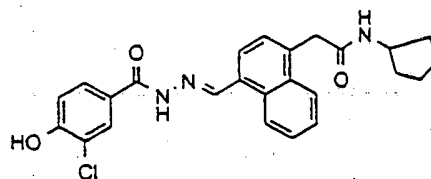
Příklad 382:



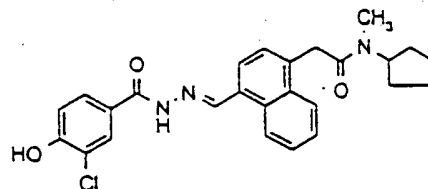
Příklad 378:



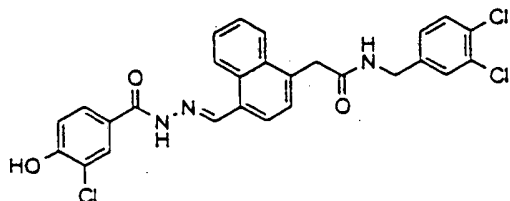
Příklad 383:



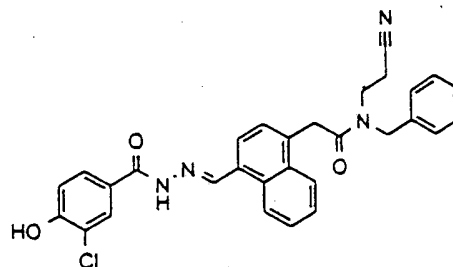
Příklad 384:



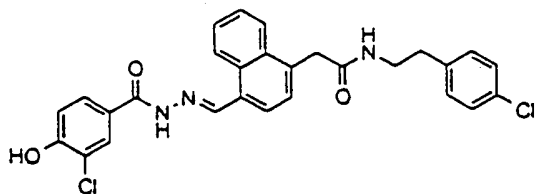
Příklad 379:



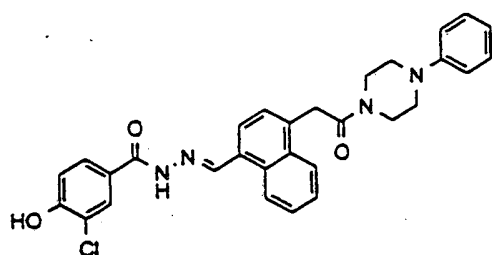
Příklad 385:



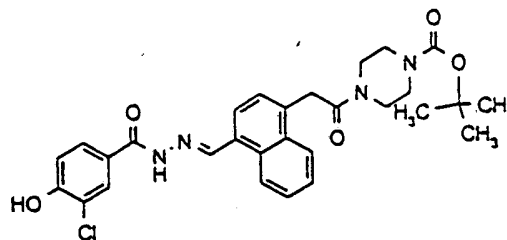
Příklad 380:



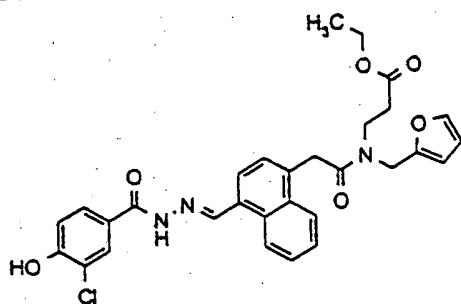
Příklad 386:



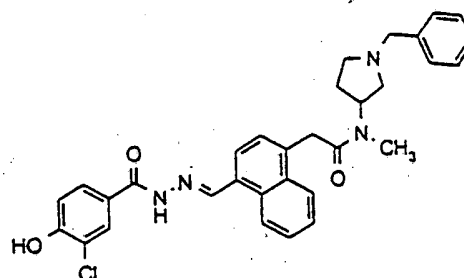
Příklad 390:



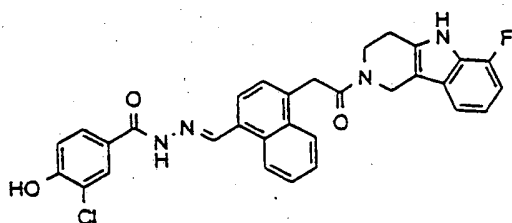
Příklad 387:



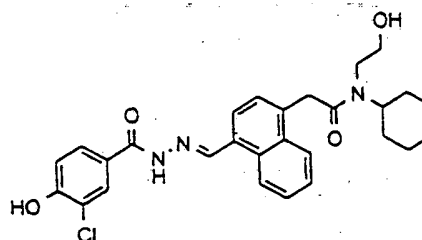
Příklad 391:



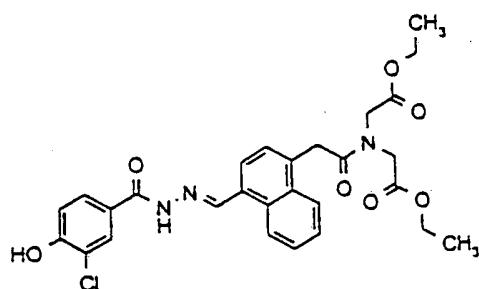
Příklad 388:



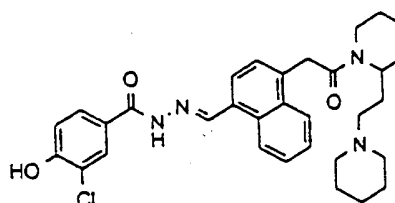
Příklad 392:



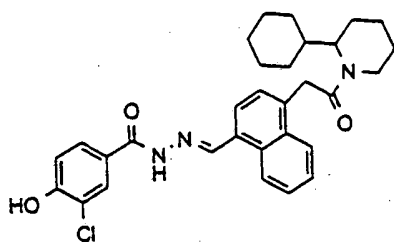
Příklad 389:



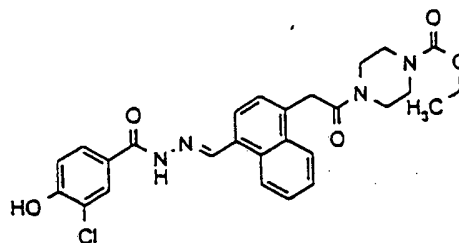
Příklad 393:



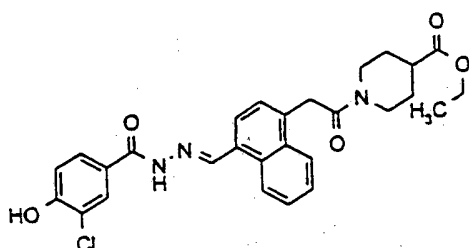
Příklad 394:



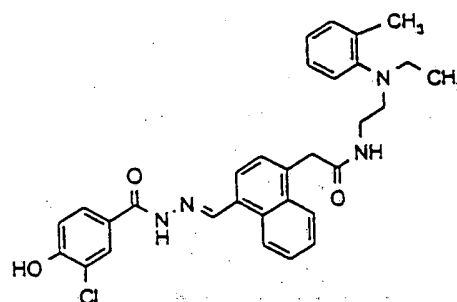
Příklad 398:



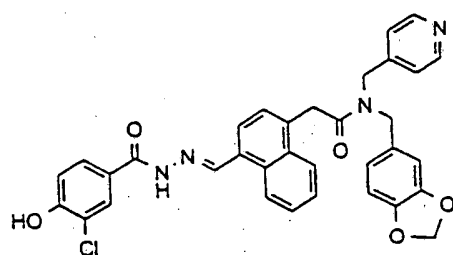
Příklad 395:



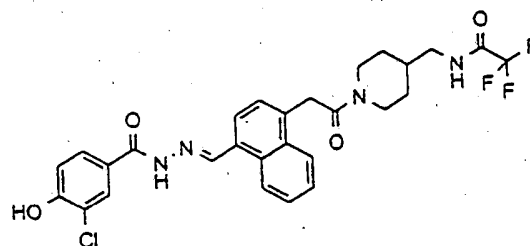
Příklad 399:



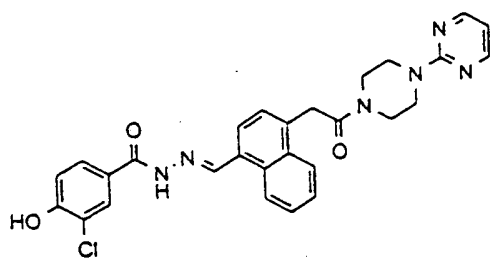
Příklad 396:



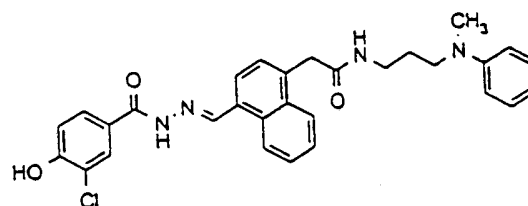
Příklad 400:



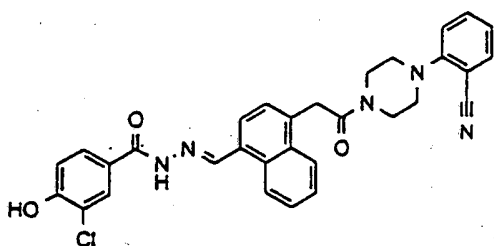
Příklad 397:



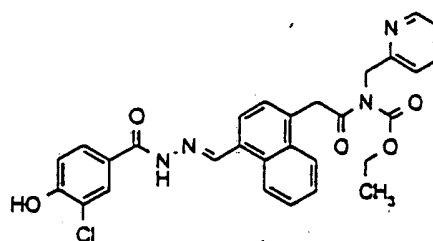
Příklad 401:



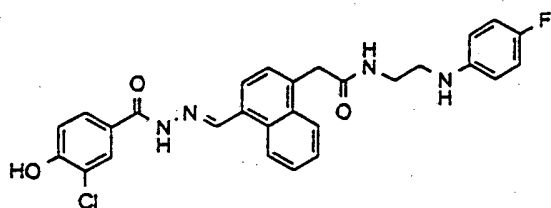
Příklad 402:



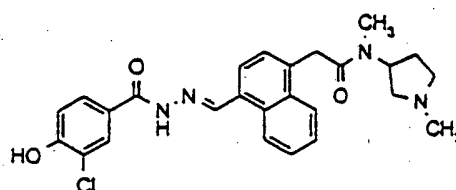
Příklad 406:



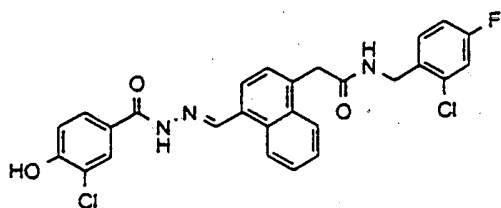
Příklad 403:



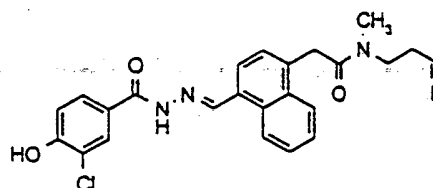
Příklad 407:



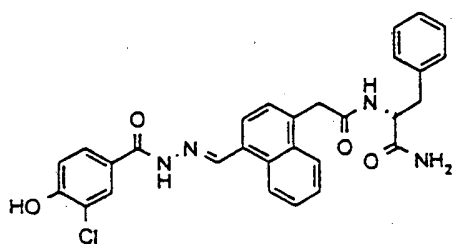
Příklad 404:



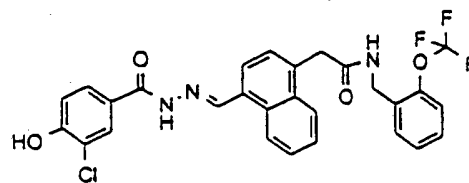
Příklad 408:



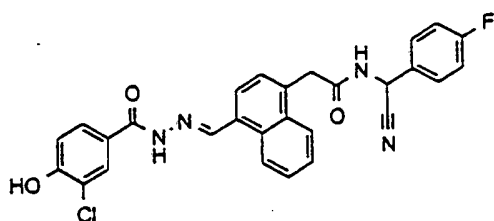
Příklad 405:



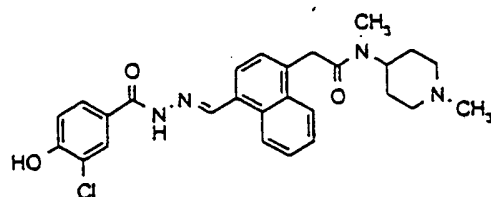
Příklad 409:



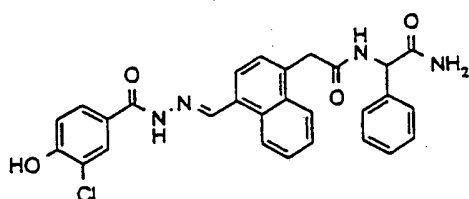
Příklad 410:



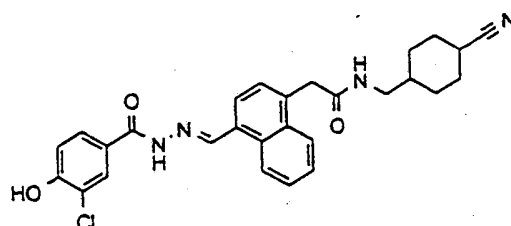
Příklad 415:



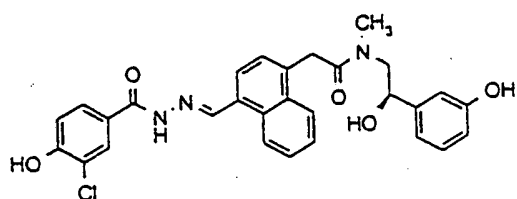
Příklad 411:



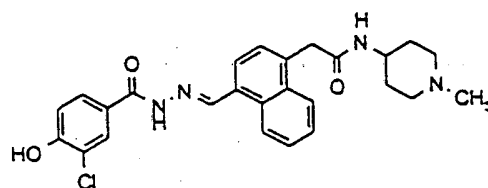
Příklad 416:



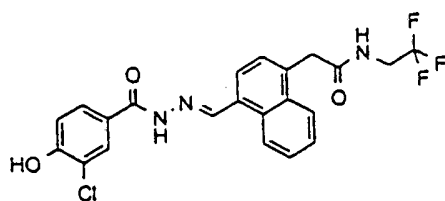
Příklad 412:



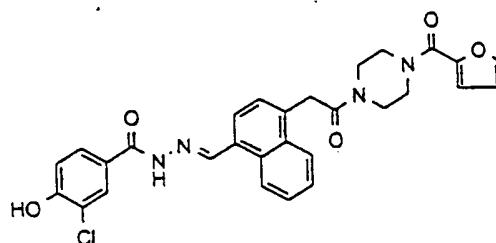
Příklad 417:



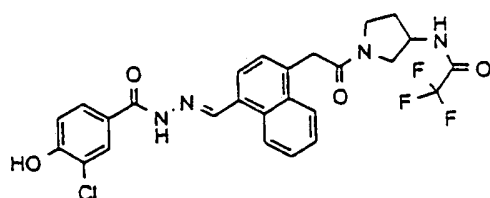
Příklad 413:



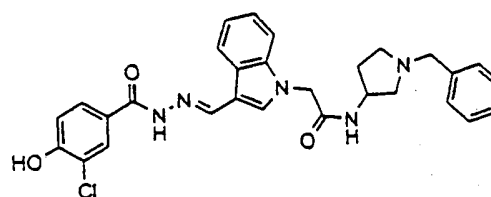
Příklad 418:



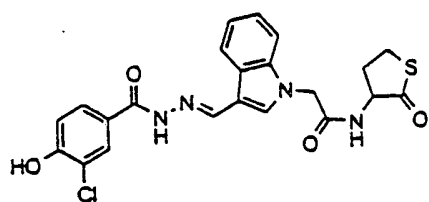
Příklad 414:



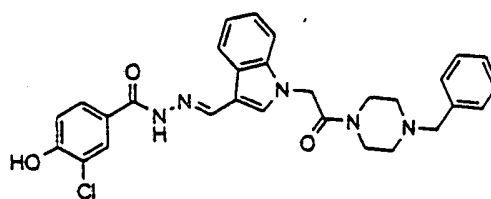
Příklad 419:



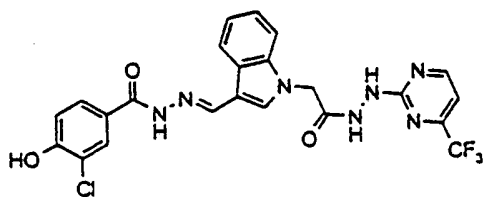
Příklad 420:



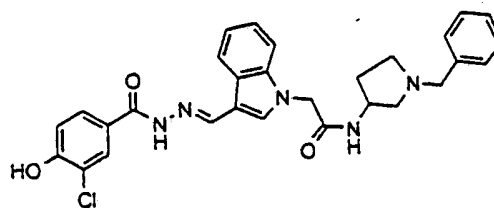
Příklad 425:



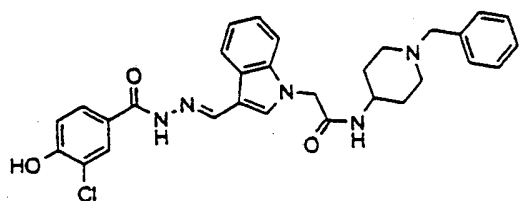
Příklad 421:



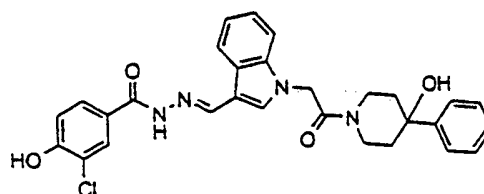
Příklad 426:



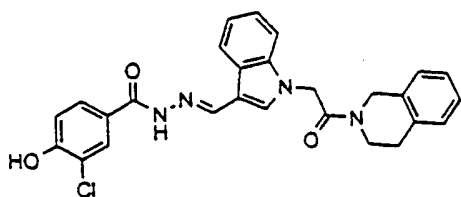
Příklad 422:



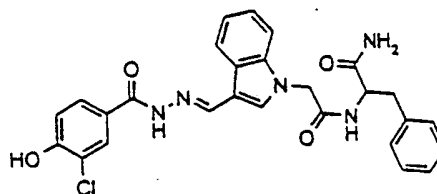
Příklad 427:



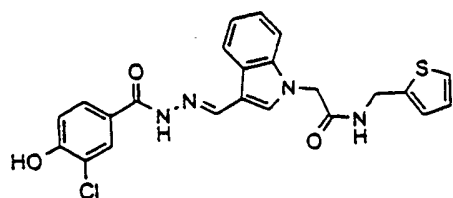
Příklad 423:



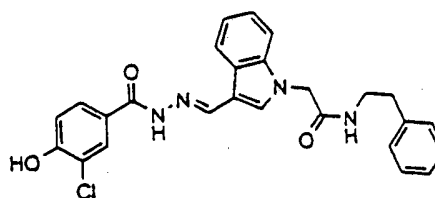
Příklad 428:



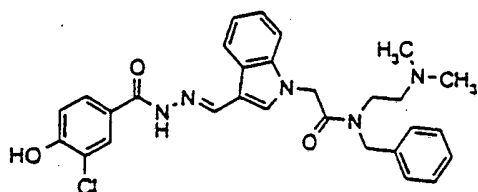
Příklad 424:



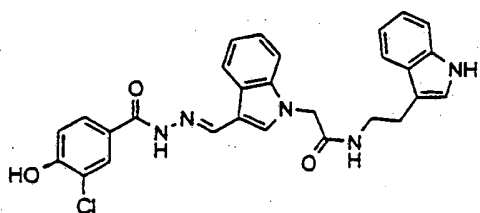
Příklad 429:



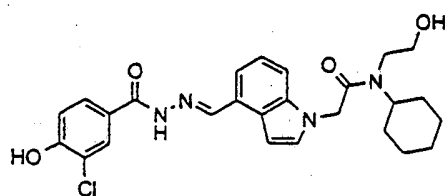
Příklad 430:



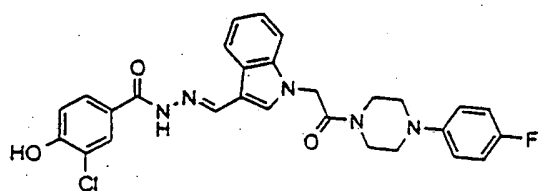
Příklad 431:



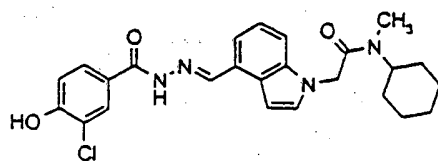
Příklad 435:



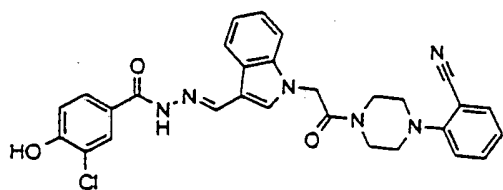
Příklad 432:



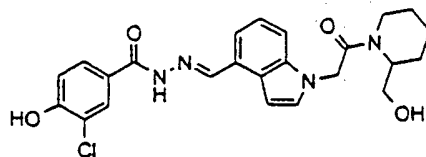
Příklad 436:



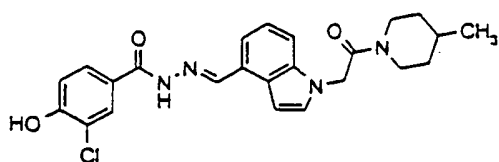
Příklad 433:



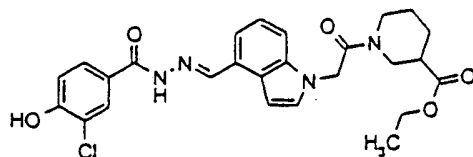
Příklad 437:



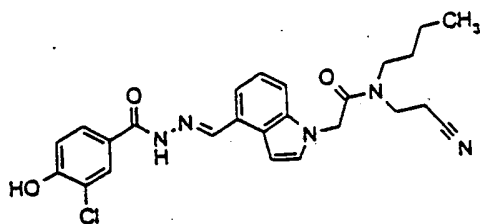
Příklad 434:



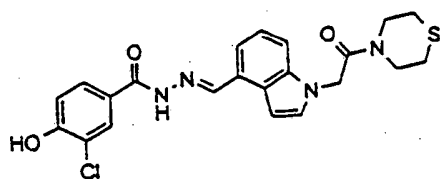
Příklad 438:



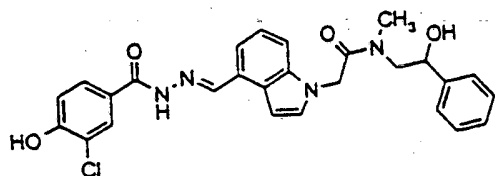
Příklad 439:



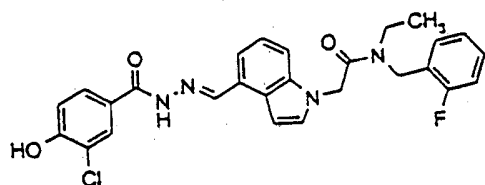
Příklad 440:



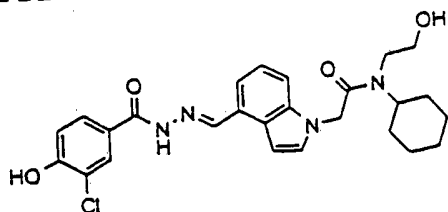
Příklad 441:



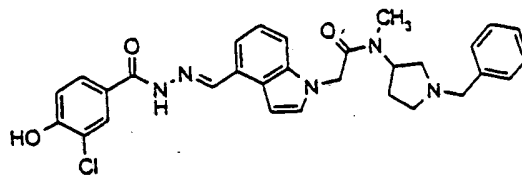
Příklad 442:



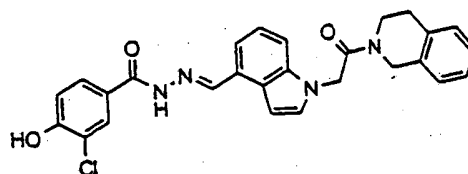
Příklad 443:



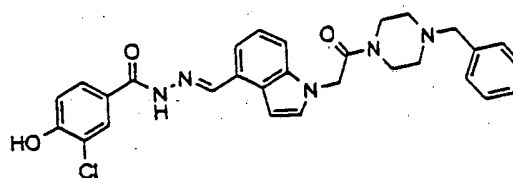
Příklad 444:



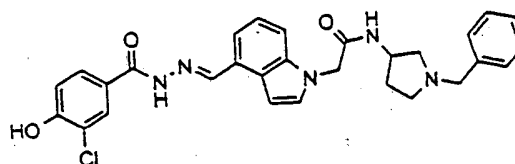
Příklad 445:



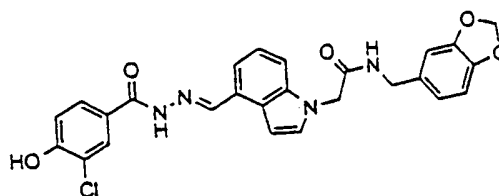
Příklad 446:



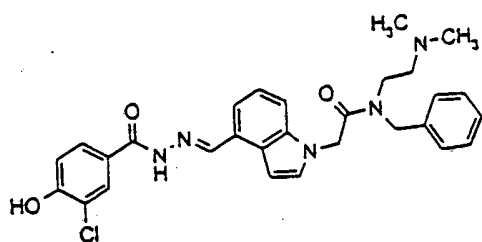
Příklad 447:



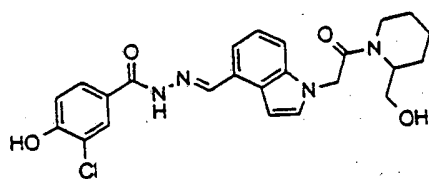
Příklad 448:



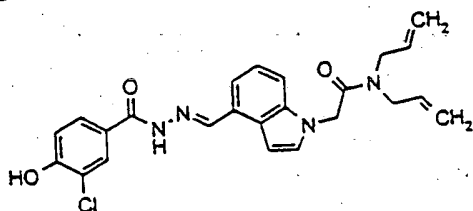
Příklad 449:



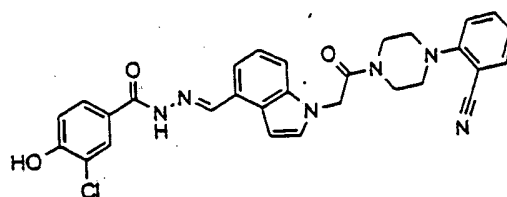
Příklad 450:



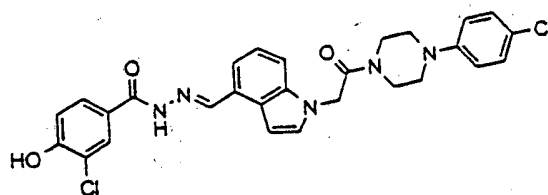
Příklad 451:



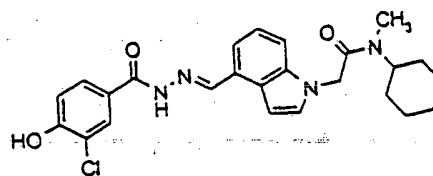
Příklad 452:



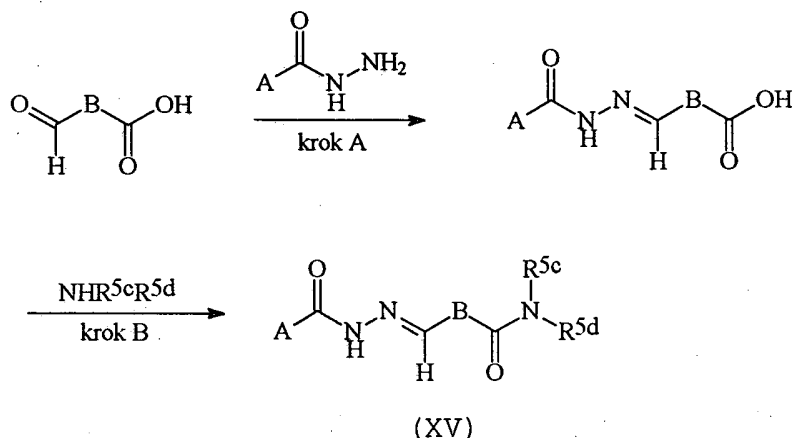
Příklad 453:



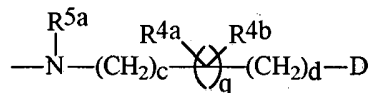
Příklad 454:



Obecný postup pro syntézu sloučenin obecného vzorce (XV):



A a B odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a $-\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ je



kde R^{5a} , R^{4a} , R^{4b} , c , q , d a D odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) nebo

$-\text{D}'$ kde $-\text{D}'$ odpovídá definici podskupiny $-\text{D}$, která obsahuje primární nebo sekundární amin, který může reagovat jako nukleofil.

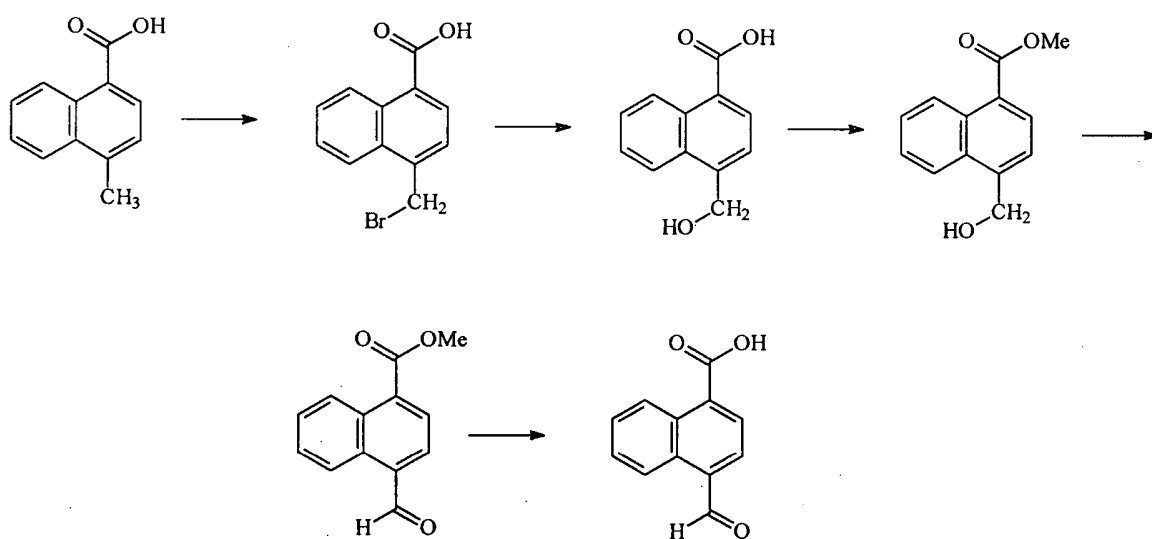
Krok A: Karbonylové sloučeniny se nechají reagovat s acylhydrazidem v rozpouštědle. Rozpouštědlo je jedno z následujících: ethanol, methanol, isopropanol, tert.-butanol, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, chlorbenzen, anizol, benzen, chloroform, dichlormethan, DMSO, kyselina octová, voda nebo slučitelná směs dvou nebo více těchto rozpouštědel. Dále lze přidat katalyzátor jako je kyselina octová. Také lze do reakční směsi přidat dehydratační činisdlo jako je triethylorthoformiát. Reakce se provádí tak, že se reakční směs míchá, s výhodou pod atmosférou N_2 nebo Ar, při teplotách 0°C až 140°C , s výhodou 10°C až 80°C . V mnoha případech produkt jednoduše po ukončení reakce vykrytalizuje a oddělí se filtrací. Dále jej lze rekrystalizovat, pokud je to nutné, z rozpouštědla, jako jsou uvedená rozpouštědla vhodná pro reakci. Produkt lze také izolovat odpařením reakční směsi za

sníženého tlaku a následnou kolonovou chromatografií na silikagelu, mobilní fází jako je chloroform/methanol nebo dichlormethan/methanol nebo chloroform/ethylacetát.

Krok B: Výsledná kyselina se pak spojuje s primárním nebo sekundárním aminem postupy, které jsou odborníkům v dané problematice dobře známé. Toto spojování lze provést pomocí jednoho ze standardních postupů pro amidovou nebo peptidovou syntézu, jako je tvorba aktivního esteru, anhydridu nebo acylhalogenidu, který pak reaguje s aminem, čímž se získá sloučenina obecného vzorce (XV). Produkt se pak izoluje filtrací nebo extrahováním rozpouštědly, jako je ethylacetát, toluen, dichlormethan nebo diethylether a rozpouštědlo se pak odpaří za sníženého tlaku. Produkt se dále čistí buď rekrystalizací z rozpouštědla, jako je ethanol, methanol, isopropanol, toluen, xylen, hexan, tetrahydrofuran, diethylether, dibutylether, voda nebo směs dvou nebo více takových rozpouštědel. Alternativně lze produkt čistit kolonovou chromatografií mobilní fází dichlormethan/methanol nebo chloroform/methanol nebo isopropanol, čímž se získá sloučenina obecného vzorce (XV).

Konkrétní příklady ilustrující přípravu sloučenin obecného vzorce (XV) podle předkládaného vynálezu jsou následující.

Příprava 4-formylnaftoové kyseliny



4-brommethylnaftoová kyselina

Směs 4-methylnaftoové kyseliny (10 g, 54 mmolů), N-bromsukcinimidu (10 g, 56 mmolů) a AIBN (100 mg) v CCl_4 (250 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Pak byla reakční směs odpařena a rozpuštěna v ethylacetátu. Organická vrstva byla promyta vodou, nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušena síranem hořečnatým. Odpařením rozpouštědla byl získán požadovaný produkt (výtěžek 16 g, 80 % molárních).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5,24 (s, 2H), 7,73 (m, 3H), 8,03 (d, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 13,29 (brs, 1H).

4-hydroxymethylnaftoová kyselina

4-brommethylnaftoová kyselina (16 g, 60 mmolů) ve vodném roztoku K_2CO_3 (10%, vyjádřeno v procentech hmotnostních, 100 ml) byla míchána po dobu 30 minut při teplotě 70 °C. Reakční směs pak byla ochlazená a okyselena koncentrovanou HCl . Výsledná sraženina byla odfiltrována a vysušena, čímž byl získán požadovaný produkt v kvantitativním výtěžku ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 5,01 (s, 2H), 5,96 (s, 1H), 7,70 (m, 3H), 8,10 (m, 2H), 8,90 (d, 1H).

Methylester kyseliny 4-hydroxymethylnaftoové

Směs 4-hydroxymethylnaftoové kyseliny (10 g, 50 mmolů), methanolu (300 ml) a koncentrované H_2SO_4 (2 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem přes noc. Nerozpustné podíly byly odfiltrovány a filtrát byl odpařen. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu a promyt vodným NaHCO_3 (2x), nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušen MgSO_4 a odpařen, čímž byl získán žlutý olej. Kolonovou chromatografií na silikagelu mobilní fází ethylacetát / hexan (1/3) byl získán požadovaný produkt ve formě žlutého oleje (3,3 g, výtěžek 35 % molárních).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,05 (t, 1H), 4,01 (s, 3H), 5,22 (s, 2H), 7,66 (m, 3H), 8,09 (d, 1H), 8,16 (d, 1H), 8,96 (d, 1H).

Methylester kyseliny 4-formylnaftoové

Do roztoku methylesteru kyseliny 4-hydroxymethylnaftoové (3,3 g, 15,3 mmolu) v dichlormethanu (20 ml) byl přidán MnO_2 (6,6 g, 76 mmolů). Po 16 hodinách míchání tmavé reakční směsi byly nerozpustné podíly odfiltrovány přes křemelinu. Odpařením rozpouštědla byl získán požadovaný produkt v kvantitativním výtěžku ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3): δ 4,06 (s, 3H), 7,75 (m, 2H), 8,03 (d, 1H), 8,20 (d, 1H), 8,80 (d, 1H), 9,27 (d, 1H), 10,50 (s, 1H).

Kyselina 4-formylnaftoová

Směs methylesteru kyseliny 4-formylnaftoové (2,3 g, 1 mmol) a Na_2CO_3 (1,25 g, 12 mmolů) ve vodě (30 ml) byla zahřívána na vodní lázni po dobu 2 hodin dokud nevznikl čirý roztok. Pak byl tento roztok ochlazen a přefiltrován. Filtrát byl okyselen koncentrovanou HCl , čímž byla získána žlutá sraženina. Pevné podíly byly odfiltrovány a vysušeny přes noc, čímž byl získán požadovaný produkt (1,86 g, výtěžek 87 % molárních).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,76 (m, 2H), 8,22 (m, 2H), 8,71 (d, 1H), 9,20 (d, 1H), 10,49 (s, 1H).

4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naftoová kyselina (krok A)

Do roztoku hydrazidu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (1,53 g, 8,23 mmolu) v DMSO (20 ml) byl přidán roztok kyseliny 4-formylnaftoové (1,65 g, 8,23 mmolu) v DMSO (2 ml). Po 16 h míchání byla reakční směs zředěna ethylacetátem (30 ml) a vodou (30 ml). Vznikla sraženina. Sraženina byla odpařena, promyta hexanem a vysušena, čímž byl v kvantitativním výtěžku získán produkt ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 4,70 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,83 (d, 1H), 8,03 (m, 2H), 8,18 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,90 (d, 1H), 9,17 (s, 1H), 11,0 (brs, 1H), 11,94 (s, 1H), 13,4 (brs, 1H); MS (APCI, negativní): 368,5, 370,2.

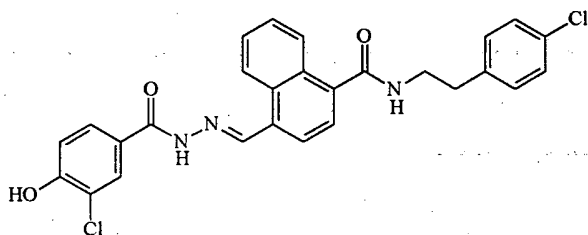
Obecný postup

Deriváty 4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naft-
amidu (krok B)

Do roztoku derivátu 4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazono-
methyl]naftoové kyseliny v DMSO byl přidán karbonyldiimidazol
(1,2 ekvivalentu). Roztok byl 5 minut protřepáván a zředěn
DMSO na koncentraci 50 mM. Roztok byl pak rozdělen do 88 jamek
jamkové destičky obsahujících roztoky aminů v DMSO (50 mM).
Destičky byly přikryty a po dobu 16 hodin protřepávány.
Produkty byly čištěny HPLC.

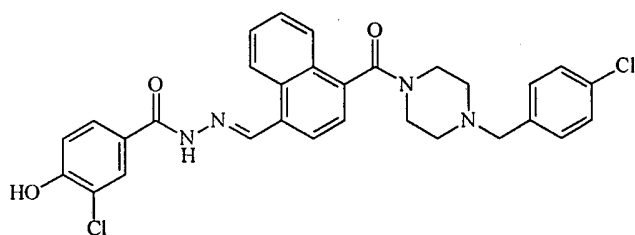
Tímto postupem byly připraveny následující sloučeniny
obecného vzorce (XV):

Příklad 455



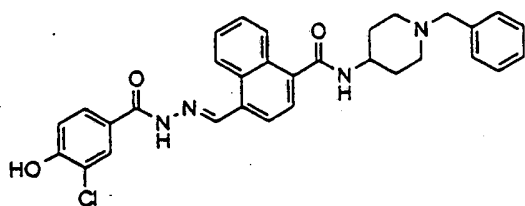
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,91 (t, 2H), 3,67 (t, 2H), 7,12 (d, 1H),
7,38 (kvartet, 4H), 7,58 (t, 2H), 7,70 (t, 1H), 7,50 (d, 1H),
7,95 (d, 2H), 8,03 (s, 1H), 8,69 (brt, 1H), 8,81 (d, 1H), 9,12
(s, 1H), 11,02 (s, 1H), 11,89 (s, 1H); MS (APCI): 507,3, 508,5.

Příklad 456

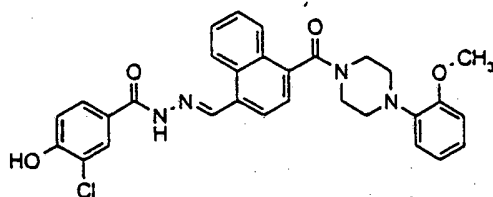


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,20 (brm, 1H), 2,30 (bem, 1H), 2,55 (m, 2H),
3,10 (brm, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,72 (brm, 1H), 3,85 (brm, 1H), 7,10
(d, 1H), 7,36 (kvartet, 4H), 7,53 (d, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,82
(m, 2H), 7,95 (d, 1H), 8,03 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 9,11 (s, 1H),
11,00 (brs, 1H), 11,89 (s, 1H); MS (APCI, negativní): 559,2,
561,2.

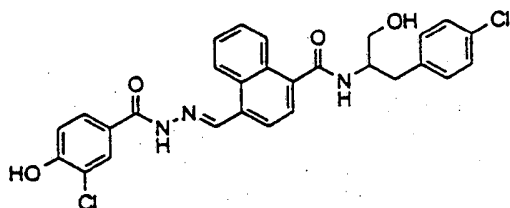
Příklad 457:



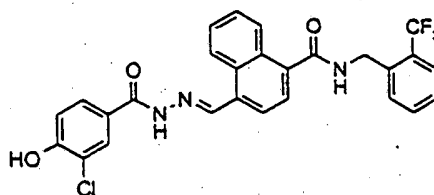
Příklad 462:



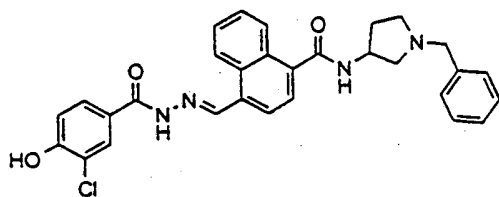
Příklad 458:



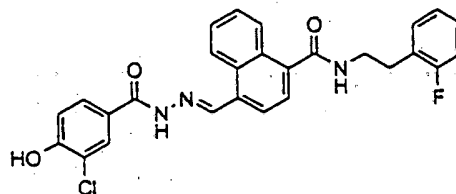
Příklad 463:



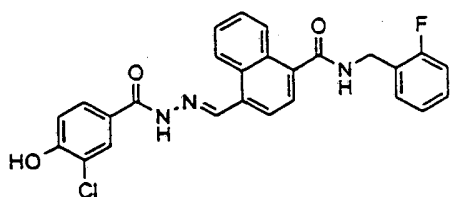
Příklad 459:



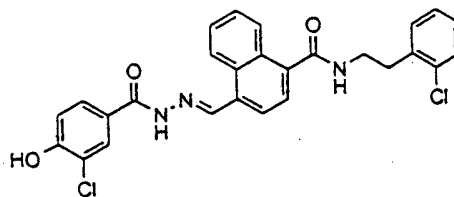
Příklad 464:



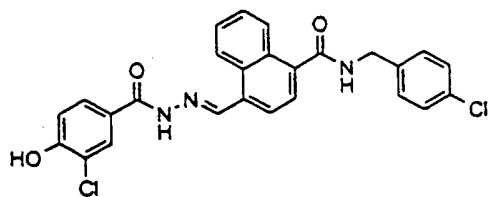
Příklad 460:



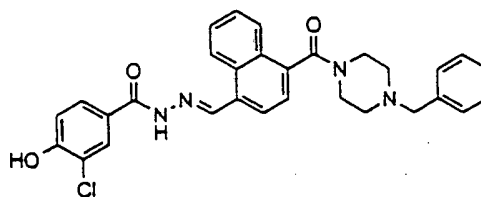
Příklad 465:



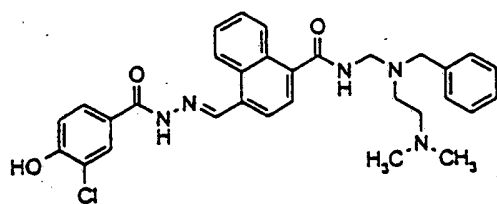
Příklad 461:



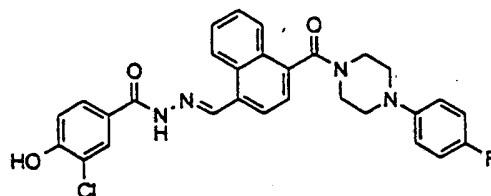
Příklad 466:



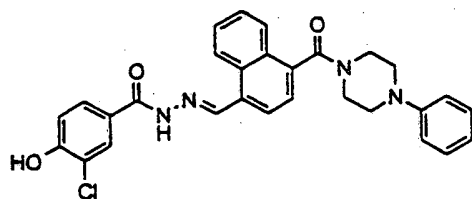
Příklad 467:



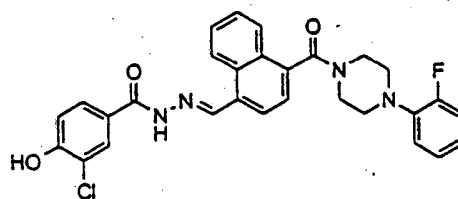
Příklad 472:



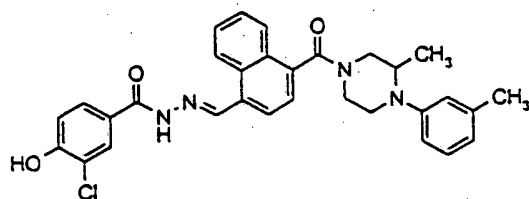
Příklad 468:



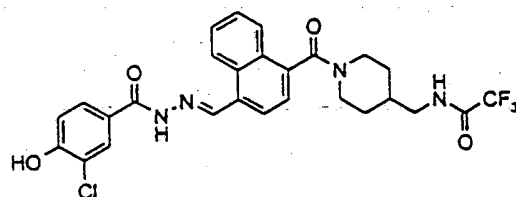
Příklad 473:



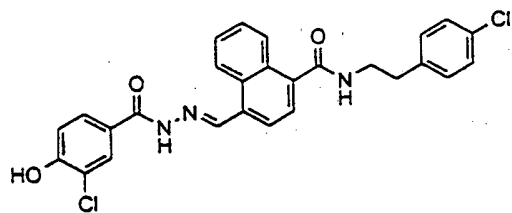
Příklad 469:



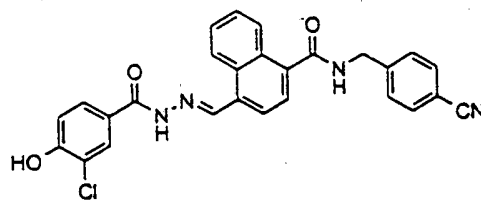
Příklad 474:



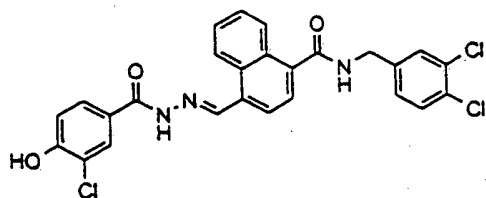
Příklad 470:



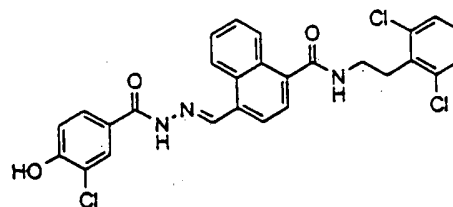
Příklad 475:



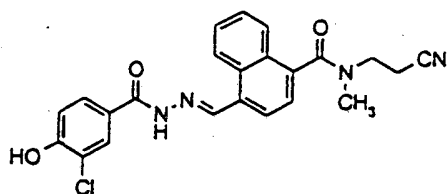
Příklad 471:



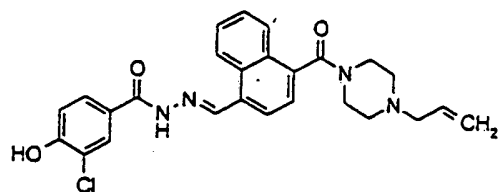
Příklad 476:



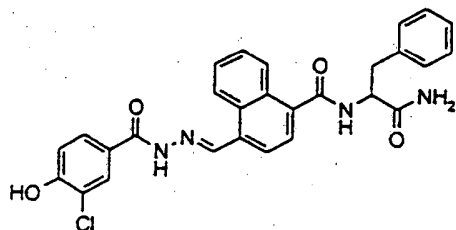
Příklad 477:



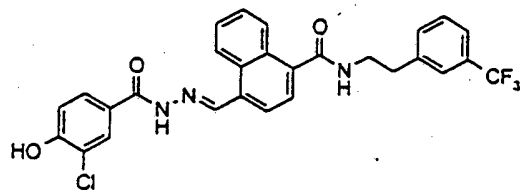
Příklad 482:



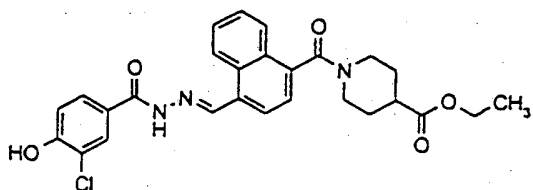
Příklad 478:



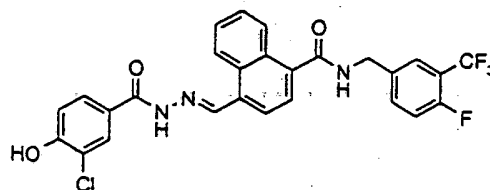
Příklad 483:



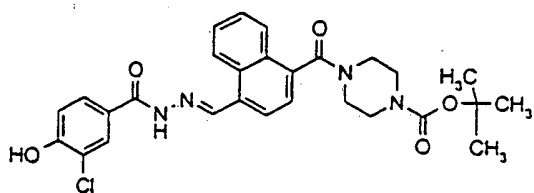
Příklad 479:



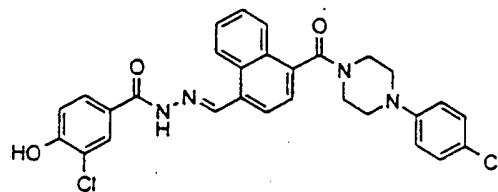
Příklad 484:



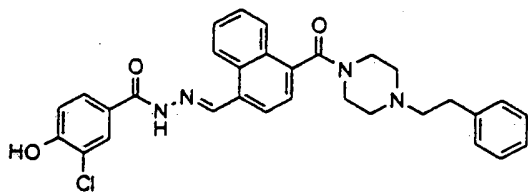
Příklad 480:



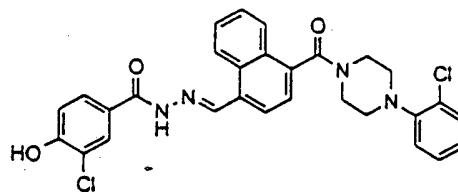
Příklad 485:



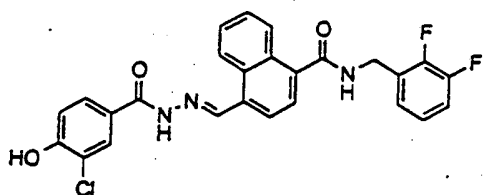
Příklad 481:



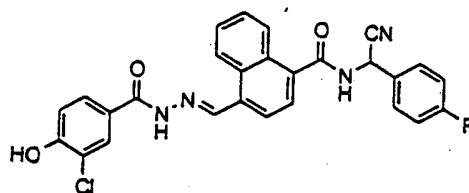
Příklad 486:



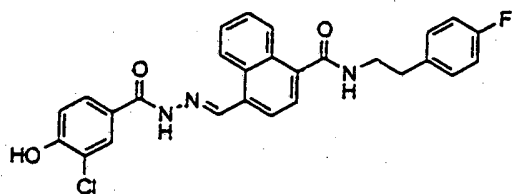
Příklad 487:



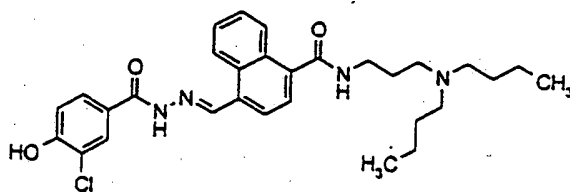
Příklad 492:



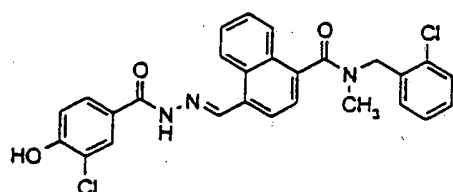
Příklad 488:



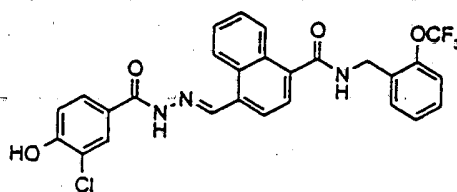
Příklad 493:



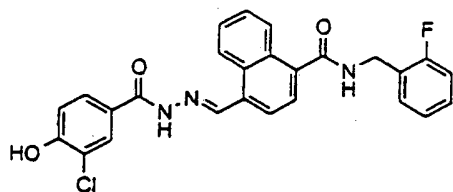
Příklad 489:



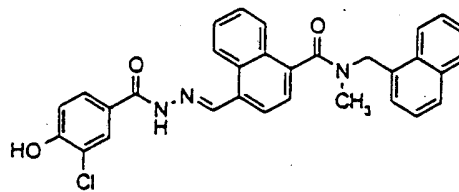
Příklad 494:



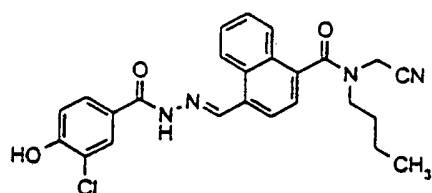
Příklad 490:



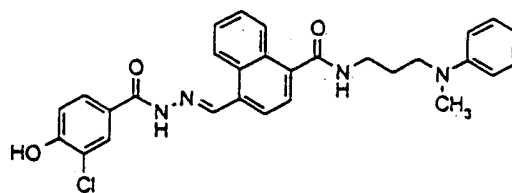
Příklad 495:



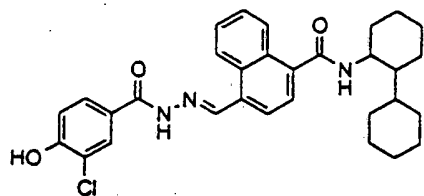
Příklad 491:



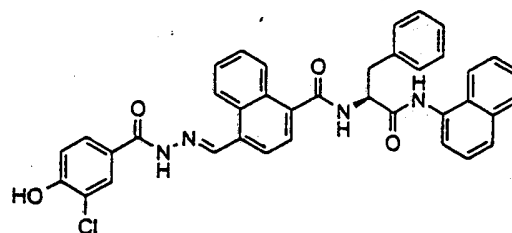
Příklad 496:



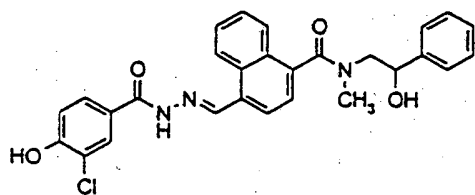
Příklad 497:



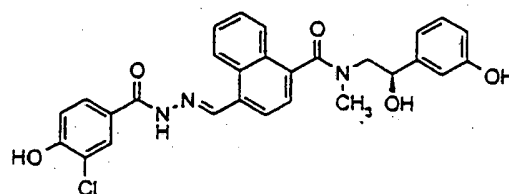
Příklad 502:



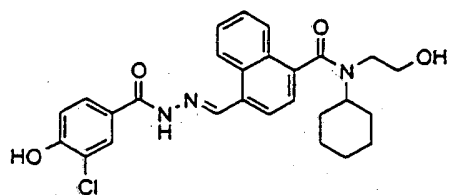
Příklad 498:



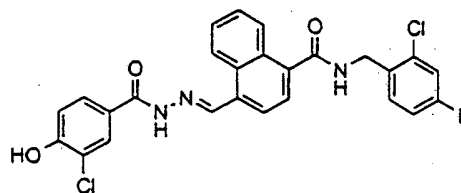
Příklad 503:



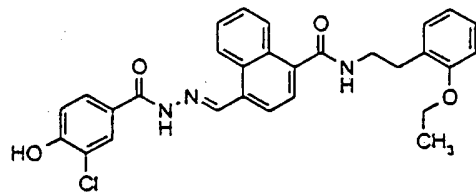
Příklad 499:



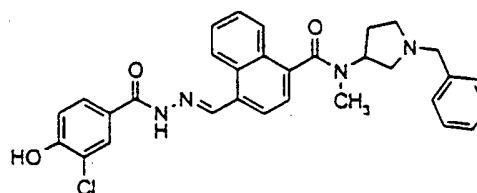
Příklad 504:



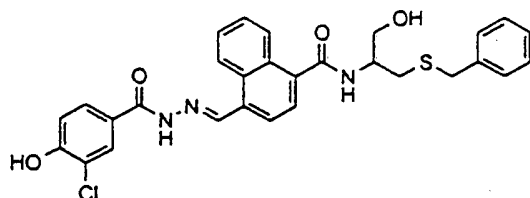
Příklad 500:



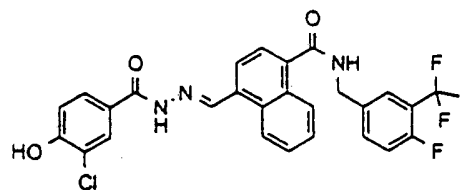
Příklad 505:



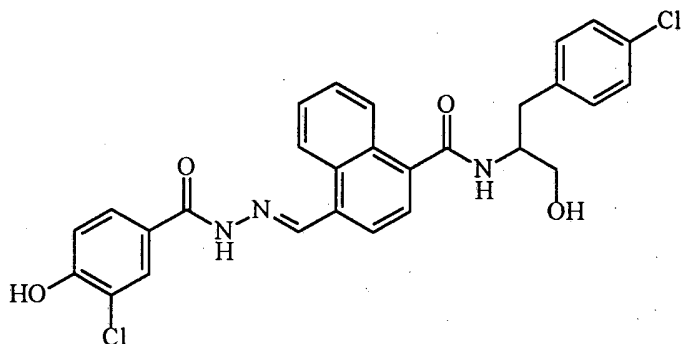
Příklad 501:



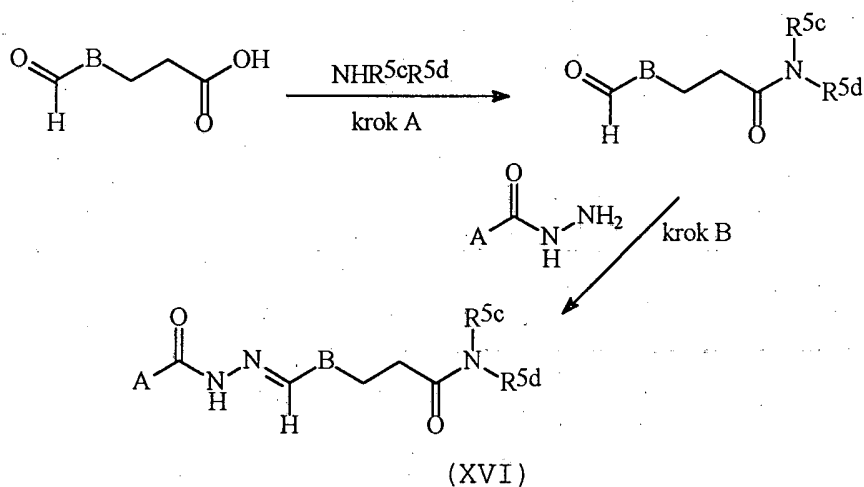
Příklad 506:



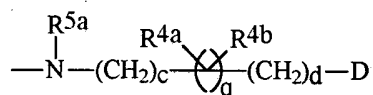
Příklad 507



Obecný postup pro syntézu sloučenin obecného vzorce (XVI):



A a B odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a $-NR^{5c}R^{5d}$ je



kde R^{5a} , R^{4a} , R^{4b} , c , q , d a D odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) nebo

$-D'$ kde $-D'$ odpovídá definici podskupiny $-D$, která obsahuje primární nebo sekundární amin, který může reagovat jako nukleofil.

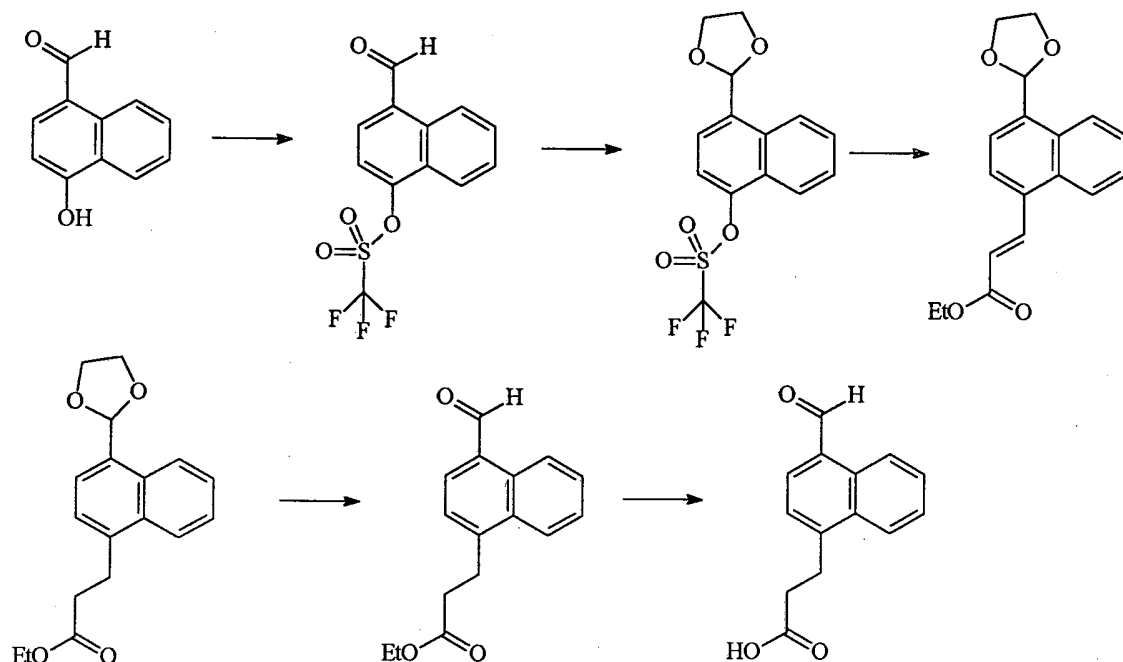
Krok A: Kyselina se spojuje s primárním nebo sekundárním aminem postupy, které jsou odborníkům v dané problematice dobře známé. Toto spojování lze provést pomocí jednoho ze standardních postupů pro amidovou nebo peptidovou syntézu, jako je tvorba aktivního esteru, anhydridu nebo acylhalogenidu, který pak reaguje s aminem, čímž se získá

sloučenina obecného vzorce (XVI). Produkt se pak izoluje filtrací nebo extrahováním rozpouštědly, jako je ethylacetát, toluen, dichlormethan nebo diethylether a rozpouštědlo se pak odpaří za sníženého tlaku. Produkt se dále čistí buď rekrystalizací z rozpouštědla, jako je ethanol, methanol, isopropanol, toluen, xylen, hexan, tetrahydrofuran, diethylether, dibutylether, voda nebo směs dvou nebo více takových rozpouštědel. Alternativně lze produkt čistit kolonovou chromatografií mobilní fází dichlormethan/methanol nebo chloroform/methanol nebo isopropanol, čímž se získá sloučenina obecného vzorce (XVI).

Krok B: Karbonylové sloučeniny se pak nechají reagovat s acylhydrazidem v rozpouštědle. Rozpouštědlo je jedno z následujících: ethanol, methanol, isopropanol, tert.-butanol, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, chlorbenzen, anizol, benzen, chloroform, dichlormethan, DMSO, kyselina octová, voda nebo slučitelná směs dvou nebo více těchto rozpouštědel. Dále lze přidat katalyzátor jako je kyselina octová. Také lze do reakční směsi přidat dehydratační činidlo jako je triethylorthoformiát. Reakce se provádí tak, že se reakční směs míchá, s výhodou pod atmosférou N_2 nebo Ar, při teplotách 0 °C až 140 °C, s výhodou 10 °C až 80 °C. V mnoha případech produkt jednoduše po ukončení reakce vykrystalizuje a oddělí se filtrací. Dále jej lze rekrystalizovat, pokud je to nutné, z rozpouštědla, jako jsou uvedená rozpouštědla vhodná pro reakci. Produkt lze také izolovat odpařením reakční směsi za sníženého tlaku a následnou kolonovou chromatografií na silikagelu, mobilní fází jako je chloroform/methanol nebo dichlormethan/methanol nebo chloroform/ethylacetát.

Konkrétní příklady ilustrující přípravu sloučenin obecného vzorce (XVI) podle předkládaného vynálezu jsou následující.

Příprava 3-(4-formylnaftyl)propionové kyseliny



4-trifluormethylsulfonylnaftaldehyd

Do roztoku 4-hydroxynaftaldehydu (34,4 g, 0,20 molu) v dichlormethanu (200 ml) a pyridinu (19 ml, 18,58 g, 0,23 molu) byl po kapkách při teplotě 0 °C přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (46,75 g, 0,16 molu). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2 hodin při teplotě 0 °C a dále po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak bylo vše nalito do vody (200 ml) a extrahováno etherem (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (100 ml), 0,1 M kyselinou chlorovodíkovou (1 x 100 ml), vodou (100 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny.

^1H NMR (CDCl_3): δ 7,89 až 7,97 (m, 3H), 8,09 (dd, $J=2,8$ Hz, 6,5 Hz, 1H), 8,33 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 9,24 (dd, $J=2,8$ Hz, 6,5 Hz, 1H), 10,45 (s, 1H).

2-(4-trifluormethylsulfonyloxynaftyl)dioxolan.

Roztok 4-trifluormethylsulfonyloxynaftaldehydu (4,09 g, 13,4 mmolu), ethylenglykolu (1,5 ml, 1,67 g, 26,9 mmolu) a p.-toluensulfonové kyseliny (250 mg) v toluenu (250 ml) byl zahříván k varu s azeotropickým destilačním nástavcem po dobu 16 hodin. Pak byl roztok ponechán vychladnout na laboratorní

teplotu, byl promyt nasyceným roztokem NaHCO_3 (2 x 80 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (80 ml), vysušen (MgSO_4) a odpařen, čímž byl získán žlutý olej (4,79 g, kvantitativní výtěžek).

^1H NMR (CDCl_3): δ 4,19 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 7,47 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,66 až 7,70 (m, 2H), 7,81 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J=3,3$ Hz, 6,3 Hz, 1H), 8,30 (dd, $J=3,3$ Hz, 6,3 Hz, 1H). GCMS: 348.

2-[4-(2-ethoxykarbonylvinyl)naftyl]dioxolan

Do roztoku 2-(4-trifluormethylsulfonyloxynaftyl)dioxolanu (2,46 g, 7,06 mmolu), ethylakrylátu (2,3 ml, 2,1 g, 21,2 mmolu) a triethylaminu (4,3 g, 42,3 mmolu) v DMF (6 ml) byl po dobu 15 minut zaváděn dusík a pak byl přidán bis(trifenylfosfin)palladium dichlorid. Dobře míchaný roztok byl zahříván po dobu 8 h na teplotu 90°C a odpařen. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu (50 ml), promyt nasyceným roztokem chloridu sodného (2 x 50 ml), vysušen (Na_2SO_4) a odpařen. Čištěním "flash" kolonovou chromatografií mobilní fází hexan/ethylacetát 9 : 1 byla získána pevná žlutá látka (1,13 g, výtěžek 53 % molárních).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,38 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 3,74 až 4,22 (m, 4H), 8,65 (kvartet, $J=7,0$ Hz, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,53 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 7,85 až 7,62 (m, 2H), 7,74 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,21 až 8,28 (m, 2H), 8,52 (d, $J=15,2$ Hz, 1H).

2-[4-(2-ethoxykarbonylethyl)naftyl]dioxolan

Do roztoku 2-[4-(2-ethoxykarbonylethyl)naftyl]dioxolanu (701 mg, 2,35 mmolu) v ethylacetátu (15 ml) bylo přidáno palladium (5% na BaCO_3 , vyjádřeno v procentech hmotnostních, 51 mg). Reakční směs byla míchána pod vodíkovou atmosférou po dobu 16 hodin, přefiltrována přes křemelinu a odpařena, čímž bylo získáno 689 mg (výtěžek 98 % molárních) bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,25 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 2,75 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,43 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,12 až 4,22 (m, 6H), 6,46 (s, 1H),

7,37 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,54 až 7,70 (m, 2H), 7,70 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,07 (dd, $J=3,3$ Hz, 6,5 Hz, 1H), 8,26 (dd, $J=3,3$ Hz, 6,5 Hz, 1H).

Ethylester kyseliny 3-(4-formylnaftalen)propanové

Do roztoku 2-[4-(2-ethoxykarbonylethyl)naftyl]dioxolanu (689 mg, 2,29 mmolu) v THF (15 ml) byla přidána 6 M kyselina chlorovodíková (2 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 16 h za laboratorní teploty, zředěna ethylacetátem (20 ml), promyta nasyceným roztokem NaHCO_3 (20 ml), vysušena (MgSO_4) a odpařena, čímž byl získán produkt ve formě bezbarvého oleje (407 mg, výtěžek 68 % molárních), který stáním vykrystalizoval.

3-(4-formylnaftalen)propanová kyselina

Ethylester kyseliny 3-(4-formylnaftalen)propanové (310 mg, 1,2 mmolu) byl suspendován ve vodě (10 ml) a pak byl přidán Na_2CO_3 (130 mg, 1,2 mmolu). Vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin a ponechána vychladnout na laboratorní teplotu. Po okyselení koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou vznikla sraženina. Sraženina byla odfiltrována a sušena za sníženého tlaku při teplotě 80 °C po dobu 16 hodin, čímž byla získána bílá pevná látka (300 mg, výtěžek 73 % molárních).

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,69 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,39 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,66 až 7,77 (m, 2H), 8,10 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,23 (dd, $J=1,1$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 9,22 (dd, $J=1,1$ Hz, 9,0 Hz, 1H), 10,33 (s, 1H), 12,30 (brs, 1H).

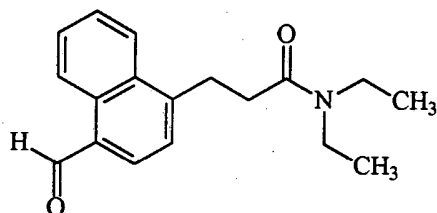
Obecný postup (krok A):

Příprava 3-(4-formylnaftalen)propanamidů

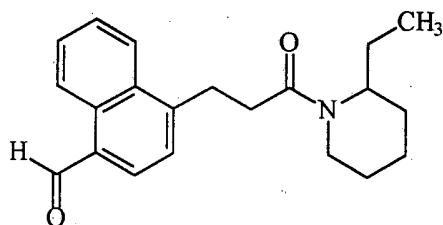
Do roztoku 3-(4-formylnaftalen)propanové kyseliny (100 mg, 0,437 mmolu) v DMF (3 ml) byl přidán karbonyldiimidazol (140 mg, 0,863 mmolu). Vzniklá reakční směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 h a pak byl přidán amin (1,3 ekvivalentu). Po 16 h míchání za laboratorní teploty byla

reakční směs zředěna ethylacetátem (5 ml), extrahována vodou (5 ml), 1 M kyselinou chlorovodíkovou (5 ml) a vodou (3 x 5 ml), vysušena (MgSO_4) a odpařena. Po "flash" chromatografii mobilní fází hexan/ethylacetát 1 : 1 byl izolován čistý amid.

Příklady amidů



^1H NMR (CDCl_3): δ 1,06 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,12 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 2,79 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 3,50 (t, $J=8,0$ Hz, 2H), 4,12 (kvartet, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,54 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,64 až 7,71 (m, 2H), 7,92 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J=1,3$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 9,34 (dd, $J=1,3$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 10,34 (s, 1H). MS (APCI, pozitivní): 284,1.

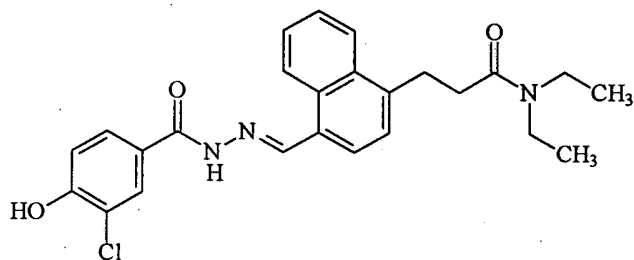


^1H NMR (CDCl_3): δ 0,77 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 0,86 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,15 až 1,82 (m, 8H), 2,58 (dt, 0,5H), 2,65 až 2,88 (m, 2H), 2,92 (dt, 0,5H), 3,39 až 3,60 (m, 2,5H), 3,62 až 3,73 (m, 0,5H), 4,58 (dd, 0,5H), 4,73 (m, 0,5H), 7,56 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,61 až 7,72 (m, 2H), 8,16 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 9,33 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 10,34 (s, 1H). MS (APCI, pozitivní): 352,2.

Deriváty 4-[(4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naftylpropan-amidy (krok B)

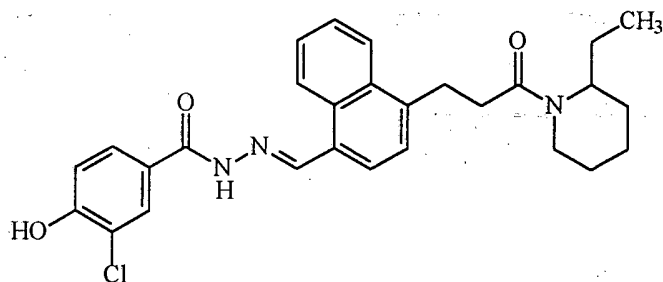
Tyto sloučeniny byly připraveny obecným postupem pro syntézu alkyldenhydrazonů kondenzací 4-formyl-1-naftylpropanamidů (z kroku A) a derivátů hydrazidu 4-hydroxybenzoové kyseliny.

Příklad 508



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,95 až 1,02 (m, 6H), 2,69 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 3,19 (kvartet, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,33 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,49 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,81 (m, 2H), 8,00 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 9,17 (dd, $J=2,4$ Hz, 6,5 Hz, 1H), 8,87 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 11,77 (s, 1H). MS (APCI, pozitivní): 452,2, 454,2.

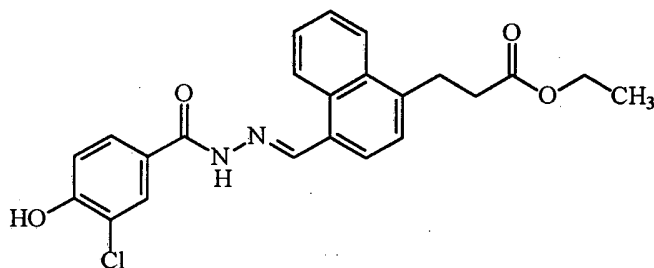
Příklad 509



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,68 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,75 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 0,76 (dd, 0,5H), 0,90 (dd, 0,5H), 1,02 až 1,68 (m, 8H), 2,49 (m, 0,5H), 2,75 (m, 2H), 2,90 (t, $J=14,0$ Hz, 0,5H), 3,33 (m, 2H), 3,61 (d, $J=12,0$ Hz, 0,5H), 3,75 (m, 0,5H), 4,36 (d, $J=12,0$ Hz, 0,5H), 4,53 (m, 0,5H), 7,08 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,64 až 7,66 (m, 2H), 7,80 (dd, $J=1,9$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,83 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,17 (m, 1H), 8,88 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 11,76 (s, 1H). MS (APCI, pozitivní): 492,1, 494,1.

Příklad 510

Ethylester kyseliny 4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazono-
methyl]naftylpropanové

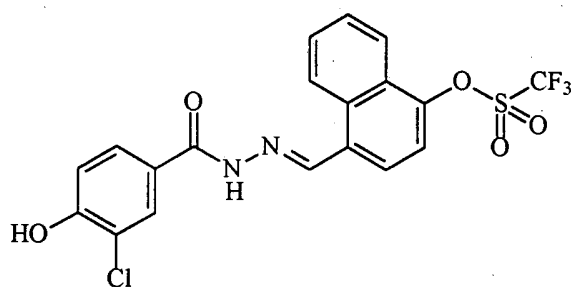


Sloučenina byla připravena obecným postupem pro syntézu alkyldenhydrazonů kondenzací ethylesteru kyseliny 4-formyl-1-naftylpropanové (z kroku E) a hydrazidu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,14 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 2,73 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,35 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 4,02 (kvartet, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,66 (m, 2H), 7,79 (dd, $J=1,8$ Hz, 8,6 Hz, 1H), 7,86 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,85 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 11,00 (brs, 1H), 11,78 (s, 1H). MS (APCI, pozitivní): 425,5, 427,3.

Příklad 511

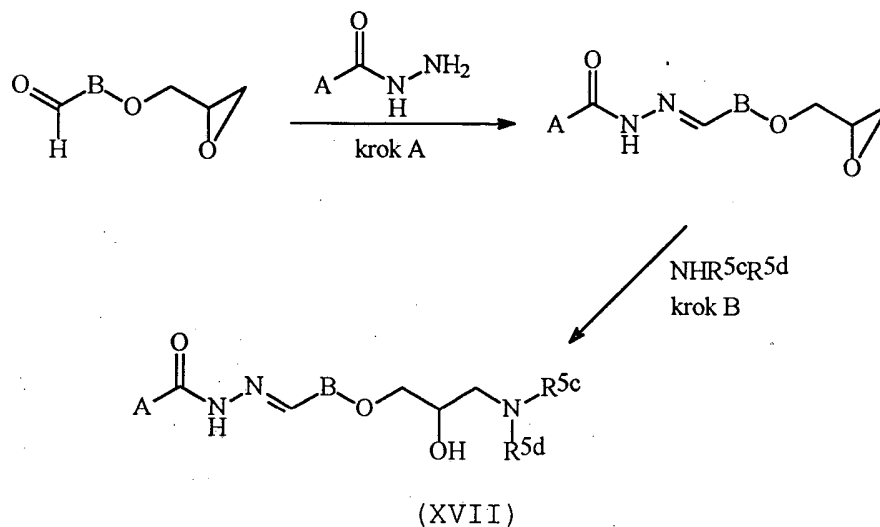
(4-trifluormethylsulfonyloxynaftyliden)hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



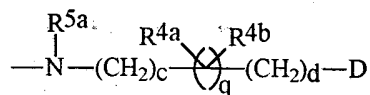
Sloučenina byla připravena obecným postupem pro syntézu alkyldenhydrazonů kondenzací 4-trifluormethylsulfonyloxynaftaldehydu a hydrazidu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 7,09 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,68 až 7,95 (m, 4H), 8,00 až 8,10 (m, 3H), 8,90 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 11,02 (s, 1H), 11,96 (s, 1H). MS (APCI, pozitivní): 437,2, 475,1.

Obecný postup pro syntézu sloučenin obecného vzorce (XVII):



A a B odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a $-NR^{5c}R^{5d}$ je



kde R^{5a} , R^{4a} , R^{4b} , c , q , d a D odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) nebo

$-D'$ kde $-D'$ odpovídá definici podskupiny $-D$, která obsahuje primární nebo sekundární amin, který může reagovat jako nukleofil.

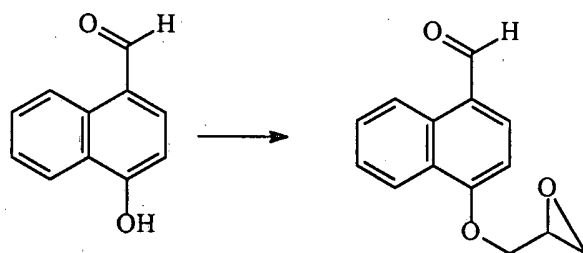
Krok A: Karbonylové sloučeniny se nechají reagovat s acylhydrazidem v rozpouštědle. Rozpouštědlo je jedno z následujících: ethanol, methanol, isopropanol, tert.-butanol, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, chlorbenzen, anizol, benzen, chloroform, dichlormethan, DMSO, kyselina octová, voda nebo slučitelná směs dvou nebo více těchto rozpouštědel. Dále lze přidat katalyzátor jako je kyselina octová. Také lze do reakční směsi přidat dehydratační činidlo jako je triethylorthoformiát. Reakce se provádí tak, že se reakční směs míchá, s výhodou pod atmosférou N_2 nebo Ar, při teplotách 0°C až 140°C , s výhodou 10°C až 80°C . V mnoha případech produkt jednoduše po ukončení reakce vykrystalizuje a oddělí se filtrací. Dále jej lze rekrystalizovat, pokud je to nutné,

z rozpouštědla, jako jsou uvedená rozpouštědla vhodná pro reakci. Produkt lze také izolovat odpařením reakční směsi za sníženého tlaku a následnou kolonovou chromatografií na silikagelu, mobilní fází jako je chloroform/methanol nebo dichlormethan/methanol nebo chloroform/ethylacetát.

Krok B: Epoxidový kruh se pak otvírá primárním nebo sekundárním aminem postupy, které jsou odborníkům v dané problematice dobře známé, čímž se získá sloučenina obecného vzorce (XVII). Rozpouštědlo je jedno z následujících: ethanol, methanol, isopropanol, tert.-butanol, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, chlorbenzen, anizol, benzen, chloroform, dichlormethan, DMSO, DMF, NMP, voda nebo slučitelná směs dvou nebo více těchto rozpouštědel. Produkt se pak dále izoluje filtrací nebo extrahováním rozpouštědly, jako je ethylacetát, toluen, dichlormethan nebo diethylether a rozpouštědlo se pak odpaří za normálního nebo za sníženého tlaku. Produkt se dále čistí buď rekrystalizací z rozpouštědla, jako je ethanol, methanol, isopropanol, toluen, xylen, hexan, tetrahydrofuran, diethylether, dibutylether, voda nebo směs dvou nebo více takových rozpouštědel. Alternativně lze produkt čistit kolonovou chromatografií mobilní fází dichlormethan/methanol nebo chloroform/methanol nebo isopropanol, čímž se získá sloučenina obecného vzorce (XVII).

Konkrétní příklady ilustrující přípravu sloučenin obecného vzorce (XVII) podle předkládaného vynálezu jsou následující.

Příprava 4-(2,3-epoxypropanoxy)-1-naftaldehydu probíhá následovně:



4-(2,3-epoxypropanoxy)-1-naftaldehyd

Do roztoku 4-hydroxy-1-naftaldehydu (1 g, 5,8 mmolu) v DMSO (20 ml) byl přidán K_2CO_3 (1 g, 7,2 mmolu). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 30 minut za laboratorní teploty a pak byl do ní přidán 2,3-epoxypropylbromid (0,96 g, 7 mmolů). Po 24 h míchání byla přidána voda (100 ml). Pak byla směs extrahována ethylacetátem (3 x 80 ml), vysušena ($MgSO_4$) a odpařena, čímž byla získána hnědá pevná látka (1,23 g, výtěžek 93 % molárních).

^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 2,88 (dd, $J=2,6$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 3,02 (dd, $J=4,0$ Hz, 4,6 Hz, 1H), 3,51 až 3,57 (m, 1H), 4,22 (dd, $J=5,8$ Hz, 11,1 Hz, 1H), 4,55 (dd, $J=2,8$ Hz, 11,1 Hz, 1H), 6,94 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J=7,2$ Hz, 1H), 7,71 (t, $J=7,7$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,89 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 9,31 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 10,22 (s, 1H).

Obecný postup:

4-(2,3-epoxypropanoxy)-1-naftylidenhydrazidové deriváty
4-hydroxybenzoové kyseliny (krok A)

Sloučenina byla připravena obecným postupem pro syntézu alkylidenhydrazonů kondenzací epoxyaldehydu a hydrazidových derivátů 4-hydroxybenzoové kyseliny.

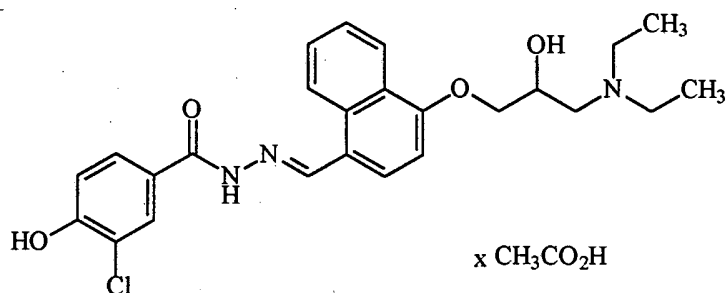
^1H NMR ($DMSO-d_6$): δ 2,84 (dd, $J=2,2$ Hz, 4,9 Hz, 1H), 2,92 (dd, $J=4,5$ Hz, 4,5 Hz, 1H), 3,45 až 3,57 (m, 1H), 4,11 (dd, $J=6,4$ Hz, 11,3 Hz, 1H), 4,60 (d, $J=11,3$ Hz, 1H), 7,02 až 7,18 (m, 2H), 7,55 až 7,90 (m, 4H), 7,99 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,90 až 9,05 (d, 2H), 10,94 (s, 1H), 11,66 (s, 1H). MS (APCI, negativní): 395.

Obecný postup otevírání epoxidového kruhu (krok B)

Směs epoxidu (0,2 mmolu) a aminu (0,3 mmolu) v 10 ml ethanolu byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodin. Po odpaření byl získán červený olej. Produkty byly čištěny preparativní HPLC.

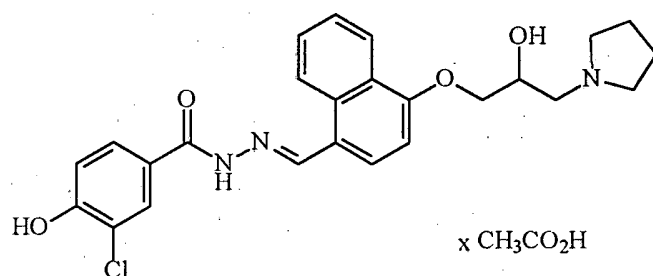
Příklady sloučenin obecného vzorce (XVII)

Příklad 512



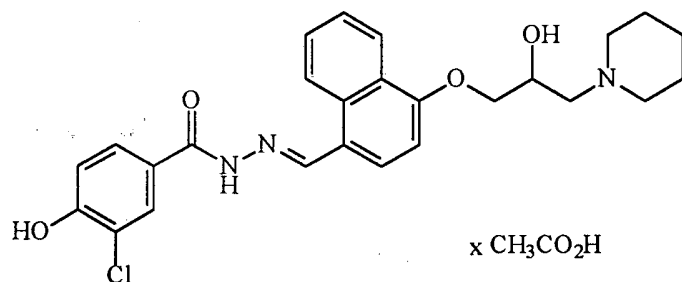
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,95 (t, $J=6,9$ Hz, 6H), 1,90 (s, 3H), 2,50, 2,26 (dva kvartety, $J=6,6$ Hz, 4H), 2,70 (dd, $J=6,6$ Hz, 13,0 Hz, 1H), 2,88 (dd, $J=7,0$ Hz, 14,2 Hz, 1H), 3,95 až 4,35 (m, 3H), 7,02 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,55 až 7,85 (m, 4H), 7,96 (d, $J=1,9$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,85 až 9,05 (d, 2H), 11,60 (s, 1H); MS (APCI, pozitivní): 470.

Příklad 513



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,67 (brs, 4H), 1,88 (s, 3H), 2,50 až 2,85 (m, 6H), 4,0 až 4,3 (m, 3H), 7,00 až 7,12 (t, 2H), 7,55 až 7,85 (m, 4H), 7,97 (s, 1H), 8,36 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,85 až 9,05 (d, 2H), 11,63 (s, 1H); MS (APCI, pozitivní): 468.

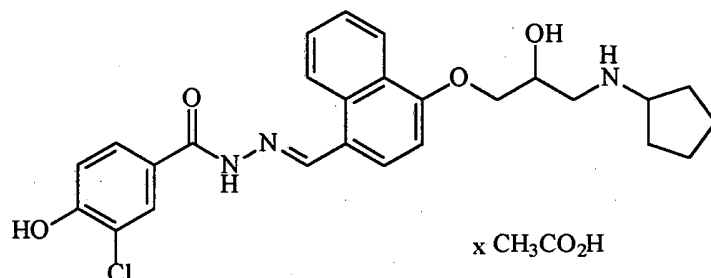
Příklad 514



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,30 až 1,55 (m, 6H), 1,88 (s, 3H), 2,35 až 2,60 (m, 6H), 4,05 až 4,30 (m, 3H), 7,04 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,12

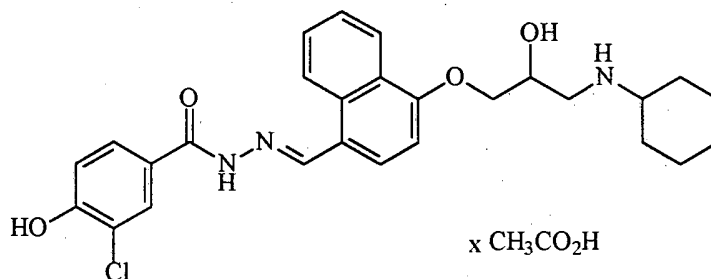
(d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,55 až 7,85 (m, 4H), 7,97 (d, $J=2,1$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 8,85 až 9,05 (d, 2H), 11,62 (s, 1H); MS (APCI, pozitivní): 470.

Příklad 515



¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,25 až 1,82 (m, 8H), 1,88 (s, 3H), 2,68 až 2,90 (m, 2H), 3,08 (m, 1H), 4,0 až 4,25 (m, 3H), 7,03 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,52 až 7,85 (m, 4H), 7,97 (d, $J=1,4$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 8,85 až 9,0 (d, 2H), 11,61 (s, 1H); MS (APCI, pozitivní): 482.

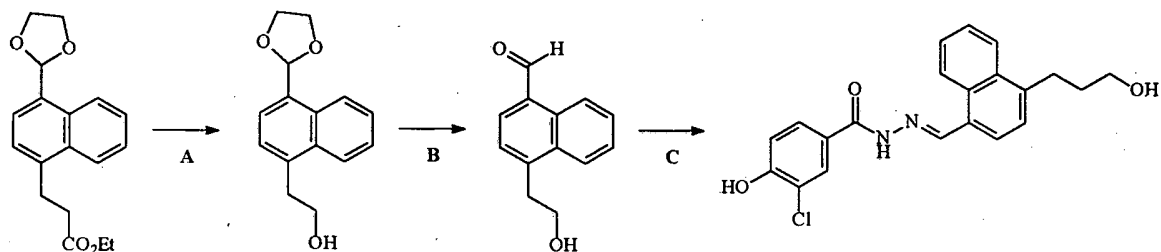
Příklad 516



¹H NMR (DMSO-d₆): δ 0,95 až 1,80 (m, 10H), 1,88 (s, 3H), 2,45 (m, 1H), 2,70 až 2,90 (m, 2H), 3,98 až 4,30 (m, 3H), 7,02 (d, $J=8,52$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 7,52 až 7,75 (m, 4H), 7,97 (d, $J=2,05$ Hz, 1H), 8,34 (d, $J=8,33$ Hz, 1H), 8,97 až 9,00 (m, 2H), 11,61 (s, 1H); MS (APCI, pozitivní): 496.

Příklad 517

4-(3-hydroxypropyl)naftylmethylenhydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



2-[4-(3-hydroxypropyl)naftyl]dioxolan (krok A)

Do roztoku 2-[4-(2-ethoxykarbonyl)naftyl]dioxolanu (210 mg, 0,70 mmolu) v bezvodém THF (5 ml) byl při teplotě 0 °C přidán 1 M roztok tetrahydridohlinitanu litného v THF (0,5 ml). Pak bylo přidáno 5 ml THF a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty, zředěna vodou (10 ml) okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahována etherem (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (MgSO_4) a odpařeny. Odparek byl čištěn "flash" chromatografií mobilní fází hexan/ethylacetát 2 : 1, čímž bylo získáno 67 mg (výtěžek 37 % molárních) ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,51 (brs, 1H), 1,99 až 2,04 (m, 2H), 3,19 (t, $J=7,4$ Hz, 2H), 3,75 (t, $J=6,3$ Hz, 2H), 4,16 až 4,22 (m, 4H), 6,47 (s, 1H), 7,35 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,52 až 7,70 (m, 2H), 7,70 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J=9,8$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=9,8$ Hz, 1H). GCMS: 258.

1-formyl-4-(3-hydroxypropyl)naftalen (krok B)

Do roztoku 2-[4-(3-hydroxypropyl)naftyl]dioxolanu (67 mg, 0,26 mmolu) v bezvodém THF (5 ml) byla přidána 1 M kyselina chlorovodíková (1 ml). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 48 hodin za laboratorní teploty, zředěna ethyletherem (20 ml), promyta nasyceným roztokem NaHCO_3 (2 x 10 ml), vysušena (MgSO_4), odpařena a kodestilována s CHCl_3 (3 x 10 ml),

čímž bylo získáno 40 mg (výtěžek 72 % molárních) bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,56 (brs, 1H), 2,02 až 2,08 (m, 2H), 3,27 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,78 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,62 až 7,70 (m, 2H), 7,92 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 9,17 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 9,34 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 10,34 (s, 1H).

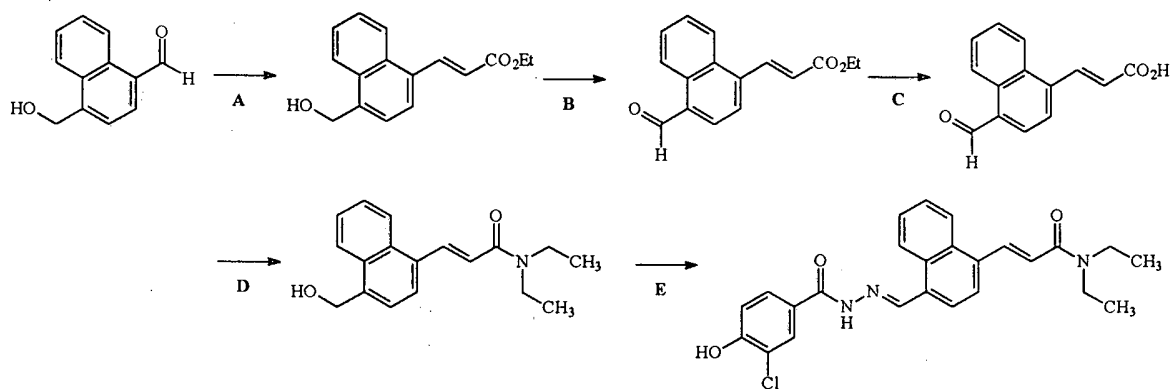
4-(3-hydroxypropyl)naftylmethylen hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové (krok C)

Tato sloučenina byla připravena podle obecného postupu pro syntézu alkylidenhydrazonů kondenzací 1-formyl-4-(3-hydroxypropyl)naftalenu z kroku B a hydrazidu kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,83 (m, 2H), 3,12 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 3,51 (dt, $J=4,9$ Hz, 7,0 Hz, 2H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,80 (dd, $J=2,0$ Hz, 8,5 Hz, 1H), 7,86 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J=2,5$ Hz, 7,0 Hz, 1H), 8,84 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 9,05 (s, 1H), 10,98 (s, 1H), 11,76 (s, 1H).

Příklad 518

4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naftyl-diethylakrylamid



Ethylester kyseliny (4-hydroxymethyl)naftalenakrylové (krok A)

Do suspenze hydridu sodného (160 mg, 60% disperze v minerálním oleji, vyjádřeno v procentech hmotnostních,

4,00 mmolů) v THF (10 ml) při teplotě 0 °C byl přidán triethylfosfonoacetát (0,77 ml, 670 mg, 3,88 mmolů). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 1 hodiny při teplotě 0 °C a pak byl při této teplotě přidán 4-hydroxymethylnaftaldehyd (600 mg, 3,2 mmolů) v THF (5 ml). Reakční směs pak byla míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty, zředěna nasyceným roztokem NH_4Cl (10 ml) a extrahována ethylacetátem (3 x 10 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny (MgSO_4) a odpařeny, čímž bylo získáno 900 mg bezbarvého oleje, který byl bez dalšího čištění použit do dalšího kroku.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,73 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,86 (brs, 1H), 4,32 (kvartet, $J=7,1$ Hz, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,50 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 7,54 až 7,62 (m, 2H), 7,70 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,13 (dd, $J=2,8$ Hz, 9,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, $J=2,8$ Hz, 9,8 Hz, 1H), 8,49 (d, $J=15,7$ Hz, 1H).

Ethylester kyseliny 4-formylnaftalenakrylové (krok B)

Surový produkt (900 mg) z kroku A byl rozpuštěn v chloroformu (10 ml) a pak k němu byl přidán oxid manganičitý (1,5 g, 17 mmolů). Po 16 hodinách míchání za laboratorní teploty byla suspenze přefiltrována přes křemelinu a filtrát byl odpařen. "Flash" chromatografií mobilní fází hexan/ethylacetát 5 : 1 bylo získáno 491 mg (celkový výtěžek ze dvou kroků 60 % molárních) bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,39 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,86 (brs, 1H), 4,34 (kvartet, $J=7,1$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 7,68 až 7,75 (m, 2H), 7,85 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,00 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,25 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,50 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 9,31 (dd, $J=1,3$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 10,43 (s, 1H). MS (APCI, negativní): 254,1.

Kyselina 4-formylnaftalenakrylová (krok C)

Suspenze ethylesteru kyseliny 4-formylnaftalenakrylové (391 mg, 1,53 mmolů), uhličitanu sodného (195 mg, 1,84 mmolů) ve vodě (10 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Vychladlá suspenze byla přefiltrována a filtrát

byl okyselen koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Sraženina byla odfiltrována a sušena po dobu 48 hodin za sníženého tlaku, čímž byl získán produkt (325 mg, výtěžek 94 % molárních) ve formě žluté pevné látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,72 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 7,71 až 7,75 (m, 2H), 8,12 (d, $J=7,45$ Hz, 1H), 8,20 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,30 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 8,40 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 9,21 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 10,43 (s, 1H).

4-formyl-naftalendiethylakrylamid (krok D)

Do roztoku kyseliny 4-formyl-naftalenakrylové (210 mg, 0,92 mmol) v DMF (4 ml) byl přidán karbonyldiimidazol (180 mg, 1,10 mmol). Vzniklá směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 1 hodiny a pak byl do ní přidán diethylamin (0,1 ml, 71 mg, 0,97 mmol). Po 16 hodinách míchání za laboratorní teploty byla směs zředěna ethylacetátem (5 ml), extrahována vodou (5 ml), 1 M kyselinou chlorovodíkovou (5 ml) a vodou (3 x 5 ml), vysušena (MgSO_4) a odpařena. "Flash" chromatografií mobilní fází hexan/ethylacetát 1 : 1 bylo získáno 115 mg (výtěžek 43 % molárních) žlutého oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,25 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 1,30 (t, $J=7,1$ Hz, 3H), 3,55 (m, 4H), 6,97 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 7,63 až 7,76 (m, 2H), 7,80 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J=7,4$ Hz, 1H), 8,29 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 8,51 (d, $J=15,7$ Hz, 1H), 9,30 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 10,43 (s, 1H).

4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naftyl-diethylakrylamid (krok E)

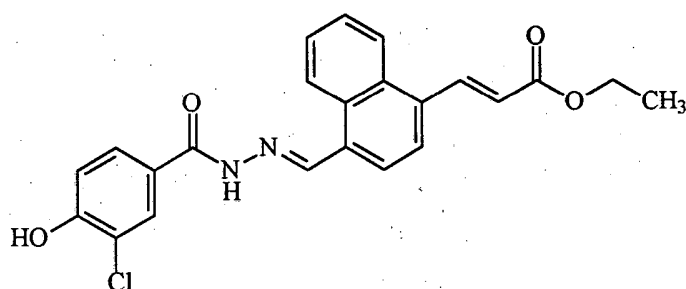
Sloučenina byla připravena podle obecného postupu pro syntézu alkylidenhydrazonů kondenzací 4-formyl-1-naftyl-diethylakrylamidu (z kroku D) a hydrazidu kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,11 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,18 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 3,42 (kvartet, $J=7,0$ Hz, 1H), 3,56 (kvartet, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,10 (d, $J=15,1$ Hz, 1H), 7,67 až 7,72 (m, 2H), 7,81 (d, $J=8,3$ Hz,

1H), 7,96 až 8,03 (m, 2H), 8,06 (d, J=7,7 Hz, 1H), 8,26 (dd, J=2,1 Hz, 7,2 Hz, 1H), 8,32 (d, J=15,1 Hz, 1H), 8,83 (d, J=7,0 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 11,86 (s, 1H). MS (APCI, pozitivní): 450,3.

Příklad 519

Ethylester kyseliny 4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazono-methyl]naftylakrylové

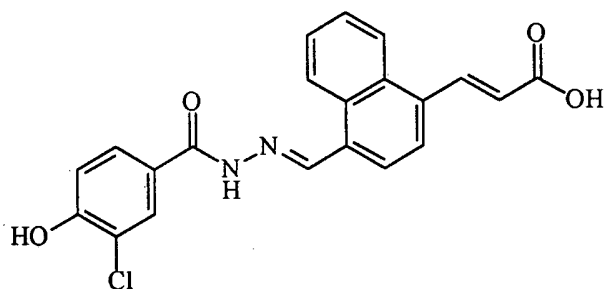


Sloučenina byla připravena podle obecného postupu pro syntézu alkyldenhydrazonů kondenzací ethylesteru kyseliny 4-formyl-1-naftylakrylové (z kroku B) a hydrazidu kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové.

¹H NMR (DMSO-d₆): δ 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3H), 4,25 (kvartet, J=7,1 Hz, 2H), 6,75 (d, J=15,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,92 (d, J=8,5 Hz, 1H), 8,01 (m, 2H), 8,07 (d, J=8,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J=15,7 Hz, 1H), 8,81 (d, J=7,1 Hz, 1H), 9,13 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 11,89 (s, 1H). MS (APCI, pozitivní): 421,1, 423,0.

Příklad 520

Kyselina 4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-naftylakrylová



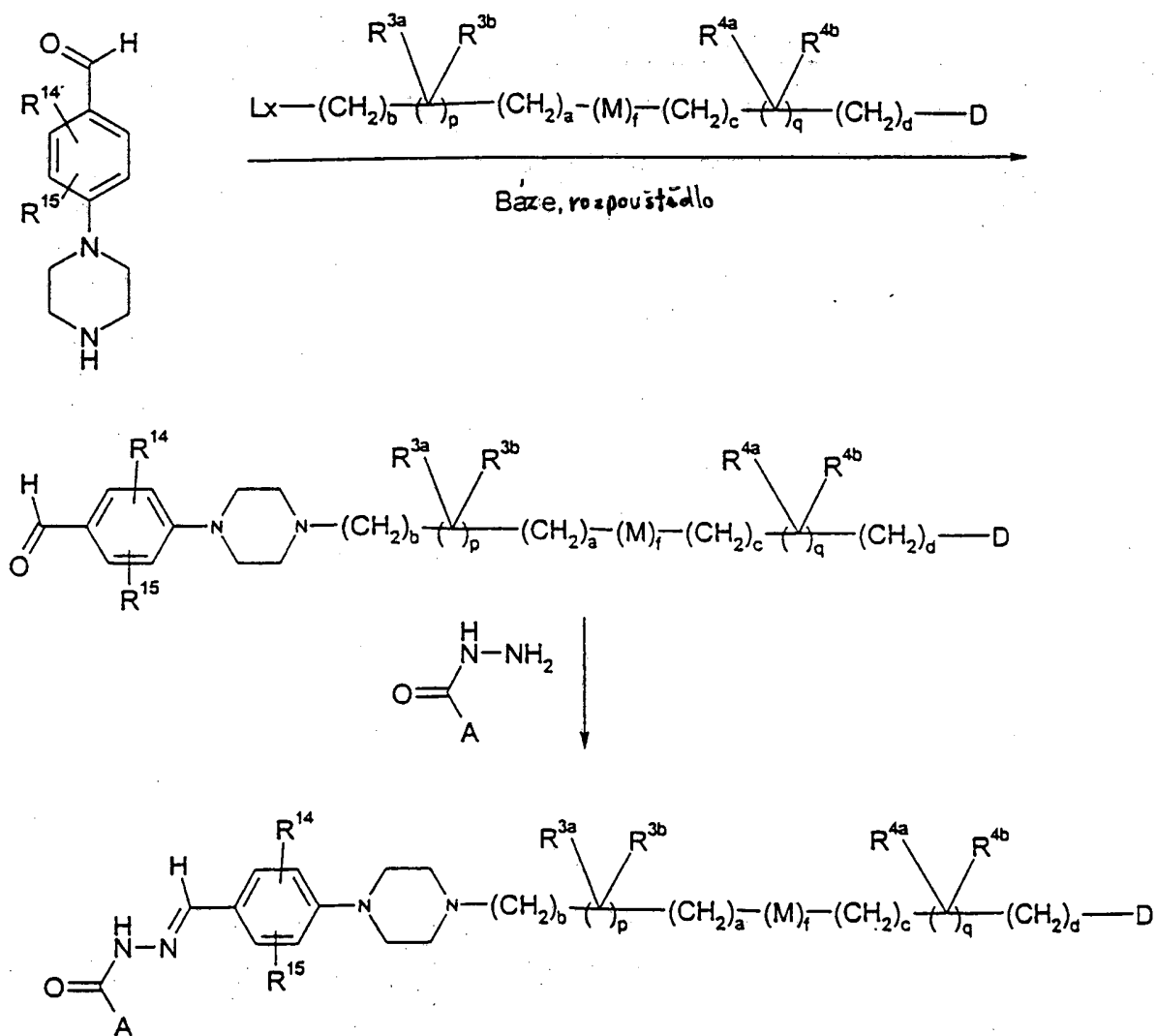
Sloučenina byla připravena podle obecného postupu pro syntézu alkyldenhydrazonů kondenzací kyseliny

4-formyl-1-naftylakrylové (z kroku C) a hydrazidu kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 6,65 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 7,09 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,66 až 7,74 (m, 2H), 7,81 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,97 až 8,05 (m, 3H), 8,29 (dd, $J=2,2$ Hz, 8,0 Hz, 1H), 8,41 (d, $J=15,6$ Hz, 1H), 8,82 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 10,92 (s, 1H), 11,89 (s, 1H), 12,62 (s, 1H). MS (APCI, pozitivní): 394,1, 395,3.

Obecný postup pro syntézu substituovaných piperazin-aryl-aldehydů a následnou tvorbu hydrazonu

Substituované piperazin-aryl-aldehydy se připravují N-alkylací odpovídajících nesubstituovaných piperazin-aryl-aldehydů pomocí různých elektrofilních alkylačních činidel, kterými se zavede skupina $-(K)_m-D$, jejíž definice již byla uvedena.



kde Lx je odstupující skupina, jako je -Cl, -Br, -I, -OSO₂CH₃, -OSO₂p-tolyl nebo -OSO₂CF₃, a A, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, a, b, c, d, f, p, q, D, M, R¹⁴ a R¹⁵ odpovídají definici uvedené u sloučenin obecného vzorce (I).

Na základě uvedeného schématu se substituované piperazin-aryl-aldehydy připravují tak, že se míchají piperazinylnbenzaldehydy nebo piperazinylnaftaldehydy v organickém rozpouštědle, jako je aceton, ethylmethylketon, dimethylformamid, DMSO, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, ethylenglykoldimethylether, sulfolan, diethylether, voda nebo slučitelná směs dvou či více těchto rozpouštědel, s ekvimolárním množstvím alkylhalogenidu nebo aryl-nižší alkylhalogenidu v přítomnosti 1 ekvivalentu až 15 ekvivalentů (s výhodou 1 ekvivalentu až 5 ekvivalentů) báze, jako je hydrid sodný, hydrid draselný, methoxid sodný nebo methoxid draselný, ethoxid sodný nebo ethoxid draselný, tert.-butoxid sodný nebo tert.-butoxid draselný, uhličitan sodný, draselný nebo cesný, fluorid draselný nebo cesný, hydroxid sodný nebo draselný nebo organické báze, jako je diisopropylethylamin, 2,4,6-kolidin nebo benzyldimethylamonium methoxid nebo hydroxid. Reakce se provádí při teplotě 0 °C až 150 °C, s výhodou při teplotě 20 °C až 100 °C a s výhodou pod inertní atmosférou N₂ nebo Ar. Po ukončení reakce se reakční směs filtruje, odpaří za sníženého tlaku a výsledný produkt se nepovinně čistí kolonovou chromatografií na silikagelu mobilní fází ethylacetát/hexan. Sloučeniny lze také (pokud je to vhodné) čistit rekrytalizací z vhodného rozpouštědla, jako je ethanol, ethylacetát, isopropanol, voda, hexan, toluen nebo jejich slučitelná směs. Konkrétní příklady ilustrující přípravu nesubstituovaných piperazin-aryl-aldehydů jsou uvedeny dále.

Následující krok, tvorba hydrazonu, byl obecně již popsán a podrobněji ještě popsán bude.

Příprava 4-piperaziny-2,5-dimethylbenzaldehydu

4-(2,5-dimethylfenyl)-1-benzylpiperazin

Roztok 2,5-dimethylfenylpiperazinu (20 g, 105 mmolů) byl rozpuštěn v acetonitrilu (300 ml) a ochlazen na teplotu 0 °C. Pak byl přidán benzylbromid (19 g, 111 mmolů) a reakční směs byla míchána po dobu 15 minut a pak do ní byl přidán uhličitán draselný (16 g, 116 mmolů). Po dvou hodinách míchání reakční směsi byl acetonitril odpařen a odparek byl rozpuštěn ve vodě a ethylacetátu. Organická vrstva byla oddělena, promyta nasyceným roztokem chloridu sodného a vysušena síranem hořečnatým. Benzylovaný produkt byl čištěn chromatografií na silikagelu mobilní fází gradientem hexan/ethylacetát (10/0 až 8/2). Produkt (21 g, výtěžek 71 % molárních) byl získán ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,24 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,60 (brs, 4H), 3,55 (s, 2H), 6,78 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,30 (m, 5H).

4-(2,5-dimethyl-4-formylfenyl)-1-benzylpiperazin

4-(2,5-dimethylfenyl)-1-benzylpiperazin (10 g, 36 mmolů) byl rozpuštěn v bezvodém DMF (30 ml, 390 mmolů) a ochlazen na teplotu 0 °C. Pak byl za míchání po kapkách přidán čerstvý POCl_3 (70 ml, 750 mmolů). Po ukončení přidávání byla tmavá reakční směs zahřáta na 75 °C na dobu pěti hodin, dokud se podle TLC analýzy neukázalo, že zmizela výchozí látka. Přebytek oxychloridu byl oddestilován a zbylá směs byla zředěna ethylacetátem a pomalu byla přidána na 500 ml ledové tříště. Roztok byl neutralizován koncentrovaným NaOH. Neutralizace se musí provést při nízké teplotě, aby se zabránilo vzniku vedlejších produktů. Formylovaný produkt byl extrahován ethylacetátem (5x). Organická vrstva byla promyta vodou (2x), nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena síranem hořečnatým a čištěna kolonovou chromatografií na silikagelu mobilní fází gradientem hexan/ethylacetát (10/0 až

8/2). Produkt (9 g, výtěžek 81 % molárních) byl získán ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 2,29 (s, 3H), 2,28 (s+t, 7H), 3,03 (t, 4H), 3,59 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,31 (m, 5H), 7,58 (s, 1H), 10,12 (s, 1H).

4-(2,5-dimethyl-4-formylfenyl)-1-(1-chlorethoxykarbonyl)-piperazin

4-(2,5-dimethyl-4-formylfenyl)-1-benzylpiperazin (9 g, 29 mmolů) byl rozpuštěn v bezvodém 1,2-dichlorethanu (100 ml) a byl k němu přidán 1-chlorethylchloroformiát (4,5 g, 31,5 mmolů). Vzniklý roztok byl zahříván k varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut nebo dokud podle TLC analýzy nevymizela výchozí látka. Produkt byl na TLC mobilní fází hexan/ethylacetát (3/1) pouze mírně nepolárnější než výchozí látka. Dichlorethan byl odpařen a odparek byl chromatografován mobilní fází gradientem hexan/ethylacetát (10/0 až 8/2), čímž byl získán produkt (6 g, výtěžek 64 % molárních) ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,84 (d, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,61 (s, 3H), 2,99 (brd, 4H), 3,70 (brm, 4H), 6,62 (kvartet, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 10,14 (s, 1H).

4-piperazinyl-2,5-dimethylbenzaldehyd

Do roztoku diemthylpiperazinylkarbamátu (6 g, 18,5 mmolů) v THF (50 ml) byla přidána 1 M HCl (50 ml, 50 mmolů). Reakční směs byla zahřívána na 80 °C, dokud nepřestal vývoj CO_2 . Většina THF byla odpařena na rotační odparce a odparek byl lyofilizován, čímž byl získán produkt ve formě dihydrochloridové soli (5,5 g, výtěžek 99 % molárních).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 2,2 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,13 (brs, 8H), 6,85 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 9,49 (brs, 2H), 10,02 (s, 1H).

4-piperazinyl-2,3-dimethylbenzaldehyd

4-piperazinyl-2,3-dimethylbenzaldehyd byl připraven stejným postupem jako 4-piperazinyl-2,5-dimethylbenzaldehyd. Formylace

N-benzylpiperazinyl-2,3-dimethylbenzenu byla mnohem pomalejší a vyžadovala zahřívání na teplotu 70 °C přes noc. Všechny další kroky byly jinak stejné a výtěžky byly srovnatelné.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,15 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,07 (brm, 4H), 3,17 (brm, 4H), 5,90 (brs, 1H, NH), 7,02 (d, 1H), 7,50 (d, 1H), 9,54 (brs, 2H, NH_2), 10,10 (s, 1H).

4-piperazinyl-3,5-dimethylbenzaldehyd

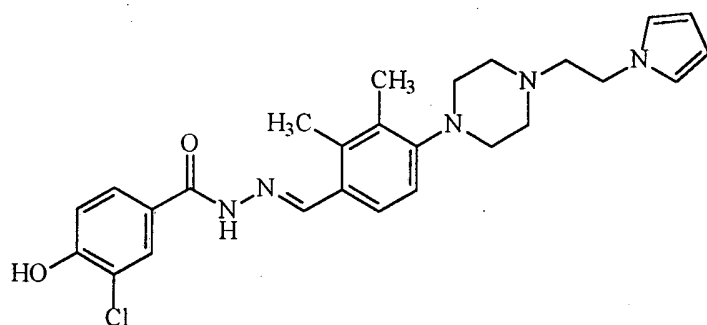
4-piperazinyl-3,5-dimethylbenzaldehyd byl připraven stejným postupem jako 4-piperazinyl-2,5-dimethylbenzaldehyd.

Obecný postup pro tvorbu knihovny N-alkylací a vznik hydrazonu

Do roztoku nesubstituovaného piperazin-aryl-aldehydu v DMSO rozděleném do 88 jamek na destičce byly přidány roztoky požadovaných alkylačních činidel (1 ekvivalent) v DMSO a následně diisopropylethylamin (5 ekvivalentů). Také lze použít pevný uhličitan draselný (5 ekvivalentů). Po 16 hodinách míchání byly do každé jamky přidány roztok derivátu hydrazidu 4-hydroxybenzoové kyseliny (1 ekvivalent) v DMSO a roztok kyseliny octové (katalytické množství) v DMSO. Reakční směsi byly po dobu 16 hodin protřepávány, čímž byly získány surové produkty, které se čistily HPLC.

Příklady produktů

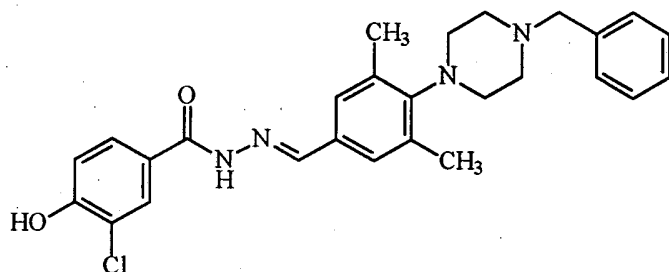
Příklad 521



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,26 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,65 (brs, 4H), 2,73 (t, 2H), 2,89 (brs, 4H), 4,07 (t, 2H), 6,03 (d, 2H), 6,84 (t, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,82 (dd, 1H),

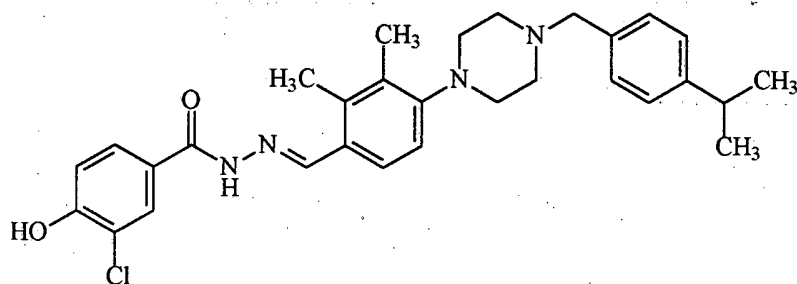
8,01 (s,1H), 8,86 (brs,1H), 11,68 (brs,1H); MS (APCI): 480,7, 482,3.

Příklad 522



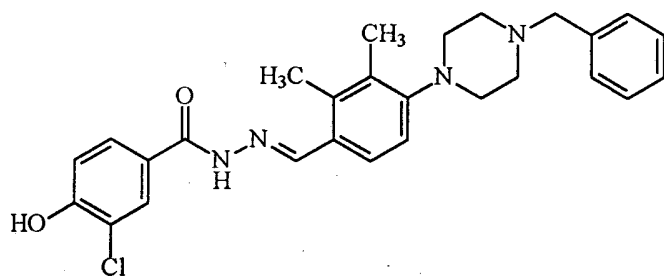
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,49 (s,6H), 2,68 (brs,4H), 3,22 (brs,4H), 3,72 (s,2H), 7,22 (d,1H), 7,44 (m,1H), 7,52 (m,6H), 7,92 (dd,1H), 8,13 (s,1H), 8,46 (s,1H), 11,12 (brs,1H), 11,80 (brs,1H); MS (APCI): 477,5, 479,2.

Příklad 523



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,25 (s,3H), 1,27 (s,3H), 2,26 (s,3H), 2,38 (s,3H), 2,57 (brs,4H), 2,95 (brs,4H), 3,56 (s,2H), 7,02 (d,1H), 7,12 (d,1H), 7,30 (kvartet,4H), 7,72 (d,1H), 7,82 (d,1H), 8,01 (s,1H), 8,83 (s,1H), 11,0 (brs,1H), 11,1 (s,1H); MS (APCI): 519,7, 521,5.

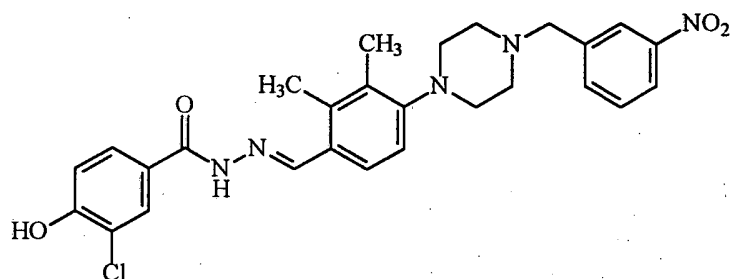
Příklad 524



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,22 (s,3H), 2,33 (s,3H), 3,17 (brs,4H), 3,23 (m,2H), 3,36 (m,2H), 4,41 (s,2H), 6,98 (d,1H), 7,10

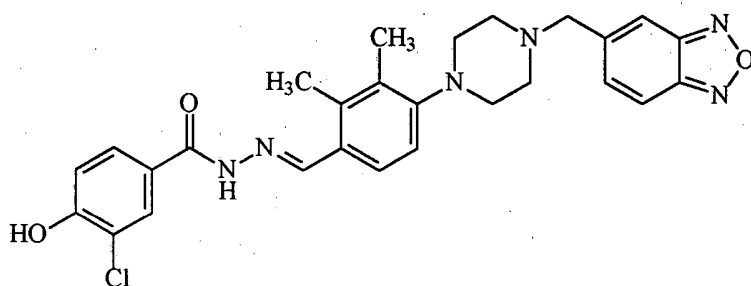
(d,1H), 7,48 (m,3H), 7,68 (m,3H), 7,71 (d,1H), 7,97 (s,1H), 8,83 (s,1H), 11,00 (s,1H), 11,02 (brs,1H), 11,69 (s,1H); MS (APCI): 477,4.

Příklad 525



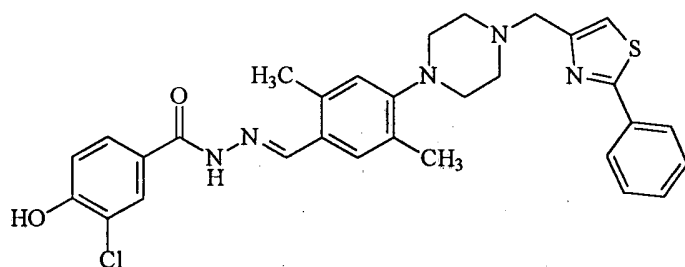
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,20 (s,3H), 2,31 (s,3H), 2,59 (s,4H), 2,87 (s,4H), 3,69 (s,2H), 6,98 (d,1H), 7,02 (d,1H), 7,64 (m,2H), 7,75 (dd,1H), 7,82 (d,1H), 7,94 (d,1H), 8,12 (dd,1H), 8,19 (s,1H), 8,74 (s,1H), 10,94 (brs,1H), 11,54 (s,1H); MS (APCI): 522,2, 524,3.

Příklad 526



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,20 (s,3H), 2,31 (s,3H), 2,62 (brs,4H), 2,87 (brs,4H), 3,68 (s,2H), 6,98 (d,1H), 7,04 (d,1H), 7,55 (d,1H), 7,61 (d,1H), 7,74 (dd,1H), 7,91 (s,1H), 7,92 (d,1H), 8,01 (d,1H), 8,74 (s,1H), 10,93 (brs,1H), 11,54 (s,1H); MS (APCI): 519,2, 521,3.

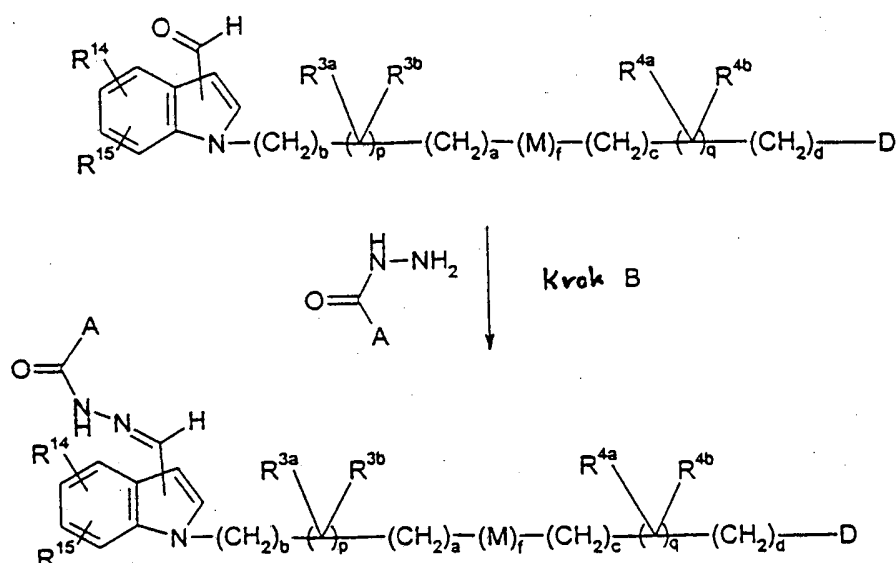
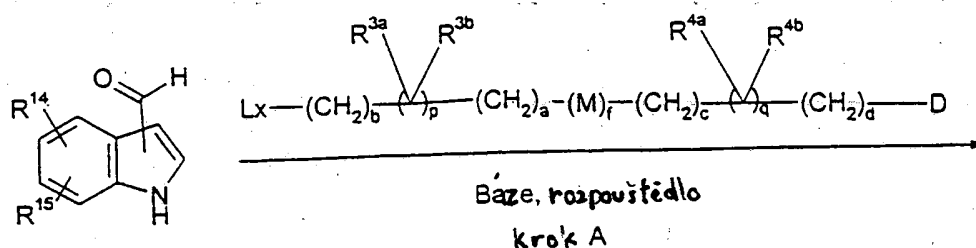
Příklad 527



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 2,21 (s,3H), 2,37 (s,3H), 2,66 (brs,4H), 2,91 (brs,4H), 3,76 (s,2H), 6,83 (s,1H), 7,05 (d,1H), 7,62 (s,1H), 7,69 (s,1H), 7,75 (dd,1H), 7,86 (d,2H), 7,94 (s,1H), 8,15 (d,2H), 8,60 (s,1H), 10,92 (brs,1H), 11,55 (s,1H); MS (APCI): 628,3, 630,2.

Obecný postup pro syntézu N-substituovaných indolaldehdů a následnou tvorbu hydrazonu

N-substituované indolaldehdy se připravují N-alkylací odpovídajících nesubstituovaných indolaldehdů pomocí různých elektrofilních alkylačních činidel, kterými se zavede skupina $-(K)_m-D$, jejíž definice již byla uvedena.



kde Lx je odstupující skupina, jako je -Cl, -Br, -I, -OSO₂CH₃, -OSO₂p-tolyl nebo -OSO₂CF₃, a A, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, a, b, c, d, f, p, q, D, M, R¹⁴ a R¹⁵ odpovídají definici uvedené u sloučenin obecného vzorce (I).

Na základě uvedeného schématu se N-substituované indolaldehydy připravují tak, že se míchají formylindoly v organickém rozpouštědle, jako je aceton, ethylmethylether, dimethylformamid, DMSO, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, ethylenglykoldimethylether, sulfolan, diethylether, voda nebo slučitelná směs dvou či více těchto rozpouštědel, s ekvimolárním množstvím alkylhalogenidu nebo aryl-nižší alkylhalogenidu v přítomnosti 1 ekvivalentu až 15 ekvivalentů (s výhodou 1 ekvivalentu až 5 ekvivalentů) báze, jako je hydrid sodný, hydrid draselný, methoxid sodný nebo methoxid draselný, ethoxid sodný nebo ethoxid draselný, tert.-butoxid sodný nebo tert.-butoxid draselný, uhličitán sodný, draselný nebo cesný, fluorid draselný nebo cesný, hydroxid sodný nebo draselný nebo organické báze, jako je diisopropylethylamin, 2,4,6-kolidin nebo benzyldimethylamonium methoxid nebo hydroxid. Reakce se provádí při teplotě 0 °C až 150 °C, s výhodou při teplotě 20 °C až 100 °C a s výhodou pod inertní atmosférou N₂ nebo Ar. Po ukončení reakce se reakční směs filtruje, odpaří za sníženého tlaku a výsledný produkt se nepovinně čistí kolonovou chromatografií na silikagelu mobilní fází ethylacetát/hexan. Sloučeniny lze také (pokud je to vhodné) čistit rekrystalizací z vhodného rozpouštědla, jako je ethanol, ethylacetát, isopropanol, voda, hexan, toluen nebo jejich slučitelná směs.

Následující krok, tvorba hydrazonu, byl obecně již popsán a podrobněji ještě popsán bude.

Postup přípravy knihovny při alkylation indolu (krok A)

Příprava sodné soli indolu

Indol-3-karboxaldehyd (1,45 g) byl rozpuštěn v 8,6 ml suchého DMF ve vysušené a chlazené tříhrdlé kulaté baňce o objemu 100 ml.

Během tohoto kroku dochází k velkému vývoji plynného vodíku. Je třeba dávat pozor na to, aby byl průtok inertního plynu rovnoměrný a udržoval odpovídající odvětrávání, kterým se odstraní unikající vodík.

Za rovnoměrného průtoku dusíku nebo argonu tříhrdlou kulatou baňkou bylo do roztoku indolu přidáno 1,1 ekvivalentu hydridu sodného (0,27 g suchého činidla o čistotě 95 %). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 15 minut za stálého průtoku inertního plynu. Pak byl ihned proveden následující krok.

Příprava roztoků alkylhalogenidů

Vialky z tmavého skla (pro přípravu zásobních roztoků) byly sušeny po dobu přinejmenším čtyř hodin při teplotě 110 °C a pak byly ponechány vychladnout na laboratorní teplotu pod argonovou atmosférou v exsikátoru. Ve vysušených vialkách byly připraveny alkylhalogenidové roztoky (1,0 M) v DMF. Každý alkylhalogenidový roztok (100 µl) byl přidán do odpovídající jamky na desce (formát 1 x 88 x 1).

Alkylation sodné soli indolu

100 µl 1,0 M roztoku soli indolu bylo rychle přidáno do každého roztoku alkylhalogenidu na jamkové destičce. Destičky byly protřepány a pak ponechány reagovat po dobu dvou hodin.

Postup přípravy knihovny při vzniku hydrazonu (krok B)

Tvorba acylhydrazonu

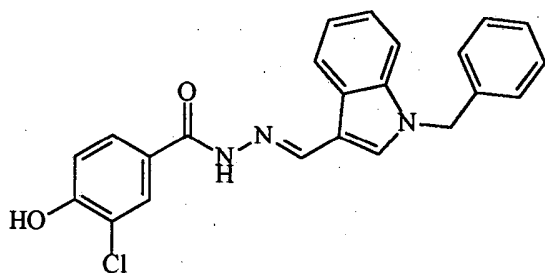
Hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové (1,86 g) byl rozpuštěn v 5 ml suchého DMSO a do tohoto roztoku byla přidána kyselina trifluoroctová (0,77 ml). Výsledný roztok byl naředěn na konečný objem 10,0 ml. Do každé jamky na destičce bylo přidáno 100 µl 1,0 M roztoku TFA soli hydrazidu kyseliny.

Destička byla po dobu jedné minuty protřepávána, aby se složky promíchaly a pak byly ponechány 30 minut reagovat.

Produkty byly čištěny chromatografií na silikagelu mobilní fází ethylacetát/hexan.

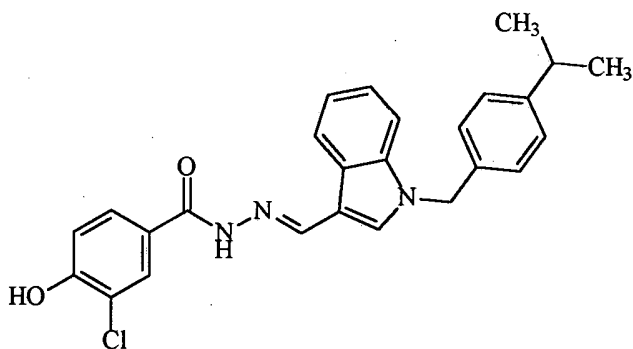
Byly připraveny následující sloučeniny.

Příklad 528



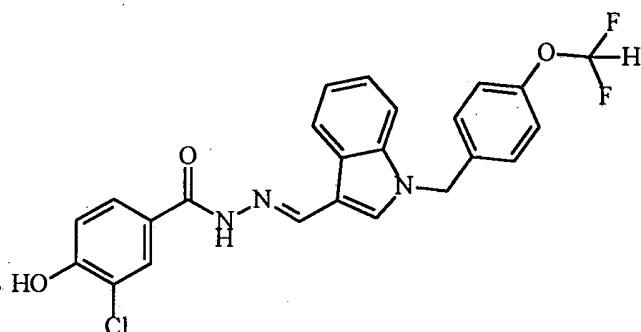
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,46 (s, 2H), 7,10 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,51 (d, $J=7,53$ Hz, 1H), 7,59 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,33 (d, $J=6,96$ Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 10,9 (s, 1H), 11,5 (s, 1H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_2$ (M-H) 402, nalezeno 402,1.

Příklad 529



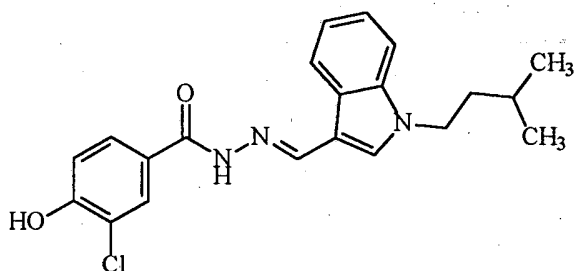
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,14 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 2,81 (septet, $J=6,9$ Hz, 1H), 5,41 (s, 2H), 7,07 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,20 (m, 6H), 7,54 (d, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 8,29 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 11,44 (s, 1H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_2$ (M-H) 445, nalezeno 445,9.

Příklad 530



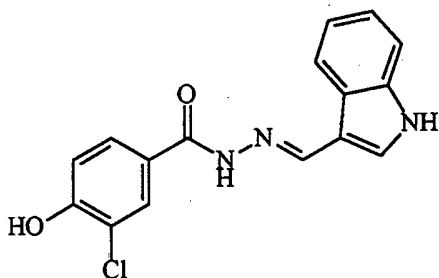
^1H NMR (DMSO- d_6): δ 5,47 (s, 2H), 7,08 (d, $J=8,7$ Hz, 2H), 7,13 až 7,25 (m, 5H), 7,18 (t, $J=74,2$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,77 (dd, $J=8,7$ Hz, 1,7 Hz, 1H), 7,97 (d, $J=1,7$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,30 (d, $J=7,2$ Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 10,89 (s, 1H), 11,45 (s, 1H); LRMS vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{Cl}_1\text{F}_2\text{O}_3$ (M-H) 468, nalezeno 468,1.

Příklad 531



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 0,94 (d, $J=6,2$ Hz, 6H), 1,54 (septet, $J=6,2$ Hz, 1H), 1,66 až 1,73 (m, 2H), 4,23 (t, $J=7,0$ Hz, 2H), 7,08 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,13 až 7,29 (m, 2H), 7,54 (d, $J=7,95$, 1H), 7,77 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 8,29 (d, $J=7,5$ Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 10,88 (s, 1H), 11,42 (s, 1H). LRMS vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_2$ (M-H) 384, nalezeno 384,2.

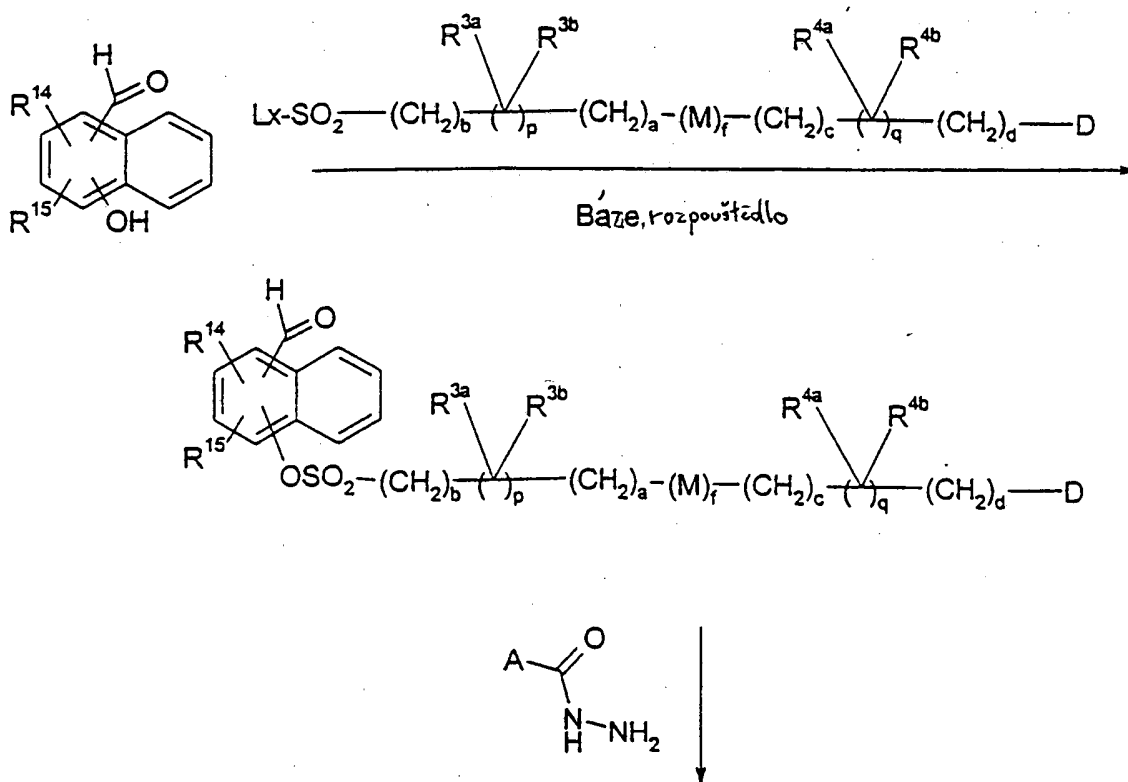
Příklad 532

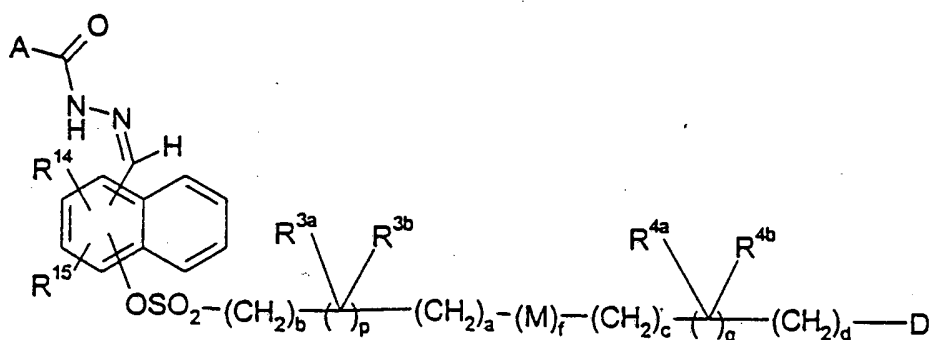


^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,06 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,12 až 7,26 (m, 3H), 7,46 až 7,49 (m, 2H), 7,78 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 11,33 (s, 1H), 11,65 (s, 1H). LRMS vypočteno pro $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_2$ (M-H) 312, nalezeno 312,0.

Obecný postup pro syntézu alkyl/arylsulfonyloxyarylaldehydů a následnou tvorbu hydrazonu

Alkyl/arylsulfonyloxyarylaldehydy se připravují O-sulfonací příslušných fenolických sloučenin za použití různých elektrofilních sulfonylačních činidel, kterými se zavede skupina $-(\text{K})_m\text{-D}$, jejíž definice již byla uvedena.





kde Lx je odstupující skupina, jako je -Cl, -Br, -I, -OSO₂CH₃, -OSO₂p-tolyl nebo -OSO₂CF₃, a A, R^{3a}, R^{3b}, R^{4a}, R^{4b}, a, b, c, d, f, p, q, D, M, R¹⁴ a R¹⁵ odpovídají definici uvedené u sloučenin obecného vzorce (I).

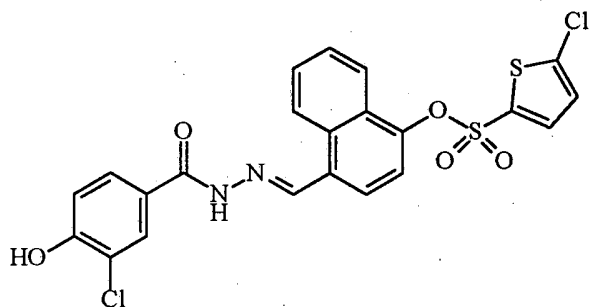
Na základě uvedeného schématu se alkyl/arylsulfonyloxyarylaldehydy připravují tak, že se míchají hydroxybenzaldehydy nebo hydroxynaftlaldehdy v organickém rozpouštědle, jako je aceton, ethylmethyleketon, dimethylformamid, dioxan, tetrahydrofuran, toluen, ethylenglykoldimethylether, sulfolan, diethylether, voda nebo slučitelná směs dvou či více těchto rozpouštědel, s ekvimolárním množstvím alkylsulfonylhalogenidu, arylsulfonylhalogenidu nebo aryl-nižší alkylsulfonylhalogenidu v přítomnosti 1 ekvivalentu až 15 ekvivalentů (s výhodou 1 ekvivalentu až 5 ekvivalentů) báze, jako je hydrid sodný, hydrid draselný, methoxid sodný nebo methoxid draselný, ethoxid sodný nebo ethoxid draselný, tert.-butoxid sodný nebo tert.-butoxid draselný, uhličitán sodný, draselný nebo cesný, fluorid draselný nebo cesný, hydroxid sodný nebo draselný nebo organické báze, jako je diisopropylethylamin, 2,4,6-kolidin nebo benzyldimethylamonium methoxid nebo hydroxid. Reakce se provádí při teplotě 0 °C až 150 °C, s výhodou při teplotě 20 °C až 100 °C a s výhodou pod inertní atmosférou N₂ nebo Ar. Po ukončení reakce se reakční směs filtruje, odpaří za sníženého tlaku a výsledný produkt se nepovinně čistí kolonovou chromatografií na silikagelu mobilní fází ethylacetát/hexan. Sloučeniny lze také (pokud je to vhodné) čistit rekrystalizací z vhodného rozpouštědla, jako je

ethanol, ethylacetát, isopropanol, voda, hexan, toluen nebo jejich slučitelná směs.

Následující krok, tvorba hydrazonu, byl obecně již popsán.

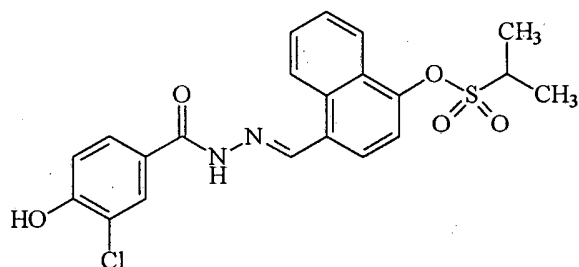
Příklady sloučenin připravených tímto postupem jsou následující.

Příklad 533



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 7,03 (d,1H), 7,28 (d,1H), 7,39 (d,1H), 7,61 (t,1H), 7,75 (m,2H), 7,87 (d,2H), 7,95 (s,1H), 8,75 (d,1H), 9,02 (s,1H), 11,00 (s,1H), 11,88 (s,1H); MS (APCI): 521,0, 523,0.

Příklad 534



^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,38 (d,6H), 3,91 (septet,1H), 6,97 (d,1H), 7,46 (d,1H), 7,61 (m,2H), 7,71 (d,1H), 7,81 (d,1H), 7,89 (s,1H), 8,01 (d,1H), 8,69 (d,1H), 9,11 (s,1H), 11,00 (brs,1H), 11,98 (s,1H); MS (APCI, negativní): 445,0, 487,0, 339 - iprso $_2$.

Obecný postup přípravy alkyldenhydrazidů podle předkládaného vynálezu zahrnující paralelní syntézu na pevném nosiči.

Sloučeniny z příkladů 535 až 614 byly připraveny podle následující rovnice:

Pryskyřice-[Stavební blok 1]->

Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]->

Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]

a byly najdenou odcháňeny a odštěpeny z pryskyřice pomocí 50% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu, vyjádřeno v procentech hmotnostních, čímž byly získány požadované sloučeniny jako jednotlivé entity obecného vzorce (XVIII):

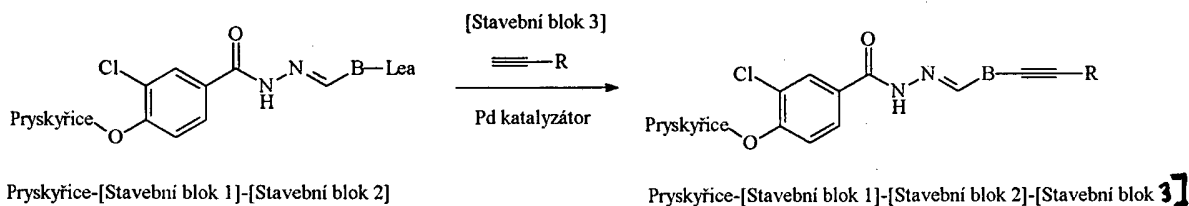
Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]
(XVIII)

Následujících 80 sloučenin bylo připraveno jako jedinečné entity paralelní syntézou na pecném nosiči. Příprava do stupně Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2] byla provedena ručně, zatímco připojení [Stavebního bloku 3] a odštěpení bylo provedeno na přístroji Advanced ChemTech Model 384 HTS.

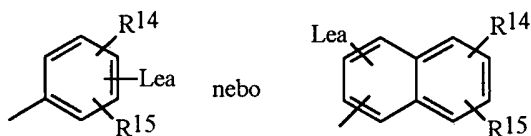
Výchozí pryskyřice, Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2], byly všechny připraveny následujícím postupem.

Jako pryskyřice byla použita polystyrenová pryskyřice s Wangovým raménkem a substituční kapacitou 0,9 mmolu na gram.

Všech 80 sloučenin je založeno na připojení [Stavebního bloku 3] ke zbytku Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2] plně kombinatorickým způsobem pomocí Heckovy reakce podle následujícího reakčního schématu:

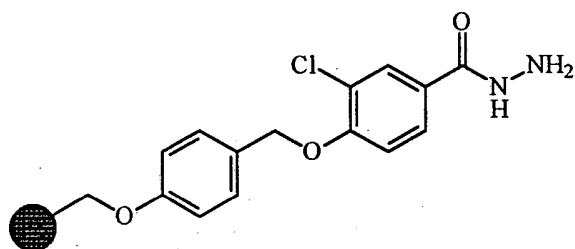


kde B-Lea je



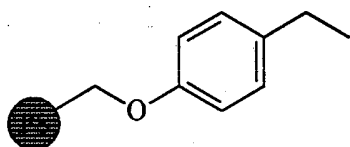
kde Lea je odstupující skupina, s výhodou vybraná z brómu, jódu a trifluormethansulfoxylu, a R^{14} a R^{15} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

Byly použity následující pryskyřice, označované v předkládaném vynálezu jako Pryskyřice-[Stavební blok 1].



kde PS je polystyren. V následujícím textu je "pryskyřice" polystyrenová pryskyřice s Wangovým raménkem

kde

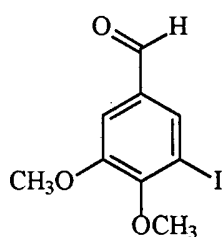


= Pryskyřice

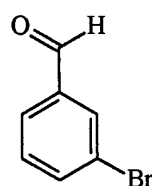
Byly použity následující stavební bloky.

[Stavební blok 2]

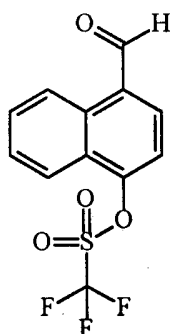
3,4-dimethoxy-5-jodbenzaldehyd



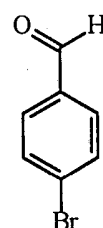
3-brombenzaldehyd



4-formyl-1-naftylester kyseliny
trifluormethansulfonové

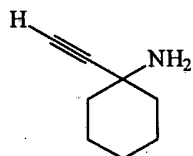


4-brombenzaldehyd

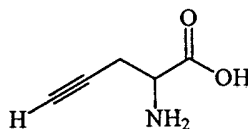


[Stavební blok 3]

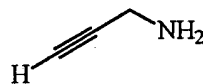
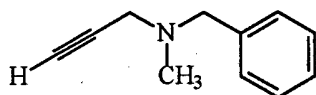
1-ethynylcyklohexylamin



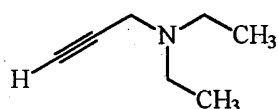
2-amino-4-pentinová kyselina



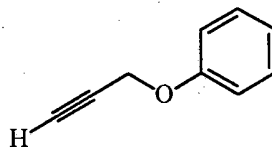
N-methyl-N-propargylbenzylamin Propargylamin



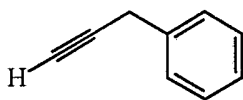
N,N-diethylpropargylamin



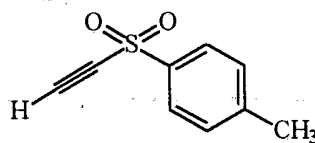
Fenylpropargylether



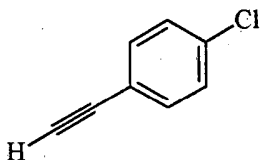
3-fenyl-1-propin



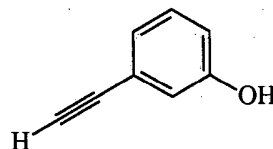
Ethynyl-p-tolylsulfon



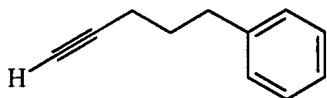
1-chlor-4-ethynylbenzen



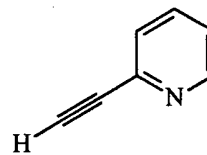
3-ethynylfenol



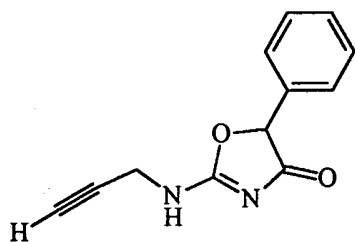
5-fenyl-1-pentin



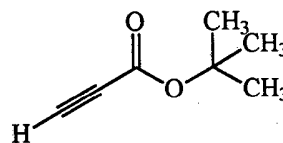
2-ethynylpyridin



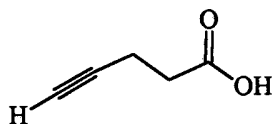
5-fenyl-2-(2-propylamin)-2-oxazolin-4-on



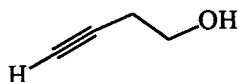
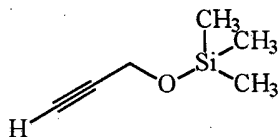
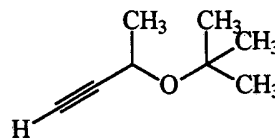
tert.-butylpropiolát



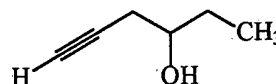
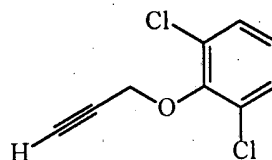
Kyselina 4-pentinová



3-butin-1-ol

O-trimethylsilylpropargyl-
alkoholtert.-butyl-1-methyl-2-
-propinyloether

5-hexin-3-ol

3-(2,6-dichlorfenoxy)-
prop-1-in

Kombinací těchto stavebních bloků bylo plně kombinatorickým způsobem připraveno $1 \times 4 \times 20 = 80$ sloučenin.

Příprava [Stavebního bloku 2]

Příprava 3,4-dimethoxy-5-jodbenzaldehydu

Methyljodid (2,5 ml, 40 mmolů) byl přidán do směsi 5-jodvanilinu (10 g, 36 mmolů), uhličitanu draselného (25 g, 180 mmolů) v DMF (100 ml) a výsledná směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 16 hodin. Pak byla reakční směs nalita do vody (0,5 l) a extrahována ethylacetátem (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (200 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 9,78 g (výtěžek 93 % molárních) 3,4-dimethoxy-5-jodbenzaldehydu o teplotě tání 58°C až 63°C .

Příprava 4-formyl-1-naftylesteru kyseliny trifluormethansulfonové

4-hydroxy-1-naftaldehyd (10 g, 58 mmolů) byl rozpuštěn v pyridinu (50 ml) a vzniklý roztok byl ochlazen na teplotu 0°C . Pak k němu byl po kapkách přidán anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové (11,7 ml, 70 mmolů) tak, že teplota byla udržována pod 5°C . Po skončení přidávání byla směs

míchána za laboratorní teploty po dobu 30 minut. Pak byl přidán diethylether (200 ml) a vzniklá směs byla postupně promyta vodou (2 x 250 ml), 3 M kyselinou chlorovodíkovou (200 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (200 ml). Organická vrstva byla vysušena MgSO_4 a odpařena za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (800 ml) mobilní fází směsí ethylacetátu s hexanem (1 : 4). Čisté frakce vymývané při $R_f = 0,46$ byly spojeny a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 9,35 g (výtěžek 47 % molárních) 4-formyl-1-naftylesteru kyseliny trifluor-methansulfonové o teplotě tání 44°C až 47°C .

Ostatní [Stavební bloky 2] (3-brombenzaldehyd a 4-brombenzaldehyd) jsou komerčně dostupné.

Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1]

(Hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové vázaný na pryskyřici)

Polystyrenová pryskyřice (15 g) s Wangovým raménkem (0,92 mmolu na gram) byla postupně promyta DMF (3 x 40 ml) a CH_2Cl_2 (3 x 40 ml). Pak byla pryskyřice suspendována v CH_2Cl_2 (80 ml) a byl k ní přidán diisopropylethylamin (60 ml). Vzniklá směs byla ochlazená na teplotu 0°C a pak byl do ní po kapkách přidán methansulfonylchlorid (5,8 ml) rozpuštěný v CH_2Cl_2 (30 ml) tak, že teplota zůstala pod 5°C . Po ukončení přidávání byla vzniklá reakční směs míchána při teplotě 0°C po dobu 30 minut a za laboratorní teploty po dobu 30 minut. Pryskyřice byla postupně promyta CH_2Cl_2 (3 x 80 ml) a N-methylpyrrolidonem (NMP) (3 x 80 ml). Tato pryskyřice a uhličitan cesný (12,3 g) byly přidány do ethyl esteru kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové (15 g) rozpuštěném v NMP (200 ml) a vzniklá směs byla míchána po dobu 4 hodin při teplotě 80°C . Po ochlazení byla pryskyřice postupně promyta NMP (3 x 80 ml) a methanolem (3 x 80 ml).

Získaná pryskyřice byla suspendována v 1,4-dioxanu (150 ml) a vodě (36 ml). Do této směsi byl přidán hydroxid litný

(2,6 g) a vzniklá směs byla míchána pod atmosférou N_2 při teplotě $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 16 hodin. Po ochlazení byla pryskyřice postupně promyta DMF (3 x 80 ml), CH_2Cl_2 (3 x 80 ml) a methanolem (80 ml) a sušena za sníženého tlaku při teplotě $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 3 dnů.

Získaná pryskyřice (3,0 g) byla suspendována v CH_2Cl_2 (20 ml) a byl do ní přidán 1-hydroxybenzotriazol (0,6 g), hydrochlorid N-(3-dimethylaminopropyl)-N'-ethylkarbodiimidu (0,9 g) a DMF (10 ml). Vzniklá směs byla protřepávána po dobu 45 minut za laboratorní teploty pak byl přidán hydrazin hydrát (300 μ l) a vše bylo protřepáváno přes noc za laboratorní teploty. Pryskyřice byla postupně promyta DMF (3 x 20 ml) a CH_2Cl_2 (3 x 20 ml), čímž byla získána pryskyřice s vázaným hydrazidem kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové (Pryskyřice-[Stavební blok 1]).

Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]

Příprava pryskyřice, na které je vázaný (3,4-dimethoxy-5-jodbenzyliden)hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové

Pryskyřice (Pryskyřice-[Stavební blok 1]) (4 g) byla suspendována v DMF (50 ml) a byly k ní přidány 3,4-dimethoxy-5-jodbenzaldehyd (5,8 g) a triethylorthoformiát (25 ml) a vzniklá směs byla protřepávána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pryskyřice byla postupně promyta DMF (4 x 40 ml) a CH_2Cl_2 (6 x 40 ml) a sušena za sníženého tlaku při teplotě $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ po dobu 16 hodin, čímž byla získána pryskyřice, na které je vázaný (3,4-dimethoxy-5-jodbenzyliden)hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové.

Příprava pryskyřice, na které je vázaný 4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naftalen-1-yl ester kyseliny trifluormethansulfonové.

Podobně jako v předešlém případě s tím rozdílem, že místo 3,4-dimethoxy-5-jodbenzaldehydu byl použit 4-formyl-1-naftyl ester kyseliny trifluormethansulfonové, byla získána

pryskyřice, na které je vázaný 4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naftalen-1-yl ester kyseliny trifluormethansulfonové.

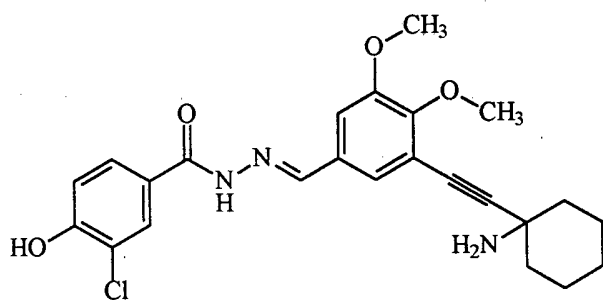
Příprava pryskyřice, na které je vázaný (3-brombenzyliden)hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny.

Podobně jako v předešlém případě s tím rozdílem, že místo 3,4-dimethoxy-5-jodbenzaldehydu byl použit 3-brombenzaldehyd, byla získána pryskyřice, na které je vázaný (3-brombenzyliden)hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny.

Příprava pryskyřice, na které je vázaný (4-brombenzyliden)hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny.

Podobně jako v předešlém případě s tím rozdílem, že místo 3,4-dimethoxy-5-jodbenzaldehydu byl použit 4-brombenzaldehyd, byla získána pryskyřice, na které je vázaný (4-brombenzyliden)hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny.

Příklad 535



[3-(1-aminocyklohexylethynyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]-hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové

K pryskyřici, na které je vázaný (3-brombenzyliden)hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (0,05 mmolů) byl přidán jodid mědný (10 mg). Pak byl postupně přidán diisopropylethylamin (0,2 ml), roztok trifenylfosfinu v NMP (0,4 M, 0,5 ml), roztok tetrabutylamonium chloridu ve vodě (0,66 M, 0,3 ml), roztok octanu palladnatého v NMP (0,16 M,

0,25 ml) a roztok 1-ethinylcyklohexylaminu ([Stavební blok 3]) v NMP (1 M, 0,5 ml) a vzniklá reakční směs byla protřepávána po dobu 15 hodin při teplotě 90 °C. Pryskyřice byla opakovaně promyta NMP (1,5 ml, 3 krát), 50% vodou v DMF, vyjádřeno v procentech hmotnostních, (1,5 ml, 3 krát), NMP (1,5 ml, 2 krát), 1% trihydrát diethylaminodithiokarbamátu sodného, vyjádřeno v procentech hmotnostních, (1,5 ml, 9 krát), NMP (1,5 ml, 5 krát) a CH_2Cl_2 (1,5 ml, 6 krát) a odfiltrována.

Sloučenina byla odštěpena z pryskyřice protřepáváním s 50% roztokem kyseliny trifluoroctové v CH_2Cl_2 , vyjádřeno v procentech hmotnostních, (1,5 ml) po dobu 45 minut při laboratorní teplotě. Pak byla směs přefiltrována a pryskyřice byla extrahována CH_2Cl_2 (0,5 ml). Spojené CH_2Cl_2 extrakty byly odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn ve směsi 1 : 1 methanolu a CH_2Cl_2 (1 ml) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu.

Konečný získaný produkt byl charakterizován analyticky pomocí RP-HPLC (retenční čas) a LC-MS (molekulová hmotnost).

RP-HPLC analýza byla provedena na systému Waters HPLC složeném z Waters™ 600S Controller, Waters™ 996 Photodiode Array Detector, Waters™ 717 Autosampler, Waters™ 616 Pump, Waters™ 3 mm x 150 mm 3,5 μ C-18 Symmetry kolony a Millenium Quick Set Control verze 2,15 pomocí UV detekce při 214 nm. Mobilní fáze byl gradient 5 % acetonitrilu až 90 % acetonitrilu / 0,1 % kyseliny trifluoroctové / voda, vyjádřeno v procentech objemových, během 15 minut při průtoku 1 ml za minutu.

LC-MS analýza byla provedena na PE Sciex API 100 LC/MS Systému pomocí Waters™ 3 mm x 150 mm 3,5 μ C-18 Symmetry kolony a pozitivní iontové ionizace o průtoku 20 μ l za minutu.

Příklady 536 až 614

Knihovna následujících 79 sloučenin byla připravena najednou jako jednotlivé entity analogicky jako příklad 535 na Advanced

13.03.00

323

ChemTech Model 384 HTS za použití následujícího ChemFile pro ovládání operací syntetizéru. Čtyři pryskyřice typu Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2] byl rovnoměrně rozděleny do 80 jamek v syntetizéru před inicializací celého zařízení.

ChemFile C:\ACT\90250004.CHM Page 1

- 1 Empty RB_Heating_All_1 to36 for 2.000 minute(s)
- 2 REM Addition of DIPEA
- 3 Transfer 200 µl from Monomers_1to36 [25] () to RB_Heating_All_1to96 [1-80] using DCE
- 4 Mix for 1.00 minutes at 600 rpm(s)
- 5 REM Addition of Ph3P in NMP
- 6 Transfer 500 µl from Monomers_1to36 [21] () to RB_Heating_All_1to96 [1-80] using DCE
- 7 REM Addition of Bu4NCl in water
- 8 Transfer 300 µl from Monomers_1to36 [22] () to RB_Heating_All_1to96 [1-80] using DCE
- 9 Mix for 1.00 minutes at 600 rpm(s)
- 10 REM Addition of Pd(OAc)2 in NMP
- 11 Transfer 250 µl from Monomers_1to36 [22] () to RB_Heating_All_1to96 [1-80] using DCE
- 12 Mix for 2.00 minutes at 600 rpm(s)
- 13 Dispense Sequence C:\ACT\ALKYNES.DSP with 500 µl to RB_Heating_All_1to96 rack
- 14 Set Temperature to 90.0 degrees Celsius
- 15 Mix for 15.00 minutes at 600 rpm(s)
- 16 Wait for 15.000 minute(s)
- 17 Repeat from step 15, 47 times
- 18 Turn Temperature Controller Off
- 19 Mix for 15.00 minutes at 600 rpm(s)
- 20 Wait for 15.000 minute(s)
- 21 Repeat from step 19, 7 times
- 22 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)

13.03.00

324

23 Dispense System Fluid NMP1 1500 µl to RB_Cleavage All_1to96
[1-80]
24 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
25 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
26 Repeat from step 23, 2 times
27 REM Wash with 50% H2O/NMP
28 Transfer 1500 µl from Reagent_3 [1] () to
RB_Heating_All_1to96 [1-80] using NMP1
29 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
30 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
31 Repeat from step 28, 2 times
32 Dispense System Fluid NMP1 1500 µl to RB_Cleavage_All_1to96
[1-80]
33 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
34 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
35 Repeat from step 32, 1 times
36 REM Wash with Sodium diethylaminodithiocarbamate
37 Transfer 1500 µl from Reagent_3 [1] () to
RB_Heating_All_1to96 [1-80] using NMP1
38 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
39 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
40 Repeat from step 37, 2 times
41 Transfer 1500 µl from REAGENT 4 [1] () to
RB_Heating_All_1to96 [1-80] using NMP1
42 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
43 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
44 Repeat from step 41, 2 times
45 Transfer 1500 µl from REAGENT_5 [1] () to
RB_Heating_All_1to96 [1-80] using NMP1
46 Mix for 2.00 minutes at 600 rpm(s)
47 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
48 Repeat from step 45, 2 times

13.03.00

325

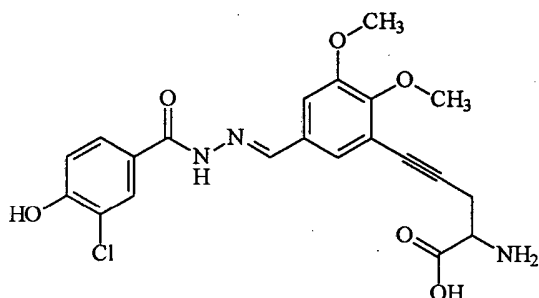
49 Dispense System Fluid NMP1 1500 µl to RB_Cleavage_All_1to96
[1-80]
50 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
51 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
52 Repeat from step 49, 4 times
53 Dispense System Fluid DCE1 1500 µl to RB_Cleavage_All_1to96
[1-80]
54 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
55 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
56 Repeat from step 53, 5 times
57 REM Cleavage from Resin
58 REM with 50% TFA/DCM
59 Transfer 1500 µl from Reagent_3 [1] () to
RB_Cleavage_All_1to96 [1-80] using DCM1
60 Mix for 45.00 minutes at 600 rpm(s)
61 Empty RB_Cleavage_All_1to96 for 1.000 minute(s)
62 Dispense System Fluid DCM1 500 µl to RB_Cleavage_All_1to96
[1-80]
63 Mix for 1.00 minutes at 300 rpm(s)
64 Empty RB_Cleavage_All_1to96 for 1.000 minute(s)
65
66

Rozdělovací sekvence C:\ACT\ALKYNES.DSP je podprogram, který ovládá kombinatorické přidávání roztoků 20 alkinů typu [Stavební blok 3] do 80 jamek v syntetizéru.

Byla syntetizována knihovna obsahující dále uvedené sloučeniny. Podskupina získané knihovny byla charakterizována analyticky RP-HPLC (retenční čas) a LC-MS (molekulová hmotnost).

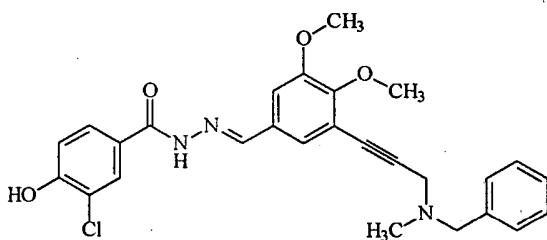
Příklad 536

2-amino-5-{5-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2,3-dimethoxyfenyl}-4-pentinová kyselina



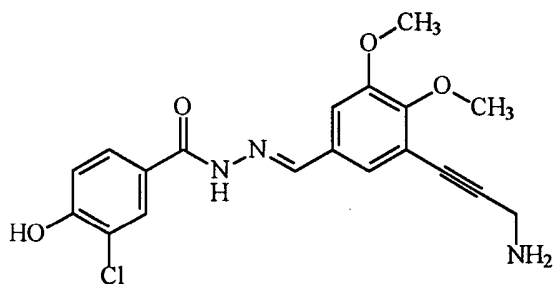
Příklad 538

[3-[3-(benzylidimethylamino)-1-propinyl]-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



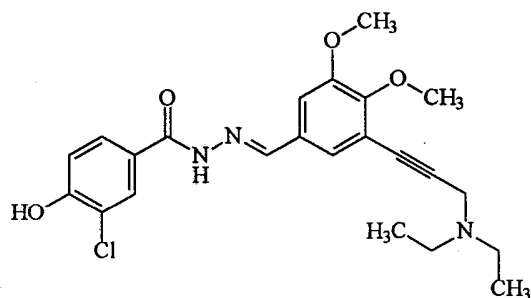
Příklad 540

[3-(3-amino-1-propinyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



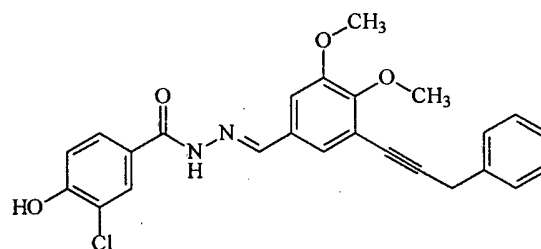
Příklad 537

[3-(3-diethylamino-1-propinyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



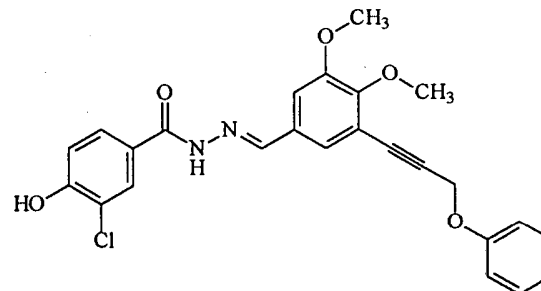
Příklad 539

[3,4-dimethoxy-5-(3-fenyl-1-propinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



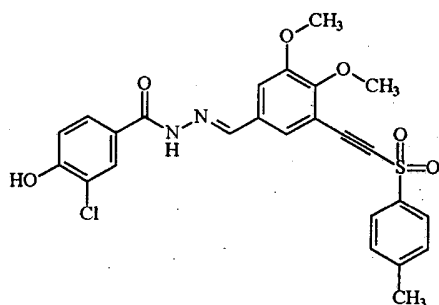
Příklad 541

[3,4-dimethoxy-5-(3-fenoxy-1-propinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



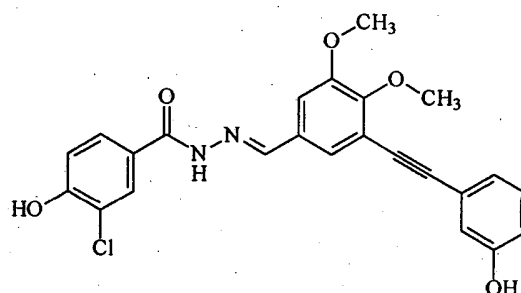
Příklad 542

[3,4-dimethoxy-5-(toluen-4-sulfonylethynyl)benzyliden]-hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



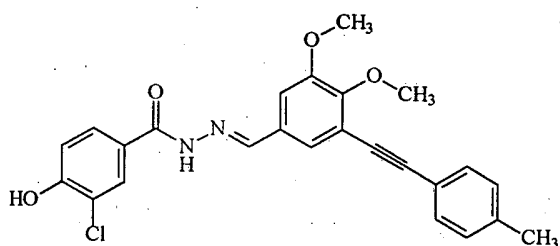
Příklad 543

[3-(3-hydroxyfenylethynyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



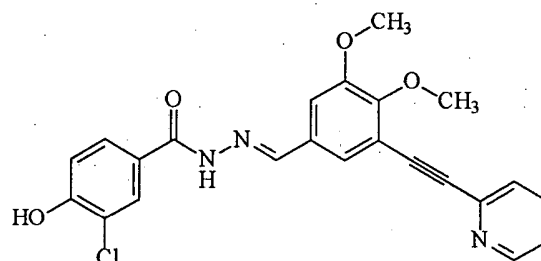
Příklad 544

[3-(4-chlorfenylethynyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]-hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



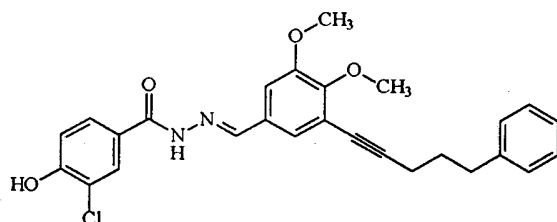
Příklad 545

[3,4-dimethoxy-5-(2-pyridylethynyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



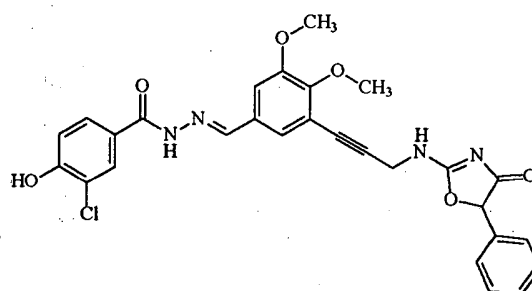
Příklad 546

[3,4-dimethoxy-5-(5-fenyl-1-pentynyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



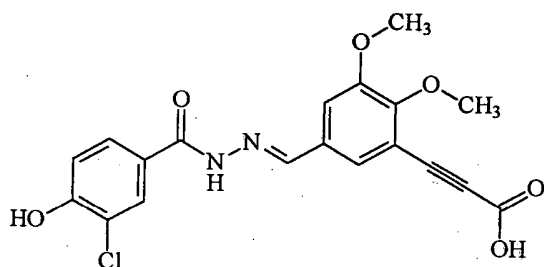
Příklad 547

[3,4-dimethoxy-5-[3-(4-oxo-5-fenyl-4,5-dihydro-2-oxazolylamino)-1-propinyl]benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



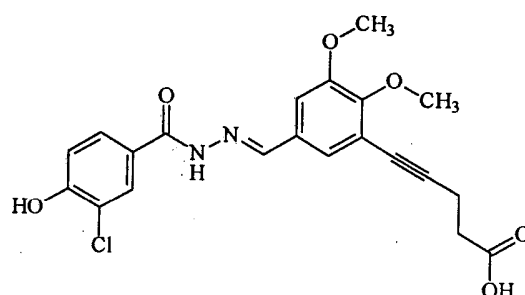
Příklad 548

[5-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2,3-dimethoxyfenyl}propionová kyselina



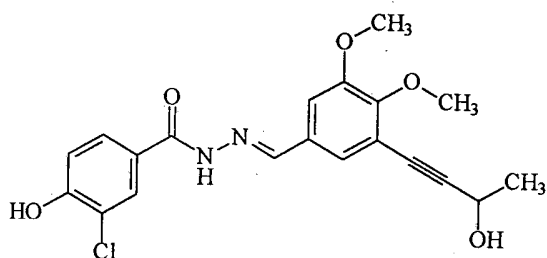
Příklad 549

5-{5-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2,3-dimethoxyfenyl}-4-pentinová kyselina



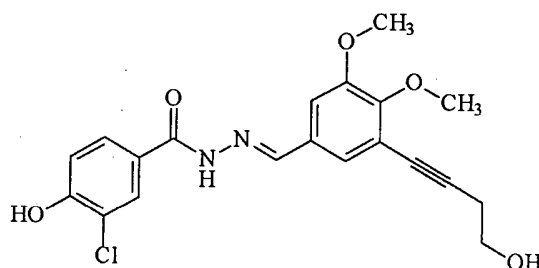
Příklad 550

[3-(3-hydroxy-1-butynyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



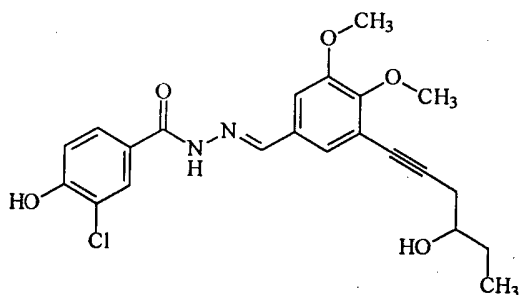
Příklad 551

[3-(4-hydroxy-1-butynyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



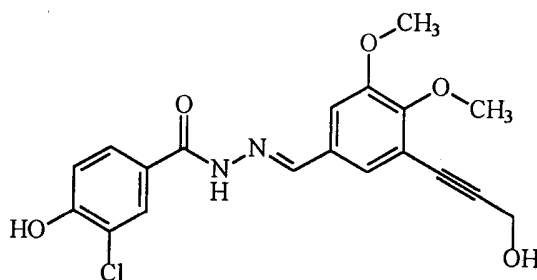
Příklad 552

[3-(4-hydroxy-1-hexynyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



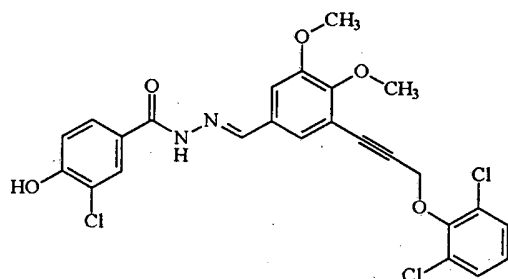
Příklad 553

[3-(3-hydroxy-1-propynyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



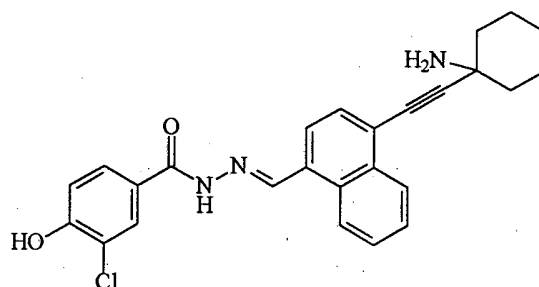
Příklad 554

[3-[3-(2,6-dichlorofenoxy)-1-propinyl]-4,5-dimethoxybenzyliden}hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



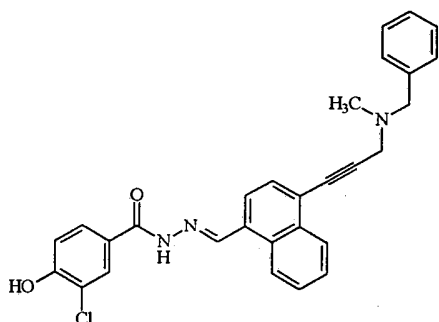
Příklad 555

[4-(1-aminocyklohexylethinyl-1-naftylmethylen]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



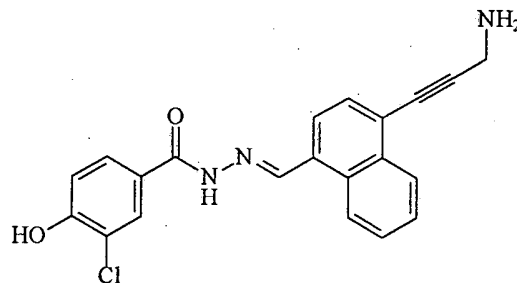
Příklad 556

[4-(3-benzylmethylamino-1-propinyl)-1-naftylmethylen]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



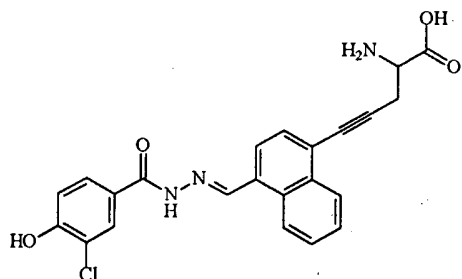
Příklad 557

[4-(3-amino-1-propinyl)-1-naftylmethylen]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



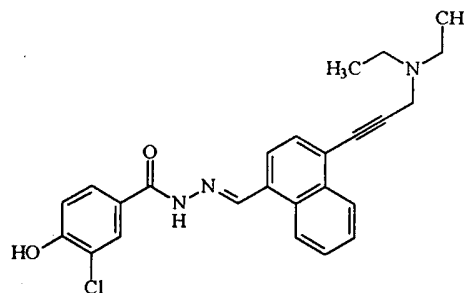
Příklad 558

2-amino-5-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftyl}-4-pentinová kyselina



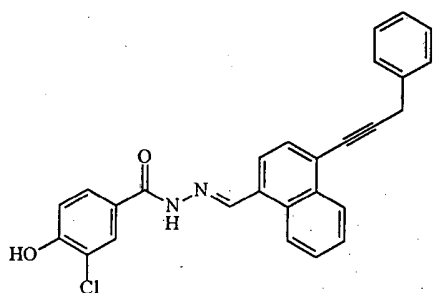
Příklad 559

[4-(3-diethylamino-1-propinyl)-1-naftylmethylen]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



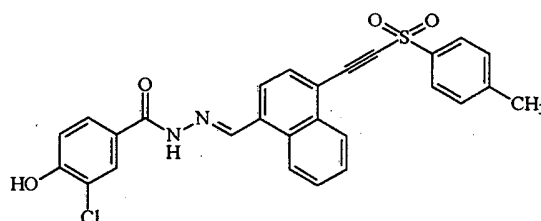
Příklad 560

[4-(3-fenyl-1-propinyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



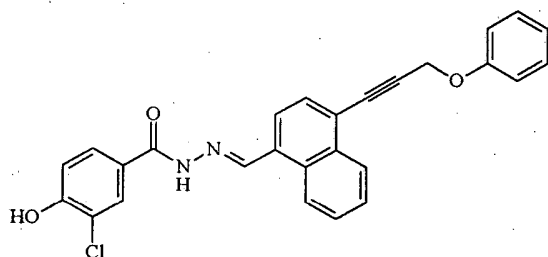
Příklad 561

[4-(toluen-4-sulfonylethinyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



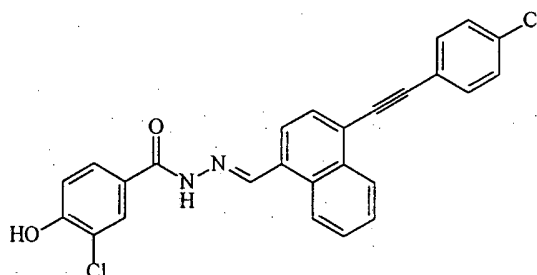
Příklad 562

[4-(3-fenoxy-1-propinyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



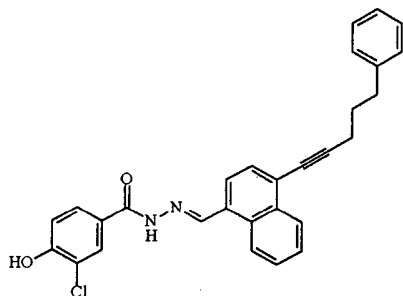
Příklad 563

[4-(4-chlorfenylethinyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



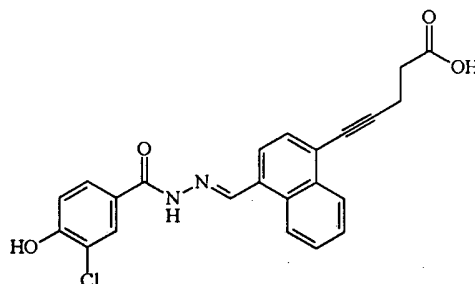
Příklad 564

[4-(5-fenyl-1-pentinyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



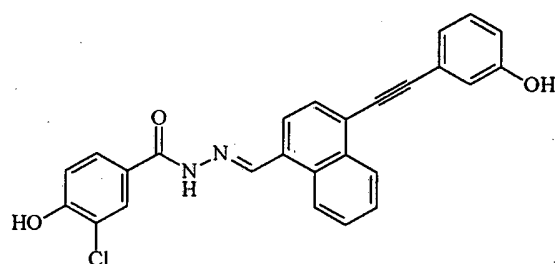
Příklad 565

{[4-[3-(4-oxo-5-fenyl-4,5-dihydro-(2-oxazolylamino)-1-propinyl)-1-naftylmethylen]-hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



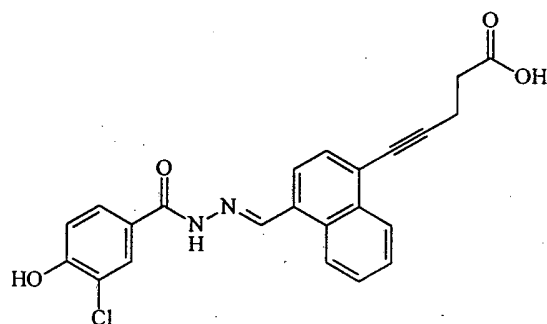
Příklad 566

[4-(3-hydroxyfenylethinyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxyben-
zoové



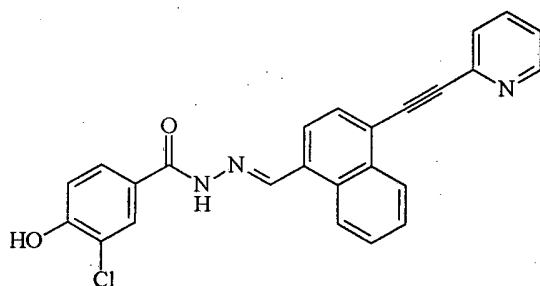
Příklad 567

5-[4-[(3-chlor-4-hydroxyben-
zoyl)hydrazonomethyl]-1-naft-
yl]-4-pentinová kyselina



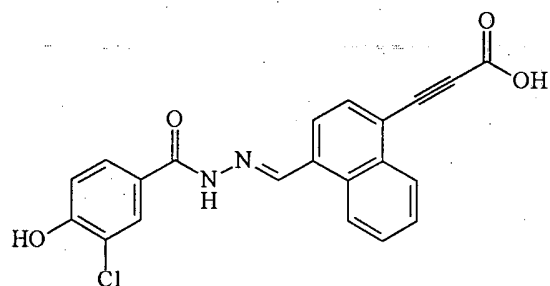
Příklad 568

[4-(2-pyridyl)ethinyl)-1-
-naftylmethylen]hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxyben-
zoové



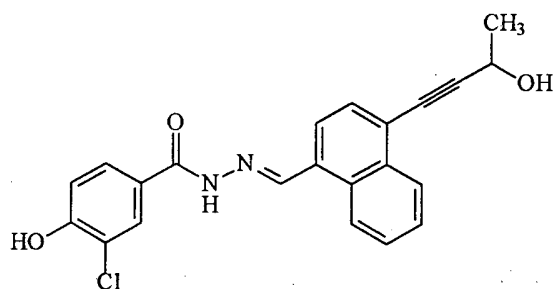
Příklad 569

{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzo-
yl)hydrazonomethyl]-1-naftyl}-
propinová kyselina



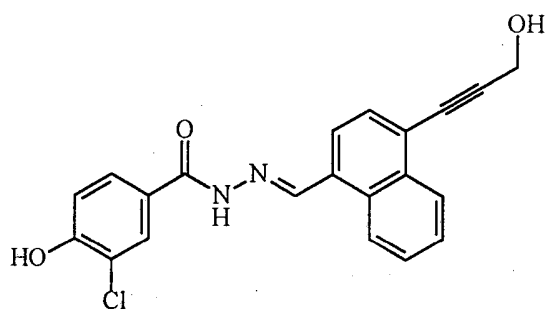
Příklad 570

[4-(3-hydroxy-1-butinyl)-1-
-naftylmethylen]hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxyben-
zoové



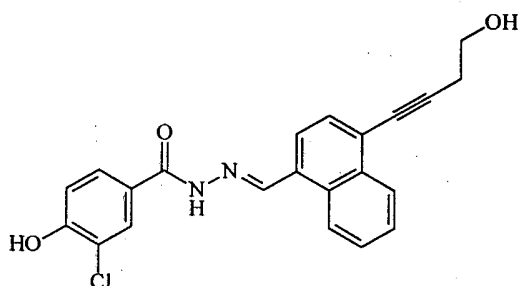
Příklad 571

[4-(3-hydroxy-1-propinyl)-1-
-naftylmethylen]hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxyben-
zoové



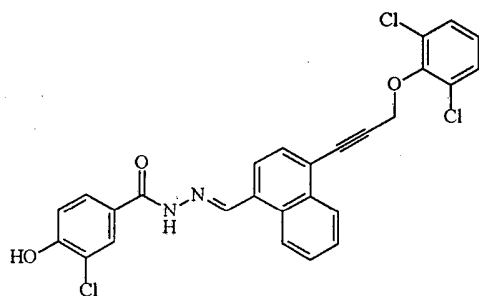
Příklad 572

[4-(4-hydroxy-1-butylnyl)-1-naftylmethylen]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



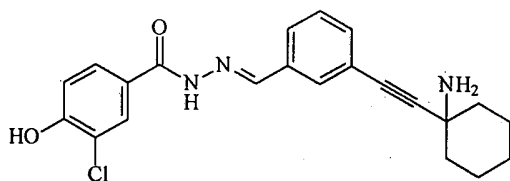
Příklad 574

{4-[3-(2,6-dichlorfenoxy)-1-propinyl]-1-naftylmethylen}-hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



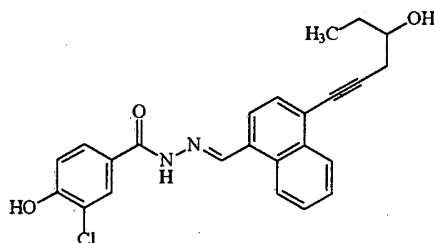
Příklad 576

[3-(1-aminocyklohexylethinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



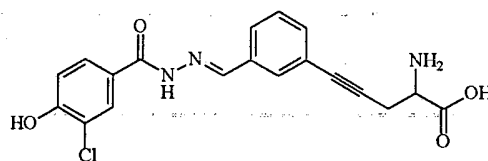
Příklad 573

[4-(4-hydroxy-1-hexinyl)-1-naftylmethylen]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



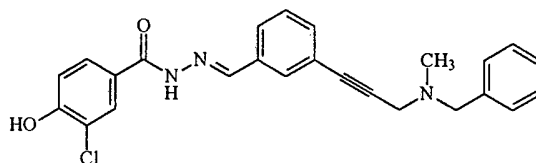
Příklad 575

2-amino-5-{3-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-fenyl}-4-pentinová kyselina



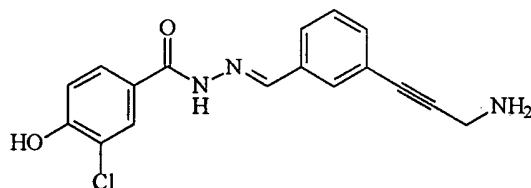
Příklad 577

{3-[3-(benzylmethylamin)-1-propinyl]benzyliden}hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



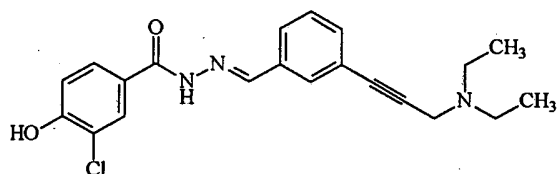
Příklad 578

[3-(3-amino-1-propinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



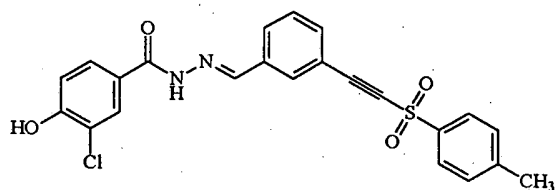
Příklad 579

[3-(3-diethylamin-1-propinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



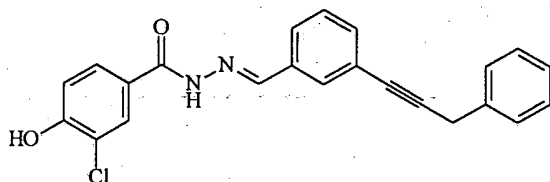
Příklad 580

[3-(toluen-4-sulfonylethinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



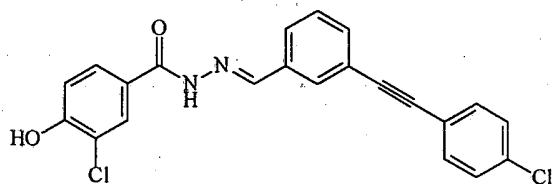
Příklad 581

[3-(3-fenyl-1-propinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



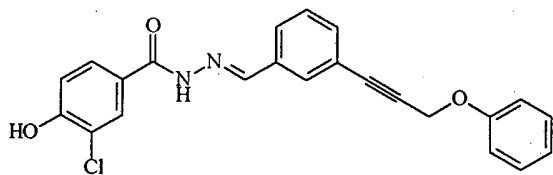
Příklad 582

[3-(4-chlorfenylethinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



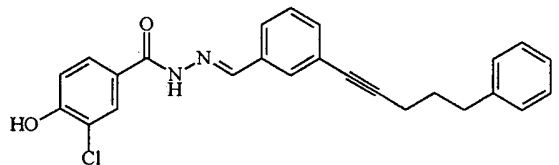
Příklad 583

[3-(3-fenoxy-1-propinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



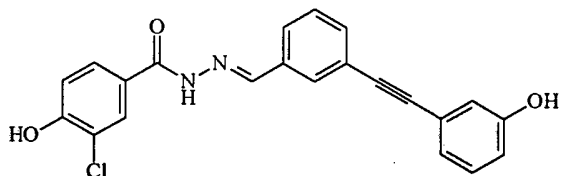
Příklad 584

[3-(5-fenyl-1-pentinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



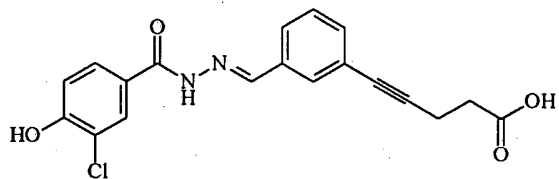
Příklad 585

[3-(3-hydroxyfenylethinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



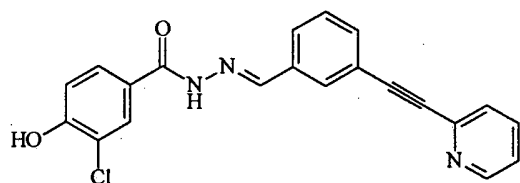
Příklad 586

5-{3-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]fenyl}-4-pentinová kyselina



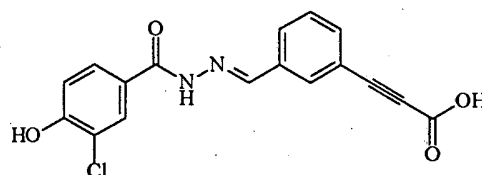
Příklad 587

[3-(2-pyridylethynyl)benzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



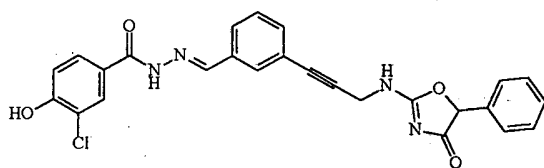
Příklad 588

{3-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]fenyl}-
propinová kyselina



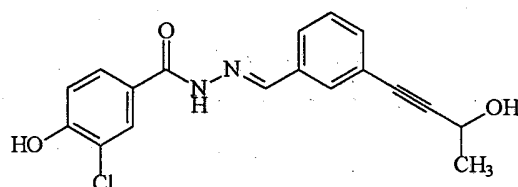
Příklad 589

{3-[3-(4-oxo-5-fenyl-4,5-dihydro-(2-oxazolylamin))-1-propinyl]benzyliden}hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



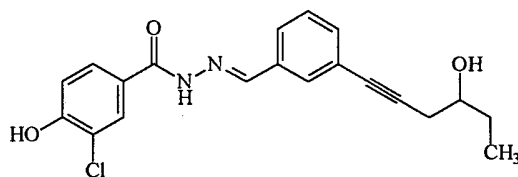
Příklad 590

[3-(3-hydroxy-1-butylnyl)benzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



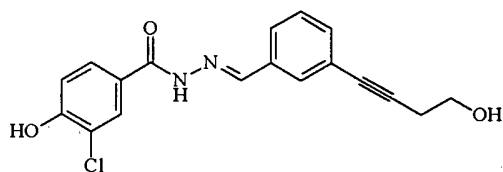
Příklad 592

[3-(4-hydroxy-1-hexinyl)benzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Příklad 591

[3-(4-hydroxy-1-butylnyl)benzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny

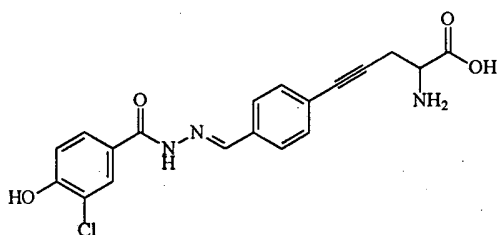
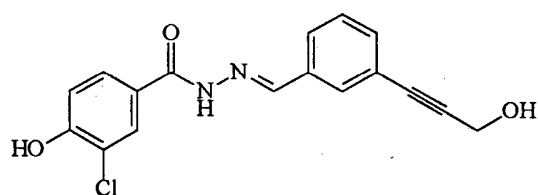


Příklad 594

{3-[3-(2,6-dichlorfenoxy)-1-propinyl]benzyliden}hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové

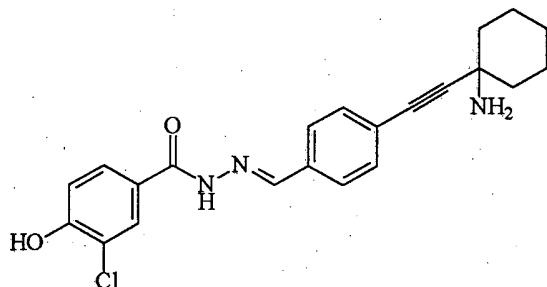
Příklad 593

[3-(3-hydroxy-1-propinyl)benzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



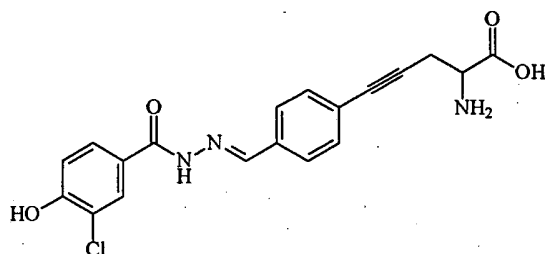
Příklad 595

[4-(1-aminocyklohexylethinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



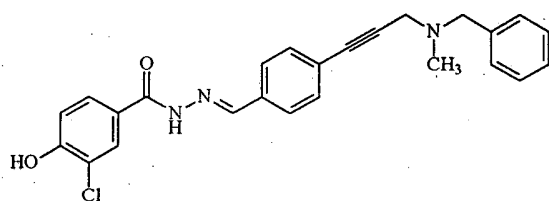
Příklad 596

2-amino-5-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]fenyl}-4-pentinová kyselina



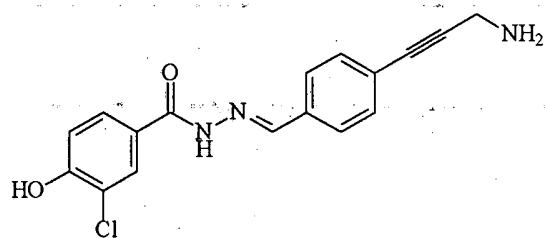
Příklad 597

{4-[3-(benzylmethylamino)-1-propinyl]benzyliden}hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



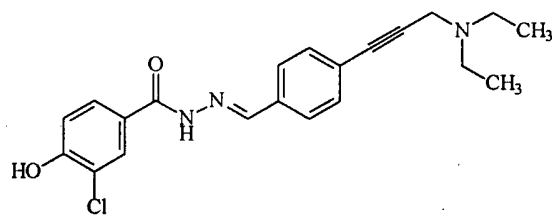
Příklad 598

[4-(3-amino-1-propinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



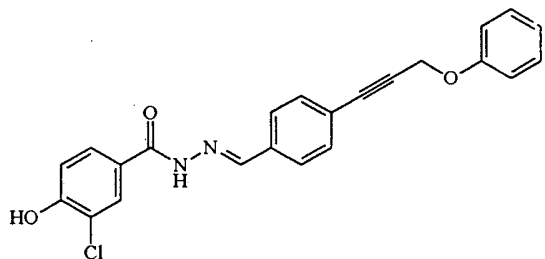
Příklad 599

[4-[3-(diethylamino-1-propinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



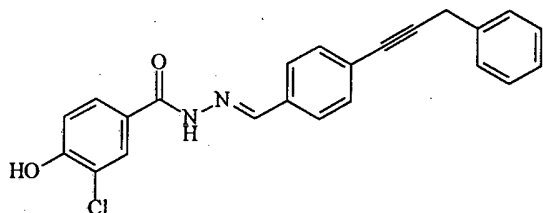
Příklad 600

[4-[3-fenoxy-1-propinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



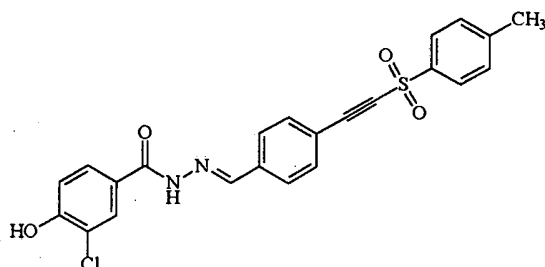
Příklad 601

[4-(3-fenyl-1-propinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny
3-chlor-4-hydroxybenzoové



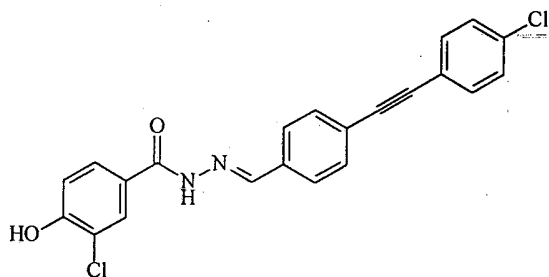
Příklad 602

[4-(toluen-4-sulfonylethinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny
3-chlor-4-hydroxybenzoové



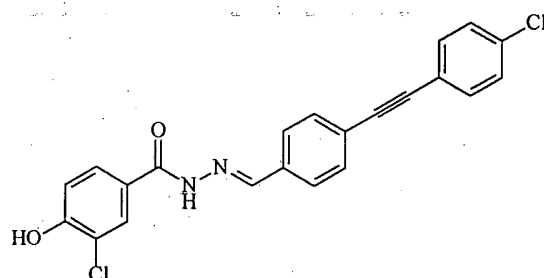
Příklad 603

[4-(4-chlorfenylethinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny
3-chlor-4-hydroxybenzoové



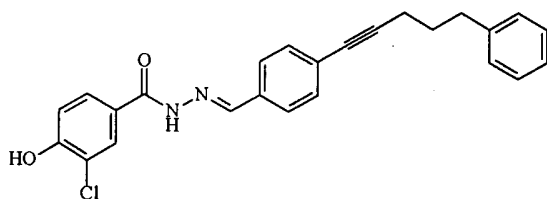
Příklad 604

[4-(3-hydroxyfenylethinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny
3-chlor-4-hydroxybenzoové



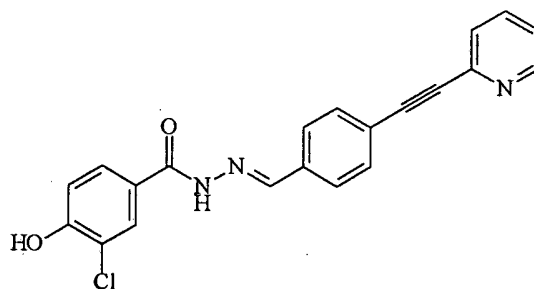
Příklad 605

[4-(5-fenyl-1-pentinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny
3-chlor-4-hydroxybenzoové



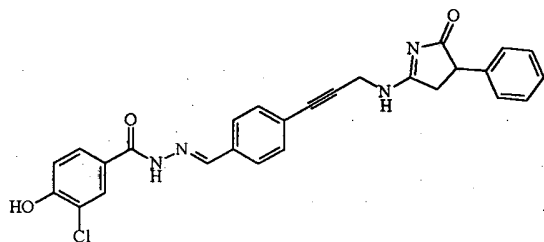
Příklad 606

[4-(2-pyridylethinyl)benzyliden]hydrazid kyseliny
3-chlor-4-hydroxybenzoové



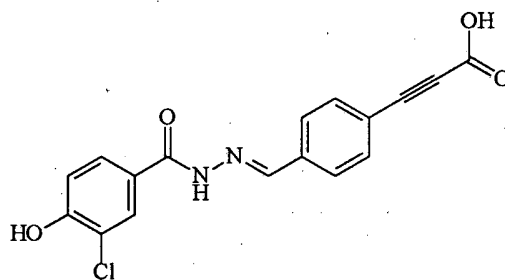
Příklad 607

{4-[3-(4-oxo-5-fenyl-4,5-dihydro-(2-oxazolylamino)-1-propinyl)benzyliden}hydrazid
kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



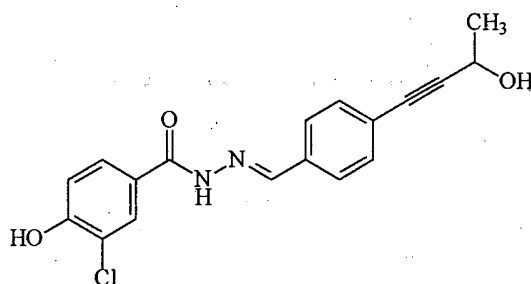
Příklad 608

{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]fenyl}propinová kyselina



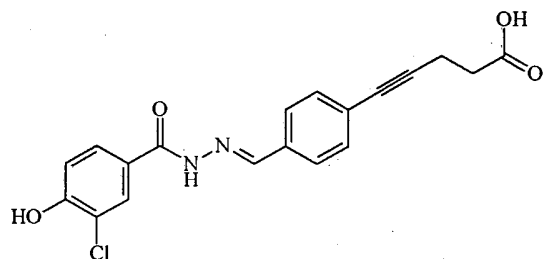
Příklad 610

[4-(3-hydroxy-1-butinyl)benzyliden}hydrazid kyseliny
3-chlor-4-hydroxybenzoové



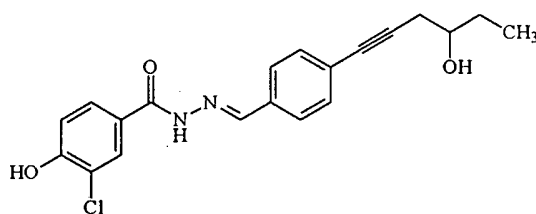
Příklad 609

5-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]fenyl}-4-pentinová kyselina



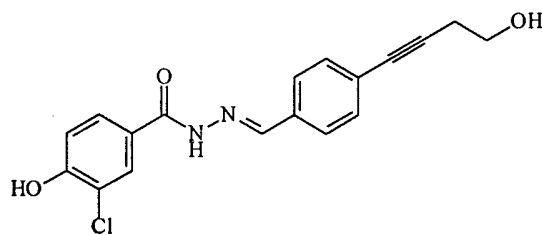
Příklad 612

[4-(4-hydroxy-1-hexinyl)benzyliden}hydrazid kyseliny
3-chlor-4-hydroxybenzoové



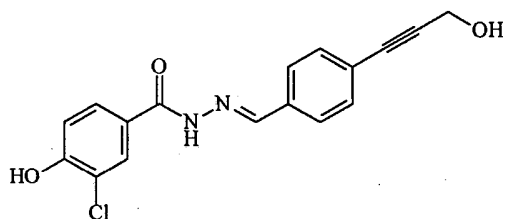
Příklad 611

[4-(4-hydroxy-1-butinyl)benzyliden}hydrazid kyseliny
3-chlor-4-hydroxybenzoové



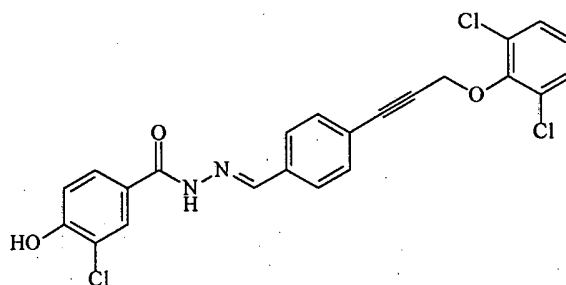
Příklad 613

[4-(3-hydroxy-1-propinyl)-
benzyliden]hydrazid kyseliny
3-chlor-4-hydroxybenzoové



Příklad 614

{4[3-(2,6-dichlorfenoxy)-
-1-propinyl]benzyliden}hydra-
zid kyseliny 3-chlor-4-hydro-
xybenzoové



Obecný postup přípravy sloučenin z příkladů 615 až 694

Následujících 80 sloučenin bylo připraveno jako jedinečné entity paralelní syntézou na pevném nosiči. Připojení [Stavebního bloku 3] a odštěpení bylo provedeno na přístroji Advanced ChemTech Model 384 HTS.

Sloučeniny byly připraveny podle následujících rovnic:

Pryskyřice-[Stavební blok 1]->

Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]->

Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]

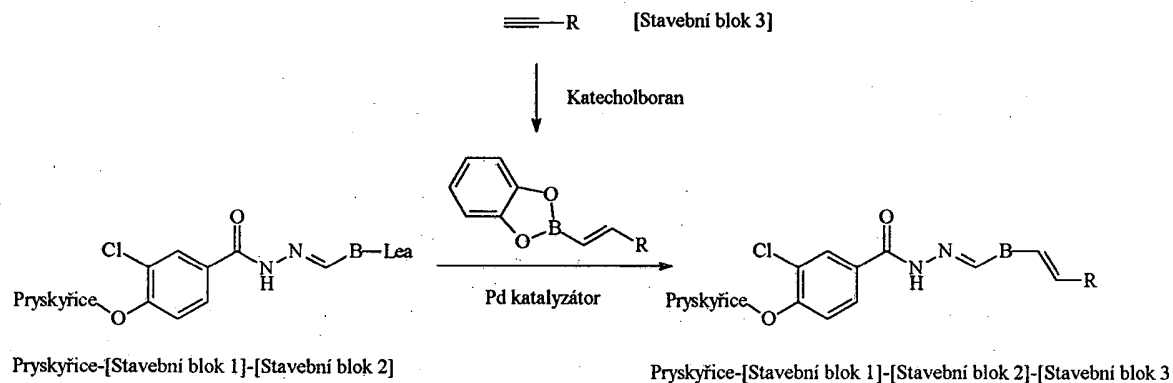
a byly najdenou odcháňeny a odštěpeny z pryskyřice pomocí 50% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu, vyjádřeno v procentech hmotnostních, čímž byly získány požadované sloučeniny jako jednotlivé entity obecného vzorce (XVIII):

Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]
(XVIII)

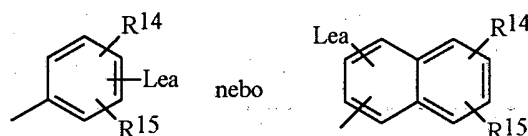
Výchozí pryskyřice, Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2], byly všechny připraveny postupem, který již byl popsán.

Jako pryskyřice byla použita polystyrenová pryskyřice s Wangovým raménkem a substituční kapacitou 0,9 mmolu na gram.

Všech 80 sloučenin je založeno na připojení [Stavebního bloku 3] ke zbytku Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2] plně kombinatorickým způsobem pomocí Suzukiho reakce podle následujícího reakčního schématu:



kde B-Lea je

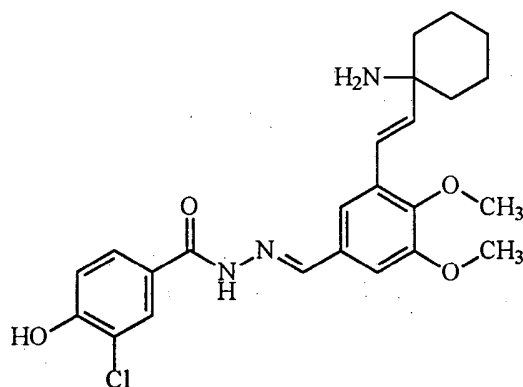


kde Lea je odstupující skupina a R^{14} a R^{15} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

Byly použity stejné výchozí látky jako v příkladech 535 až 614, tj. Pryskyřice-[Stavební blok 1], [Stavební blok 2] a [Stavební blok 3] byly stejné jako ty, které byly použity v příkladech 535 až 614, kdy jediným rozdílem bylo, že produkty v příkladech 615 až 694 mají dvojnou vazbu v porovnání s produkty z příkladů 535 až 614, které mají vazbu trojnou.

Příklad 615

{3-[2-(1-aminocyklohexyl)vinyl]-4,5-dimethoxybenzyliden}hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové



Příprava roztoku 1-(2-benzo[1,3,2]dioxaborol-2-ylvinyl)-cyklohexylaminu ve směsi 1,4-dioxan/THF

Do roztoku 1,-ethinylcyklohexylaminu ([Stavební blok 3]) v 1,4-dioxanu (1 M, 0,5 ml) byl přidán roztok katecholboranu v THF (1 M, 0,5 ml) a vzniklá směs byla zahřívána po dobu 4 hodin na teplotu 60 °C. Pak byl roztok ochlazen na laboratorní teplotu a použit přímo do Suzukiho spojovací reakce.

K pryskyřici, na které byl vázaný (3-brombenzyliden)hydrazid kyseliny 3-chlor-4-hydroxybenzoové (0,05 mmolu), byl přidán roztok uhličitanu cesného ve vodě (1,25 M, 0,2 ml), roztok trifenylfosfinu a tetrabutylamoniumchloridu v NMP (oba o koncentraci 0,4 M a v množství 0,5 ml) a roztok octanu palladnatého v NMP (0,16 M, 0,25 ml). Pak k nim byl přidán roztok 1-(2-benzo[1,3,2]dioxaborol-2-ylvinyl)cyklohexylaminu ve směsi 1,4-dioxan/THF (přípravený postupem, který již byl popsán) a vzniklá směs byla protřepávána po dobu 15 hodin při teplotě 70°C. Pryskyřice byla opakovaně promyta NMP (1,5 ml, 3 krát), 50% vodou s DMF, vyjádřeno v procentech objemových, (1,5 ml, 3 krát), NMP (1,5 ml, 2 krát), 1% trihydrát diethylaminodithiokarbamátu sodného, vyjádřeno v procentech hmotnostních, (1,5 ml, 9 krát), NMP (1,5 ml, 5 krát) a CH₂Cl₂ (1,5 ml, 6 krát) a odfiltrována.

Sloučenina byla odštěpena z pryskyřice protřepáváním s 50% roztokem kyseliny trifluoroctové v CH₂Cl₂, vyjádřeno v procentech hmotnostních, (1,5 ml) po dobu 45 minut při laboratorní teplotě. Pak byla směs přefiltrována a pryskyřice byla extrahována CH₂Cl₂ (0,5 ml). Spojené CH₂Cl₂ extrakty byly odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn ve směsi 1 : 1 methanolu a CH₂Cl₂ (1 ml) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu.

Konečný získaný produkt byl charakterizován analyticky pomocí RP-HPLC (retenční čas) a LC-MS (molekulová hmotnost).

RP-HPLC analýza byla provedena na systému Waters HPLC složeném z Waters™ 600S Controller, Waters™ 996 Photodiode Array Detector, Waters™ 717 Autosampler, Waters™ 616 Pump, Waters™ 3 mm x 150 mm 3,5 μ C-18 Symmetry kolony a Millenium Quick Set Control verze 2,15 pomocí UV detekce při 214 nm. Mobilní fáze byl gradient 5 % acetonitrilu až 90 % acetonitrilu / 0,1 % kyseliny trifluoroctové / voda, vyjádřeno v procentech objemových, během 15 minut při průtoku 1 ml za minutu.

LC-MS analýza byla provedena na PE Sciex API 100 LC/MS Systému pomocí Waters™ 3 mm x 150 mm 3,5 μ C-18 Symmetry kolony a pozitivní iontové ionizace o průtoku 20 μ l za minutu.

Příklady 616 až 694

Knihovna následujících 79 sloučenin byla připravena najednou jako jednotlivé entity analogicky jako příklad 615 na Advanced ChemTech Model 496 HTS za použití následujícího ChemFile pro ovládání operací syntetizéru. Čtyři pryskyřice typu Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2] byl rovnoměrně rozděleny do 80 jamek v syntetizéru před inicializací celého zařízení.

ChemFile C:\ACT\90250004.CHM Page 1

```
1 Empty_RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
2
3 REM Addition of Cs2CO3 in water
4
5 Transfer 200  $\mu$ l from Monomers_1to36 [25] () to
  RB_Heating_All_1to96 [1-80] using DCE
6 Mix for 1.00 minutes at 600 rpm(s)
7
8 REM Addition of Ph3P + Bu4NCl in NMP
9
10 Transfer 500  $\mu$ l from Monomers_1 to36 [21] () to
  RB_Heating_All_1to96 [1-80] using DCE
```

13.03.00

342

11 Mix for 1.00 minutes at 600 rpm(s)
12
13 REM Addition of Pd(OAc)₂ in NMP
14
15 Transfer 500 µl from Monomers_1to36 [22] () to
RB_Heating_All_1to96 [1-80] using DCE
16 Mix for 2.00 minutes at 600 rpm(s)
17 Dispense Sequence C:\ACT\ALKYNES.DSP with 500 µl to
RB_Heating_All_1to96 rack
18 Set Temperature to 70.0 degrees Celsius
19 Mix for 15.00 minutes at 600 rpm(s)
20 Wait for 15.000 minute(s)
21 Repeat from step 19, 29 times
22 Turn Temperature Controller Off
23 Mix for 15.00 minutes at 600 rpm(s)
24 Wait for 15.000 minute(s)
25 Repeat from step 23, 7 times
26 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
27 Dispense System Fluid NMP1 1500 µl to RB_Cleavage_All_1to96
[1-80]
28 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
29 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
30 Repeat from step 27, 2 times
31
32 REM Wash with 50% H₂O/NMP
33
34 Transfer 1500 µl from Reagent_3 [1] () to
RB_Heating_All_1to96 [1-80] using NMP1
35 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
36 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
37 Repeat from step 34, 2 times
38 Dispense System Fluid NMP1 1500 µl to RB_Cleavage_All_1to96
[1-80]

13.03.00

343

39 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
40 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
41 Repeat from step 38, 1 times
42
43 REM Wash with Sodium diethylaminodithiocarbamate
44
45 Transfer 1500 µl from Reagent_3 [1] () to
RB_Heating_All_1to96 [1-80] using NMP1
46 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
47 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
48 Repeat from step 45, 2 times
49 Transfer 1500 µl from REAGENT_4 [1] () to
RB_Heating_All_1to96 [1-80] using NMP1
50 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
51 Empty RB_Heating All_1to96 for 2.000 minute(s)
52 Repeat from step 49, 2 times
53 Transfer 1500 µl from REAGENT_5 [1] () to
RB_Heating_All_1to96 [1-80] using NMP1
54 Mix for 2.00 minutes at 600 rpm(s)
55 Empty RB_Heating All_1to96 for 2.000 minute(s)
56 Repeat from step 53, 2 times
57 Dispense System Fluid NMP1 1500 µl to RB_Cleavage_All_1to96
[1-80]
58 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
59 Empty RB_Heating All_1to96 for 2.000 minute(s)
60 Repeat from step 57, 4 times
61 Dispense System Fluid DCE1 1500 µl to RB_Cleavage_All_1to96
[1-80]
62 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)
63 Empty RB_Heating_All_1to96 for 2.000 minute(s)
64 Repeat from step 61, 5 times
65
66 REM Cleavage from Resin

13.03.00

344

67 REM with 50% TFA/DCM

68

69 Transfer 1500 µl from Reagent_3 [1] () to
RB_Cleavage_All_1to96 [1-80] using DCM1

70 Mix for 45.00 minutes at 600 rpm(s)

71 Empty RB_Cleavage_All_1to96 for 1.000 minute(s)

72 Dispense System Fluid DCM1 500 µl to RB_Cleavage_All_1to96
[1-80]

73 Mix for 1.00 minutes at 300 rpm(s)

74 Empty RB_Cleavage_All_1to96 for 1.000 minute(s)

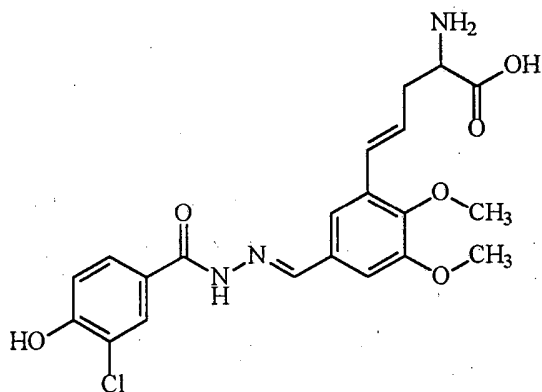
75

Rozdělovací sekvence C:\ACT\ALKYNES.DSP je podprogram, který
ovládá kombinatorické přidávání roztoků 20
2-vinylbenzo[1,3,2]dioxaborolů typu [Stavební blok 3] do
80 jamek v syntetizéru.

Byla syntetizována knihovna obsahující dále uvedené
sloučeniny. Podskupina získané knihovny byla charakterizována
analyticky RP-HPLC (retenční čas) a LC-MS (molekulová
hmotnost).

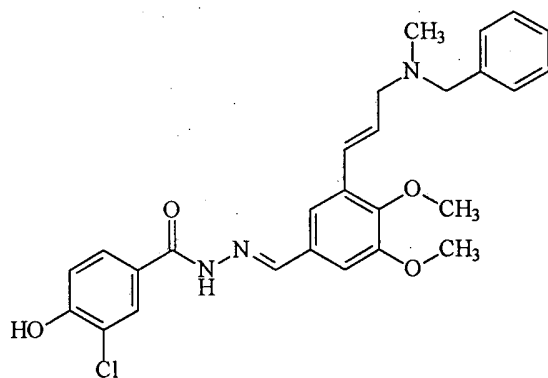
Příklad 616

2-amino-5-[[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2,3-dimethoxyfenyl]-4-penténová kyselina



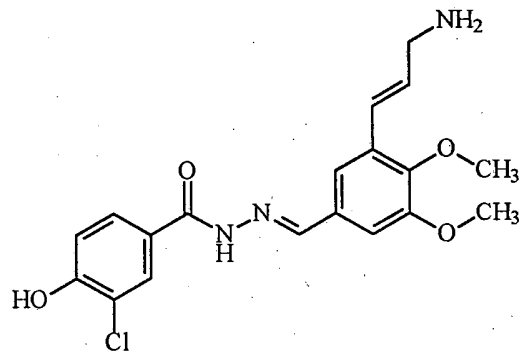
Příklad 618

{ [3-benzylmethylamino)propenyl]-4,5-dimethoxybenzyliden}-hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



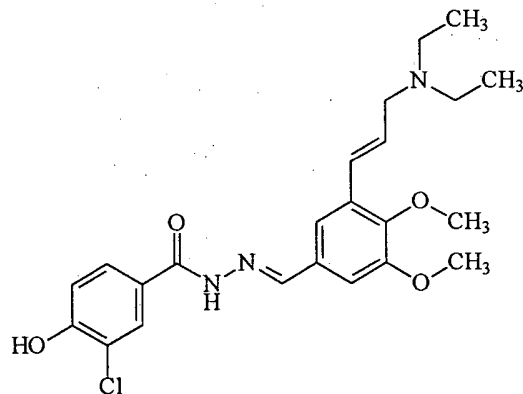
Příklad 617

[3-(3-amino-1-propenyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



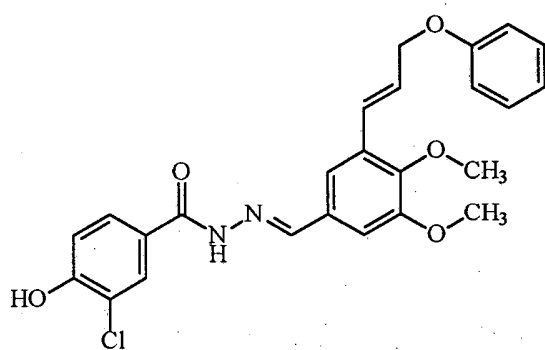
Příklad 619

[3-(3-diethylamino-1-propenyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]-hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



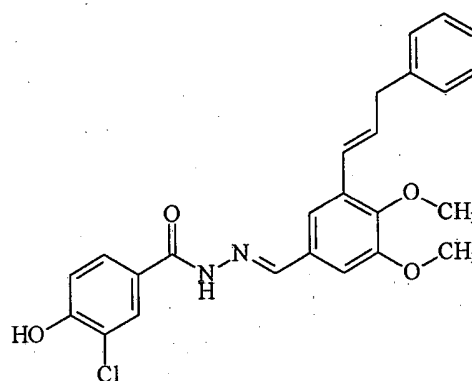
Příklad 620

[3,4-dimethoxy-5-(3-fenoxy-1-propenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



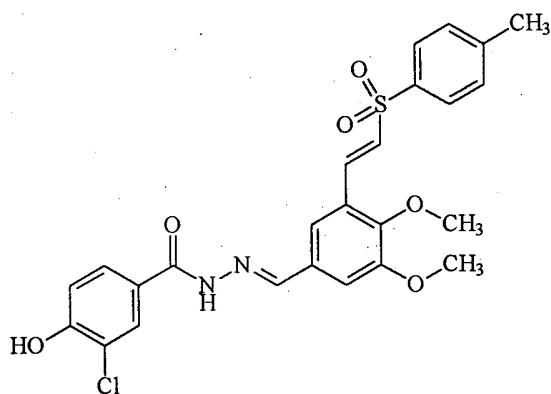
Příklad 621

[3,4-dimethoxy-5-(3-fenyl-1-propenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



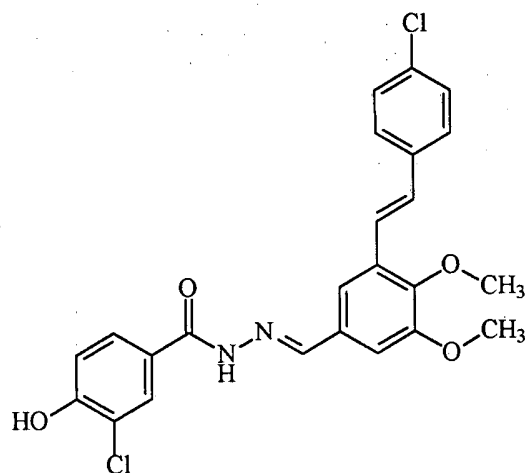
Příklad 622

{3,4-dimethoxy-5-[2-(toluen-4-sulfonyl)vinyl]benzyliden}-hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



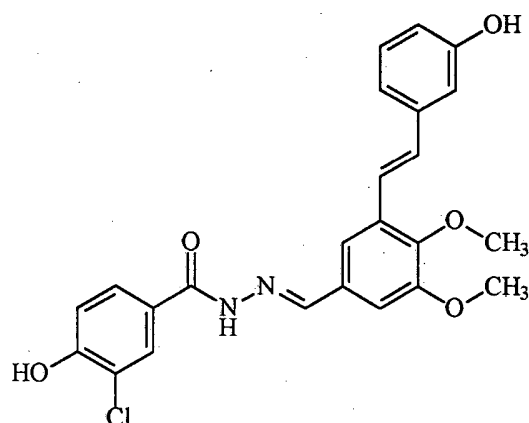
Příklad 623

{3-[2-(4-chlorfenyl)vinyl]-4,5-dimethoxybenzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



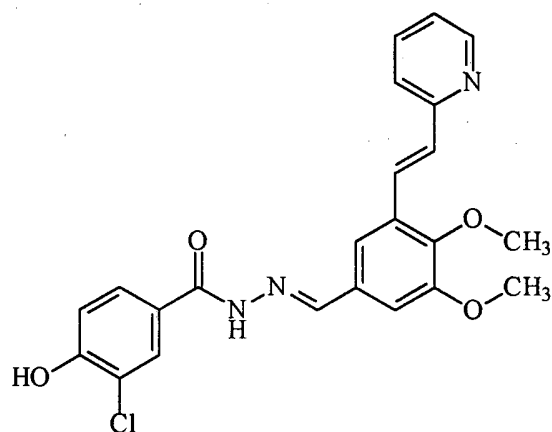
Příklad 624

{3-[2-(3-hydroxyfenyl)vi-
nyl]-4,5-dimethoxybenzyliden}-
hydrazid 3-chlor-4-hydroxyben-
zoové kyseliny



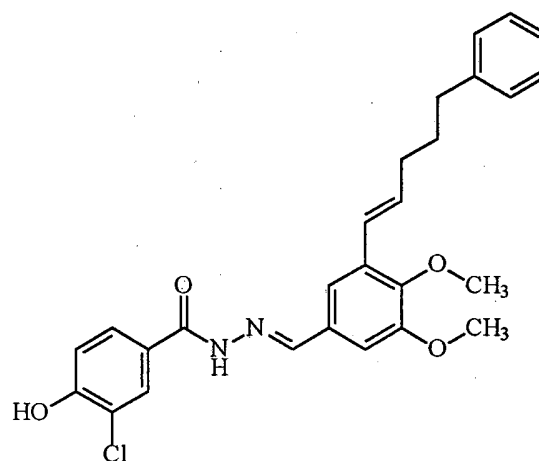
Příklad 626

[3,4-dimethoxy-5-(2-(2-pyri-
dyl)vinyl)benzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



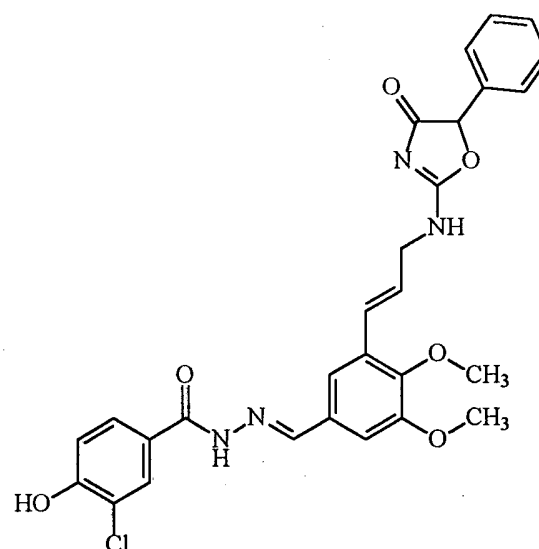
Příklad 625

[3,4-dimethoxy-5-(5-fenyl-1-
-pentenyl)benzyliden]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



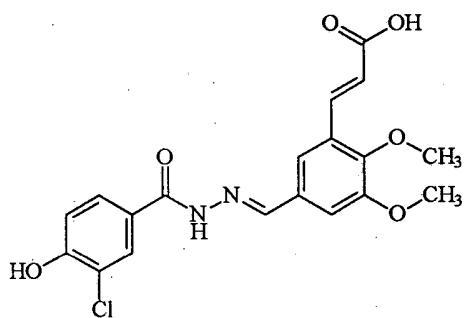
Příklad 627

{3,4-dimethoxy-5-[3-(4-oxo-
-5-fenyl-4,5-dihydro-2-oxazo-
lylamino)-1-propenyl]benzyliden}
hydrazid 3-chlor-4-hydro-
xybenzoové kyseliny



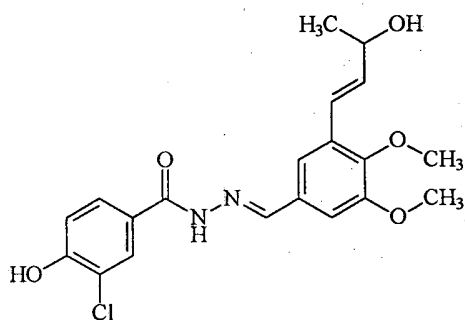
Příklad 628

3-{5-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2,3-dimethoxyfenyl}akrylová kyselina



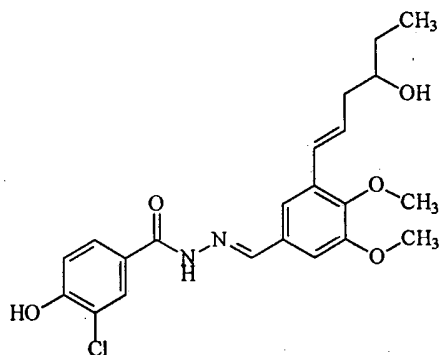
Příklad 630

[3-(3-hydroxy-1-butenyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



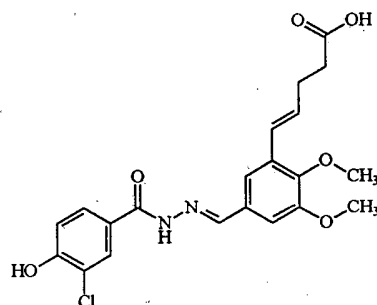
Příklad 632

[3-(4-hydroxy-1-hexenyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



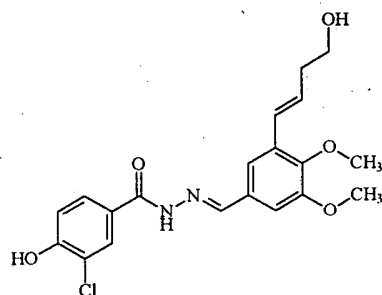
Příklad 629

5-{[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2,3-dimethoxyfenyl}-4-pentenová kyselina



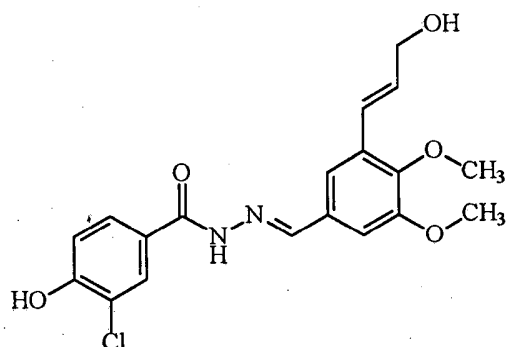
Příklad 631

[3-(4-hydroxy-1-butenyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



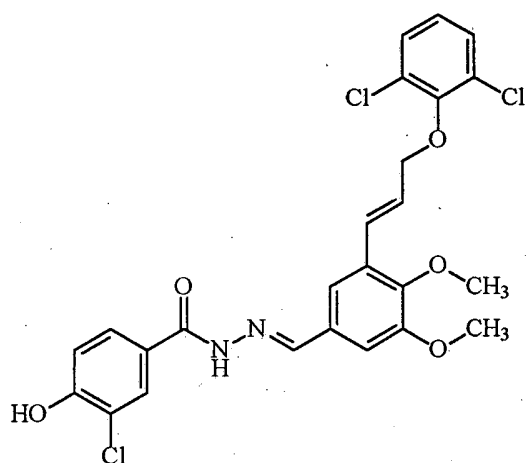
Příklad 633

[3-(3-hydroxy-1-propenyl)-4,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



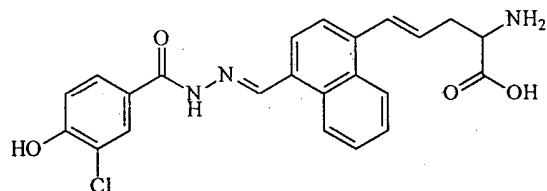
Příklad 634

{3-[3-(2,6-dichlorfenoxy)-1-propenyl]}-4,5-dimethoxybenzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



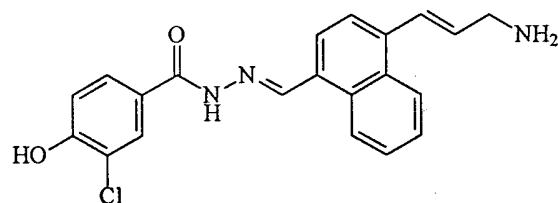
Příklad 636

2-amino-5-{4-[(3-chlor-5-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]}-1-naftyl}-4-pentenová kyselina



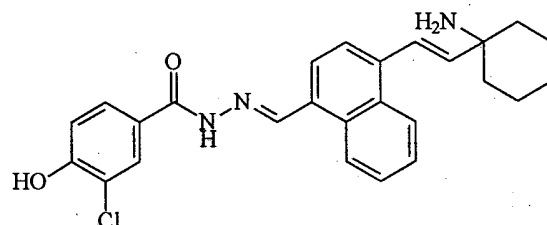
Příklad 638

[4-(3-amino-1-propenyl)-1-naftylmetylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



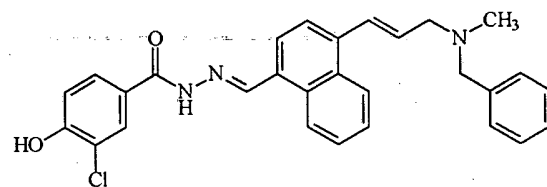
Příklad 635

{4-[2-(1-aminocyklohexyl)vinyl]-1-naftylmetylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



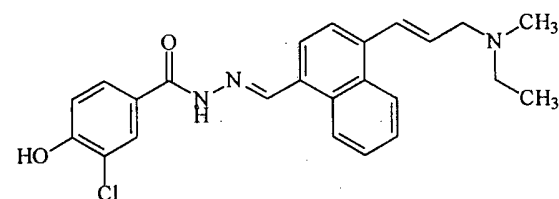
Příklad 637

{4-[3-(benzylmethylamino)-propenyl]-1-naftylmetylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



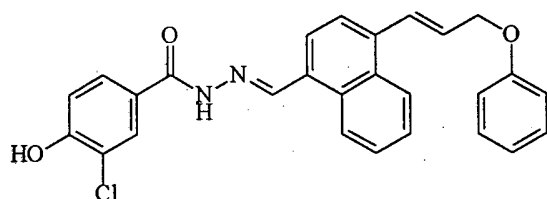
Příklad 639

[4-(3-diethylamino-1-propenyl)-1-naftylmetylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



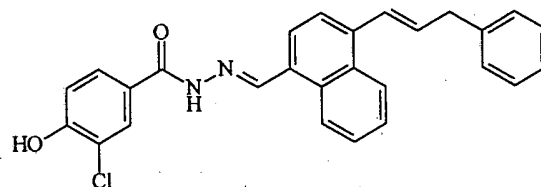
Příklad 640

[4-(3-fenoxy-1-propenyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



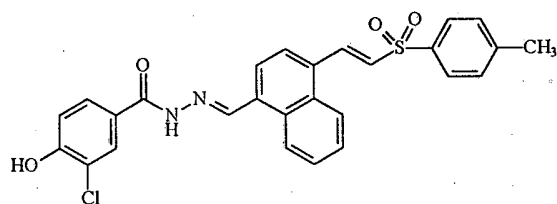
Příklad 641

[4-(3-fenyl-1-propenyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



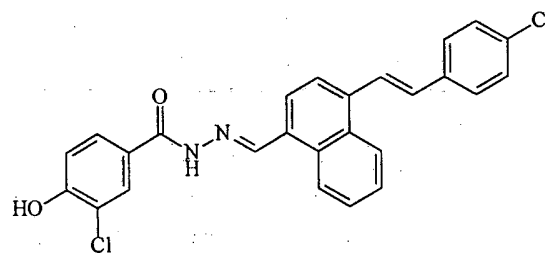
Příklad 642

{4-[2-(toluen-4-sulfonyl)vi-
nyl]-1-naftylmethylen}hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



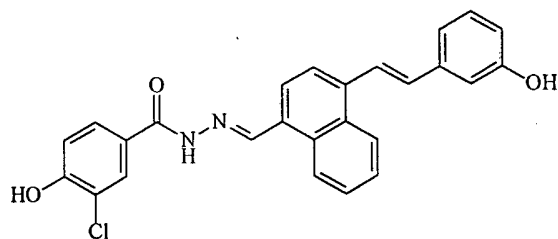
Příklad 643

{4-[2-(4-chlorfenyl)vinyl]-
1-naftylmethylen}hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



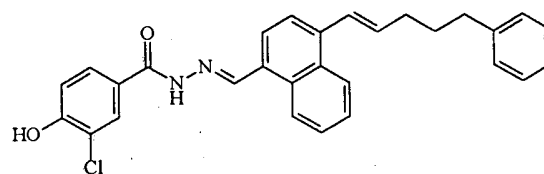
Příklad 644

{4-[2-(3-hydroxyfenyl)vi-
nyl]-1-naftylmethylen}hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



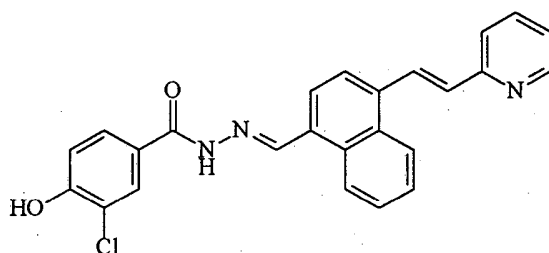
Příklad 645

[4-(5-fenyl-1-pentenyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



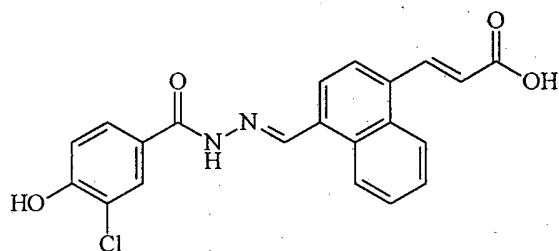
Příklad 646

[4-(2-(2-pyridyl)vinyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



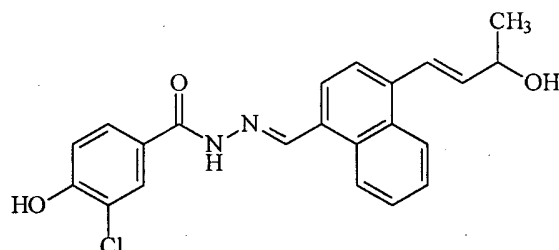
Příklad 648

3-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftyl}akrylová kyselina



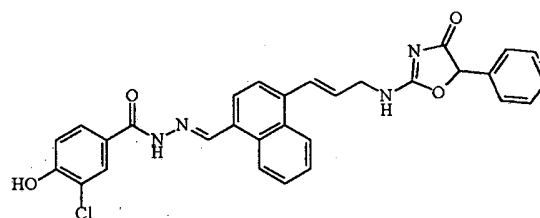
Příklad 650

[4-(3-hydroxy-1-butenyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



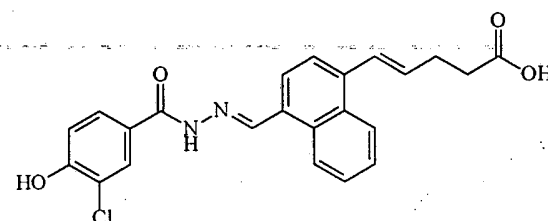
Příklad 647

{4-[3-(4-oxo-5-fenyl-4,5-dihydro-(2-oxazolylamino)-1-propenyl)-1-naftylmethylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



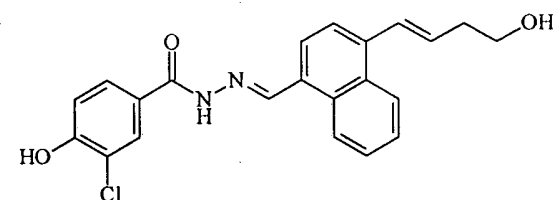
Příklad 649

5-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftyl}-4-pentenová kyselina



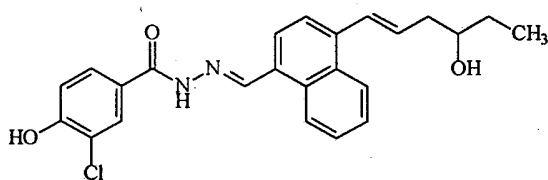
Příklad 651

[4-(4-hydroxy-1-butenyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



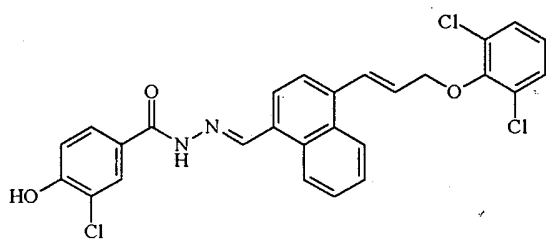
Příklad 652

[4-(4-hydroxy-1-hexenyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



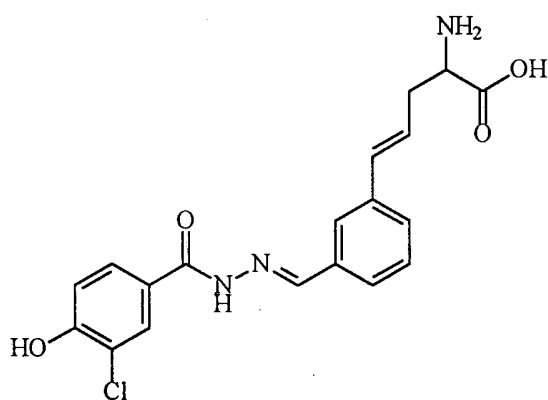
Příklad 654

[4-(4-hydroxy-1-hexenyl)-1-naftylmethylen]hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



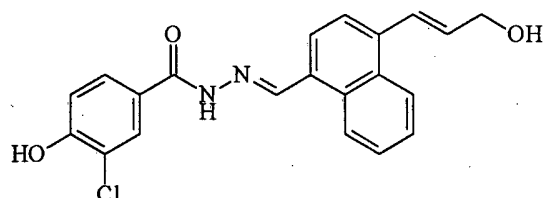
Příklad 656

2-amino-5-{3-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-fenyl}-4-pentenová kyselina



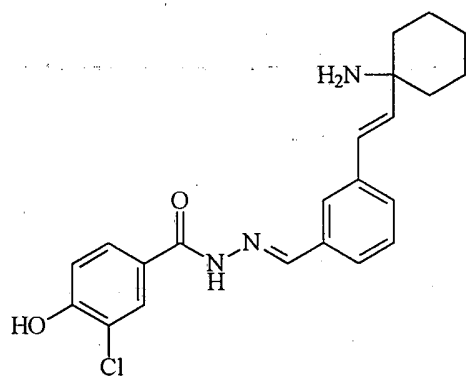
Příklad 653

{4-[3-(2,6-dichlorfenoxy)-1-propenyl]-1-naftylmethylen}-
hydrazid 3-chlor-4-hydroxyben-
zoové kyseliny



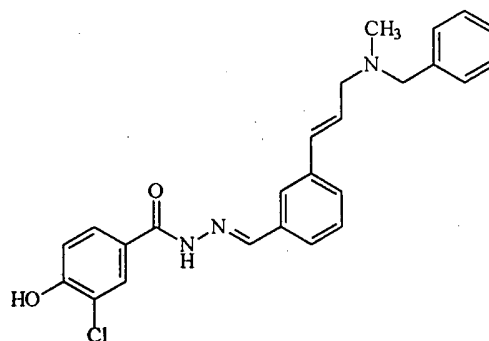
Příklad 655

{3-[2-(1-aminocyklohexyl)vi-
nyl]benzyliden}hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



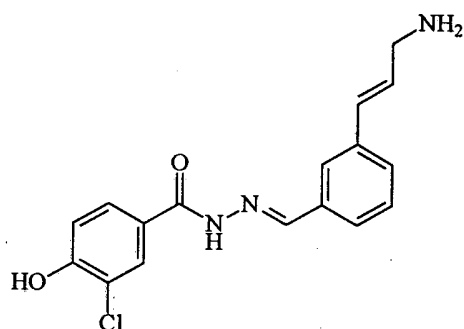
Příklad 657

{3-[3-(benzylmethylamino)-1-propenyl]benzyliden}hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



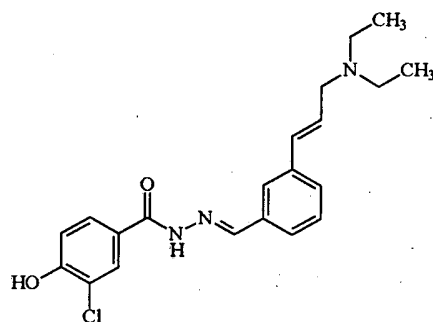
Příklad 658

[3-(3-amino-1-propenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



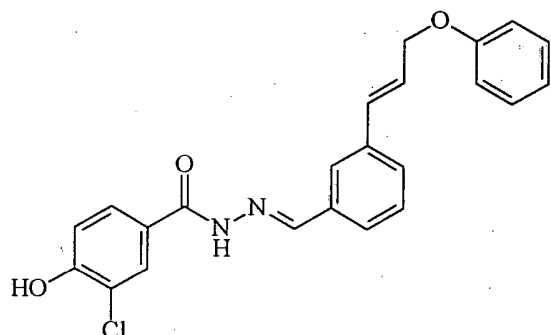
Příklad 659

[3-(3-diethylamino-1-propenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



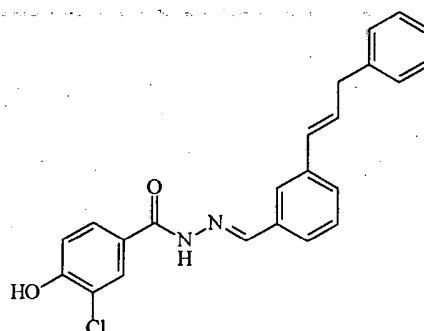
Příklad 660

[3-(3-fenoxy-1-propenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



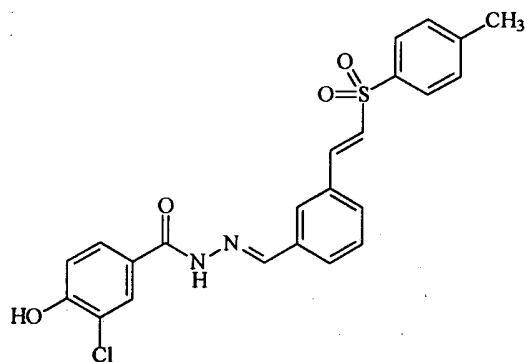
Příklad 661

[3-(3-fenyl-1-propenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



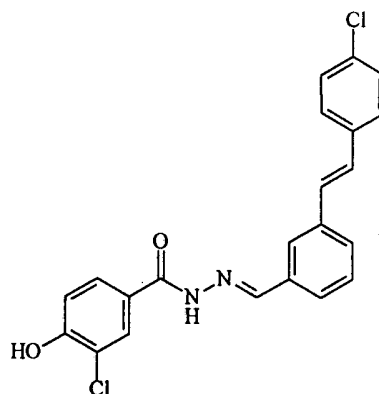
Příklad 662

{3-[2-(toluen-4-sulfonyl)vinyl]benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



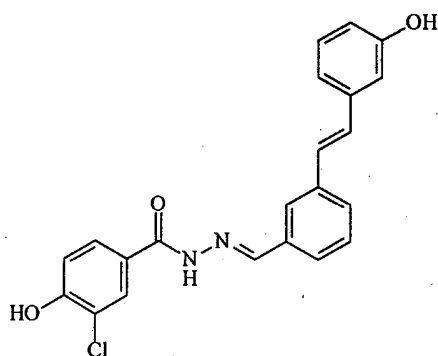
Příklad 663

{3-[2-(4-chlorfenyl)vinyl]benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



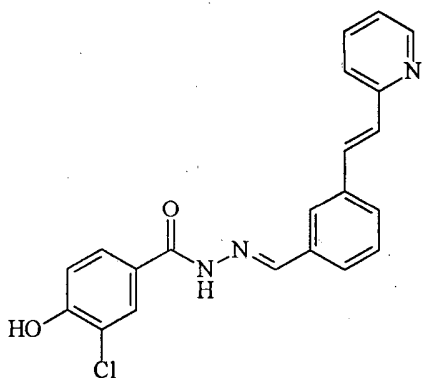
Příklad 664

{3-[2-(3-hydroxyfenyl)vinyl]benzyliden}hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



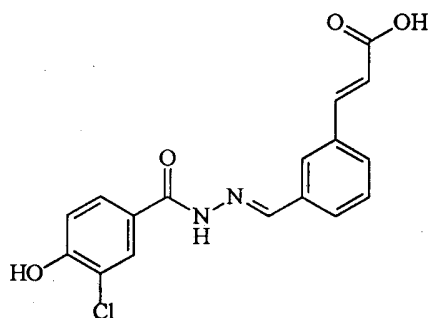
Příklad 666

{3-[2-(2-pyridyl)vinyl]benzyliden}hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



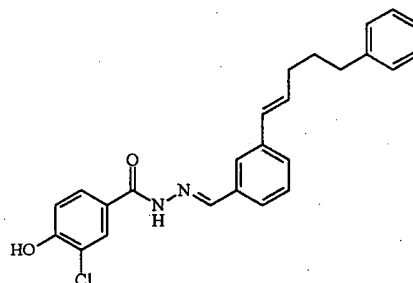
Příklad 668

{3-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]fenyl}-akrylová kyselina



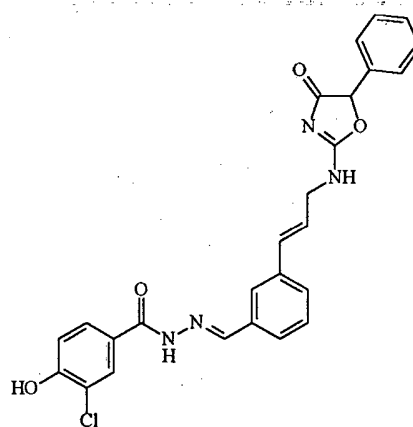
Příklad 665

{3-(5-fenyl-1-pentenyl)benzyliden}hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



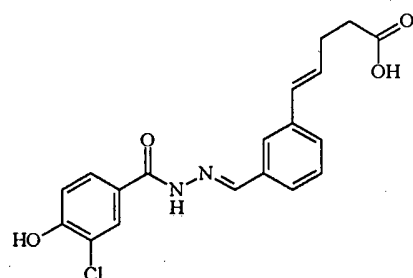
Příklad 667

{3-[3-(4-oxo-5-fenyl-4,5-dihydro(2-oxazolylamino))-1-propenyl]benzyliden}hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



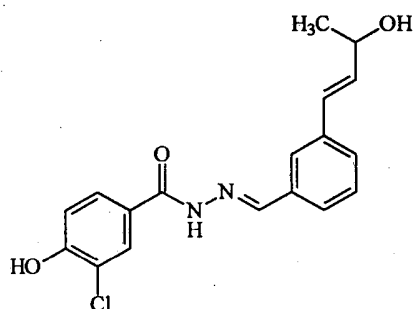
Příklad 669

5-{3-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]fenyl}-4-pentenová kyselina



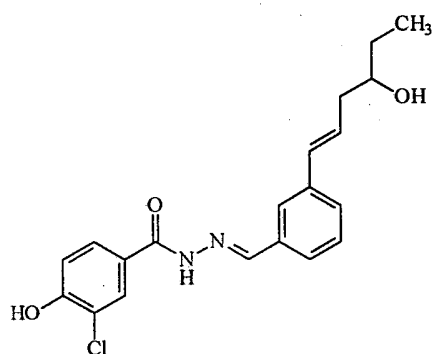
Příklad 670

[3-(3-hydroxy-1-butenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



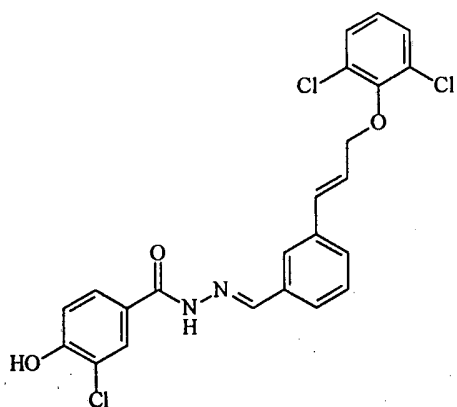
Příklad 672

[3-(4-hydroxy-1-hexenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



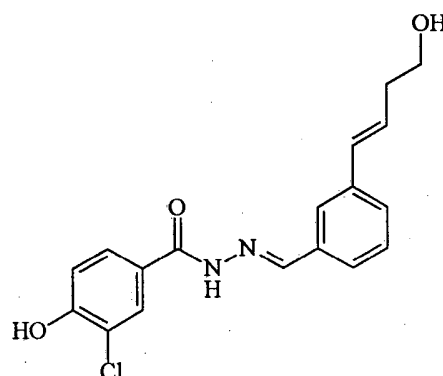
Příklad 674

{3-[3-(2,6-dichlorfenoxy)-1-propenyl]benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



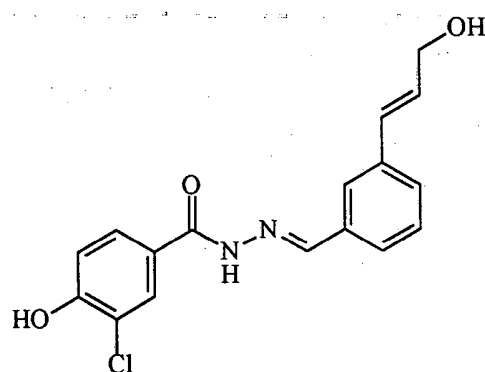
Příklad 671

[3-(4-hydroxy-1-butenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



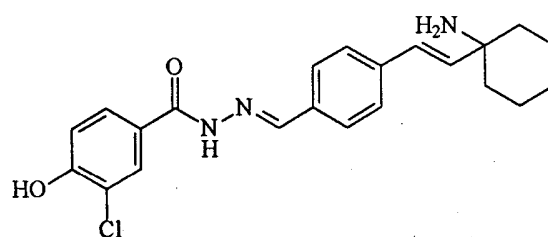
Příklad 673

[3-(3-hydroxy-1-propenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



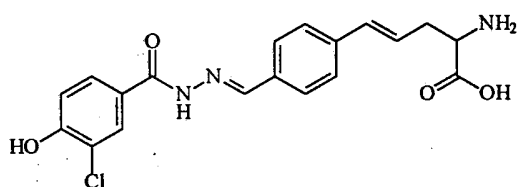
Příklad 675

{4-[2-(1-aminocyklohexyl)vinyl]benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



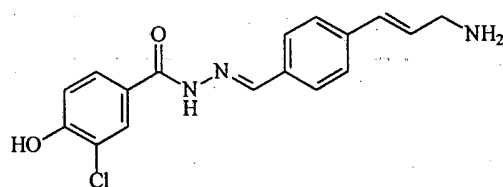
Příklad 676

2-amino-5-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomet-
hyl]fenyl}-4-pentenová kyselina



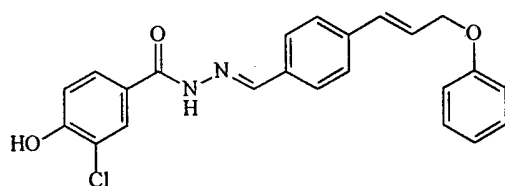
Příklad 678

[4-(3-amino-1-propenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



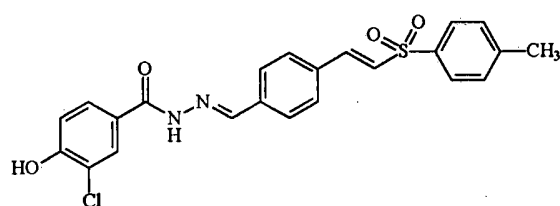
Příklad 680

[4-(3-fenoxy-1-propenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



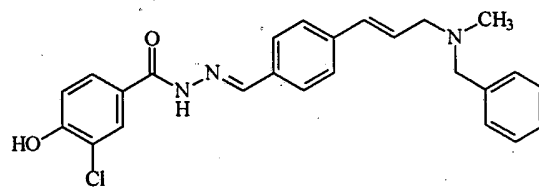
Příklad 682

{4-[2-(toluen-4-sufonyl)vinyl]benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



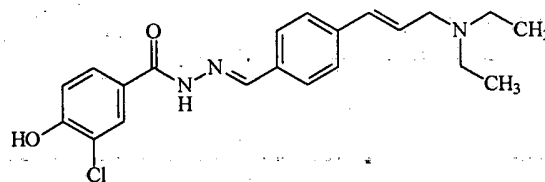
Příklad 677

{4-[3-(benzylmethylamino)-1-propenyl]benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



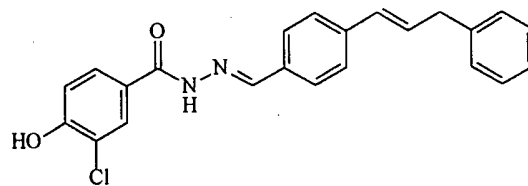
Příklad 679

[4-(3-diethylaminopropenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



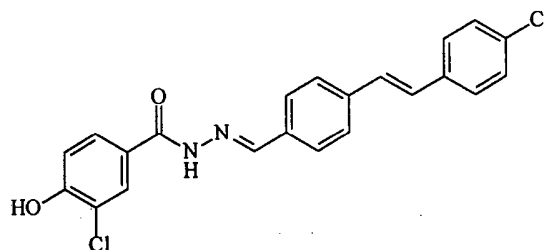
Příklad 681

[4-(3-fenyl-1-propenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



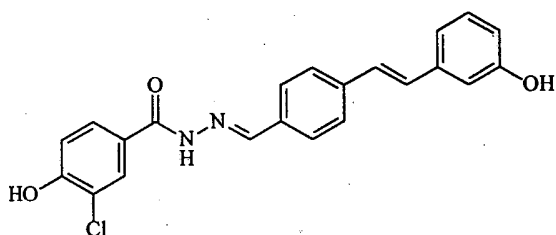
Příklad 683

{4-[2-(4-chlorfenyl)vinyl]benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



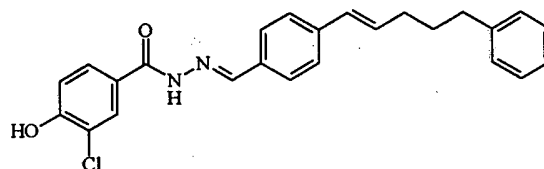
Příklad 684

{4-[2-(3-hydroxyfenyl)vinyl]benzyliden}hydrazid
3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



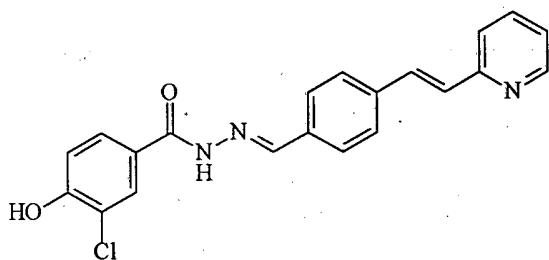
Příklad 685

{4-(5-fenyl-1-pentenyl)benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



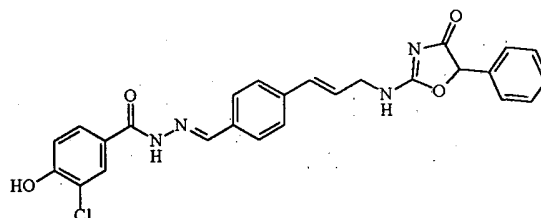
Příklad 686

{4-[2-(2-pyridyl)vinyl]benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



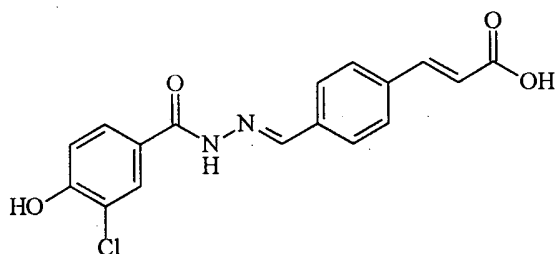
Příklad 687

{4-[3-(4-oxo-5-fenyl-4,5-dihydro(2-oxazolylamino))-1-propenyl]benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



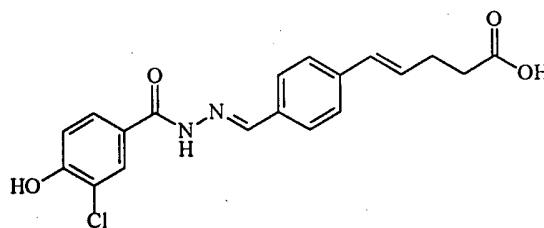
Příklad 688

{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]fenyl}-akrylová kyselina



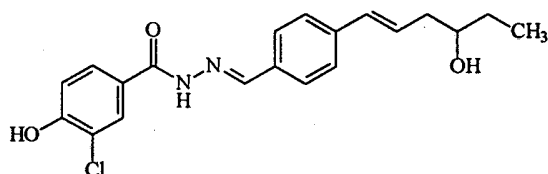
Příklad 689

5-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]fenyl}-4-pentenová kyselina



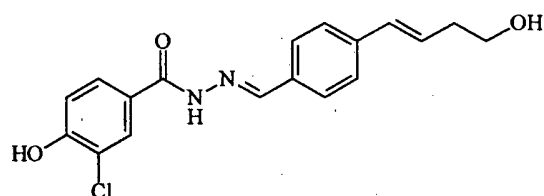
Příklad 690

[4-(4-hydroxy-1-hexenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



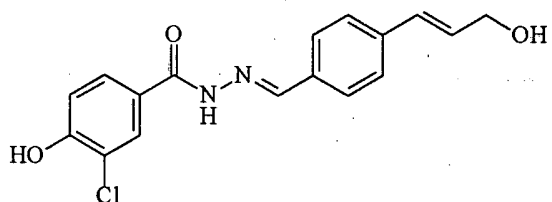
Příklad 691

[4-(4-hydroxy-1-butenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



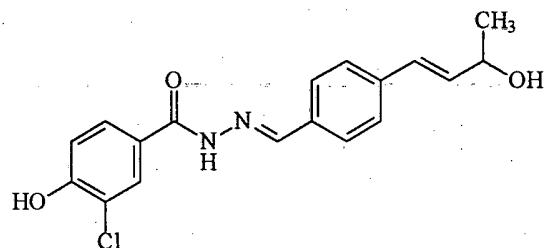
Příklad 692

[4-(3-hydroxy-1-propenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



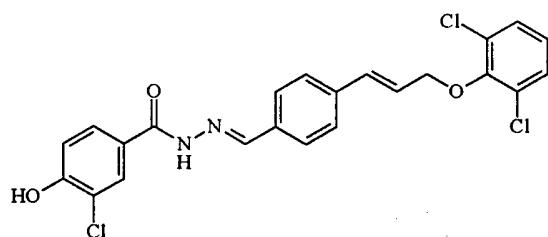
Příklad 693

[4-(3-hydroxy-1-butenyl)benzyliden]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Příklad 694

{4-[3-(2,6-dichlorfenoxy)-1-propenyl]benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Obecný postup pro příklady 695 až 701

Sloučeniny byly připraveny jako jedinečné entity podle následující rovnice:

Pryskyřice-[Stavební blok 1]->

Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]->

Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]

a byly najednou odchráněny a odštěpeny z pryskyřice pomocí 50% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu, vyjádřeno v procentech hmotnostních, čímž byly získány požadované sloučeniny jako jednotlivé entity obecného vzorce (XVIII):

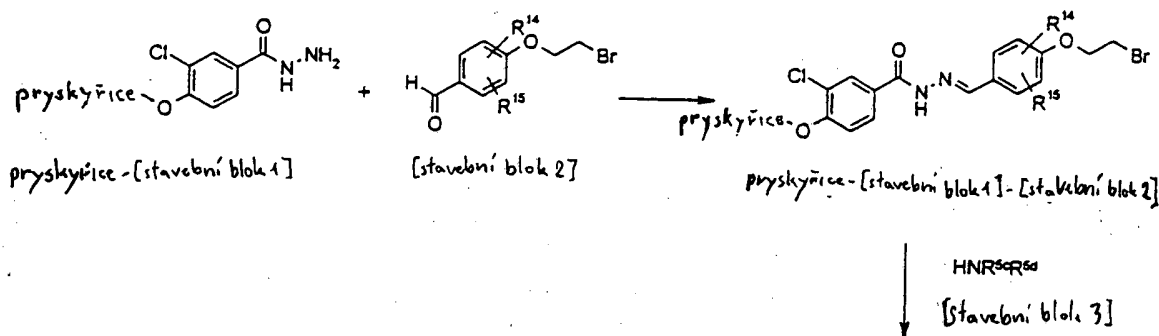
Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]
(XVIII)

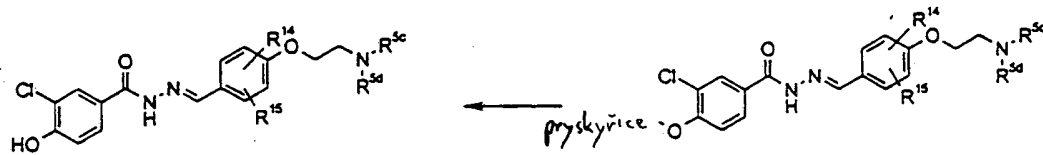
Následující sloučeniny byly připraveny jako jedinečné entity paralelní syntézou na pevném nosiči. Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1] byla provedena ručně, zatímco připojení [Stavebního bloku 2] a [Stavebního bloku 3] a odštěpení z pryskyřice bylo provedeno na přístroji Advanced ChemTech Model 384 HTS.

Výchozí pryskyřice, Pryskyřice-[Stavební blok 1], byly všechny připraveny postupem, který již byl popsán.

Jako pryskyřice byla použita polystyrenová pryskyřice s Wangovým raménkem a substituční kapacitou 0,9 mmolu na gram.

Všechny sloučeniny jsou založeny na připojení [Stavebního bloku 2] a [Stavebního bloku 3] ke zbytku Pryskyřice-[Stavební blok 1] plně kombinatorickým způsobem pomocí nukleofilní substituční reakce podle následujícího reakčního schématu:

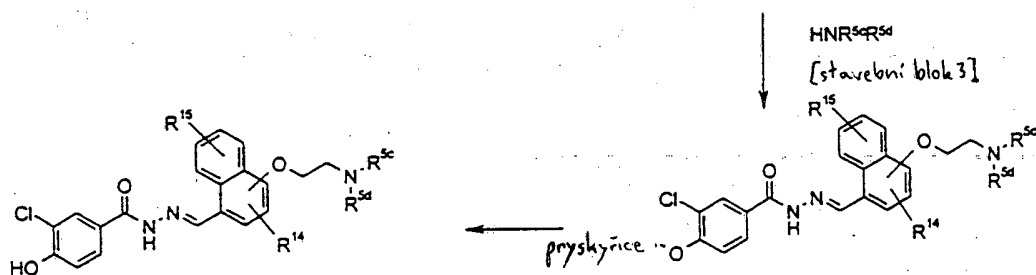
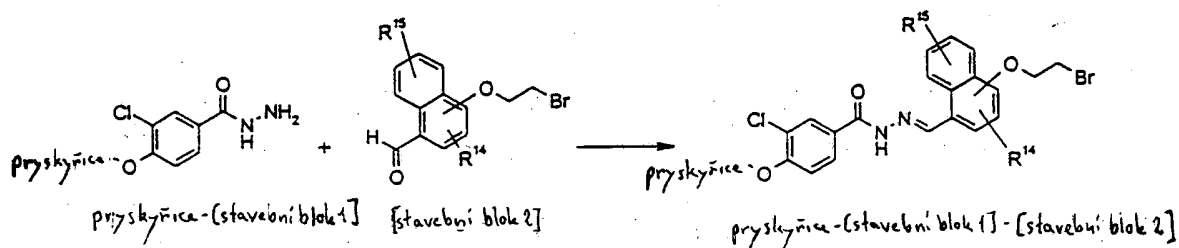




[stavební blok 1] - [stavební blok 2] - [stavební blok 3]

pryskyřice - [stavební blok 1] - [stavební blok 2] - [stavební blok 3]

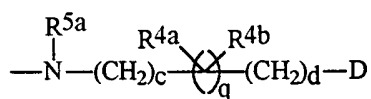
a



[stavební blok 1] - [stavební blok 2] - [stavební blok 3]

pryskyřice - [stavební blok 1] - [stavební blok 2] - [stavební blok 3]

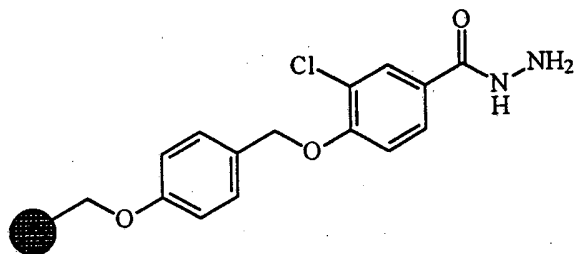
kde R^{14} a R^{15} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a $-NR^{5c}R^{5d}$ je



kde R^{5a} , R^{4a} , R^{4b} , c , q , d a D odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) nebo

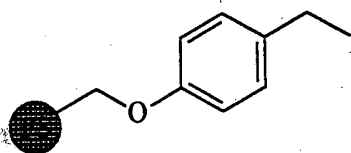
$-D'$ kde $-D'$ odpovídá definici podskupiny $-D$, která obsahuje primární nebo sekundární amin, který může reagovat jako nukleofil.

Byly použity následující pryskyřice, označované v předkládaném vynálezu jako Pryskyřice-[Stavební blok 1].



kde PS je polystyren. V následujícím textu je "pryskyřice" polystyrenová pryskyřice s Wangovým raménkem

kde

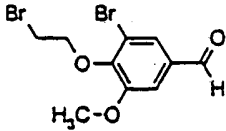
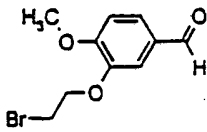
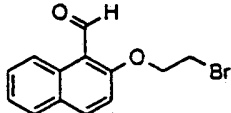
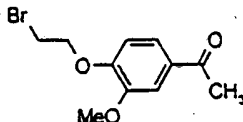


= Pryskyřice

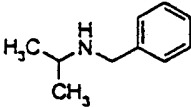
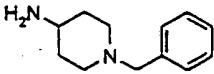
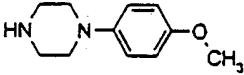
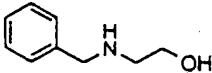
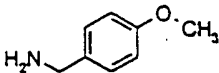
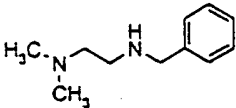
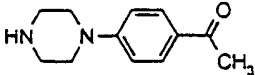
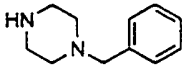
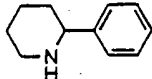
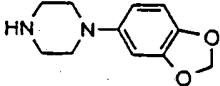
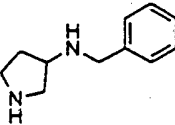
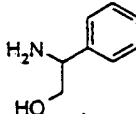
Byly použity následující stavební bloky.

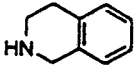
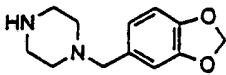
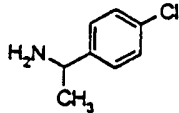
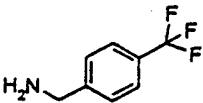
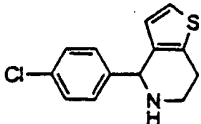
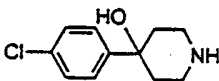
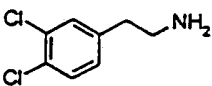
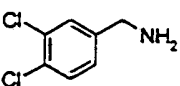
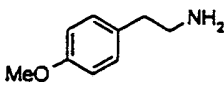
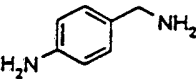
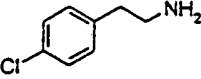
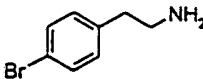
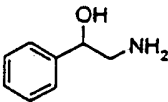
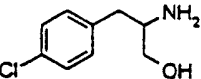
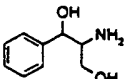
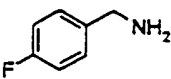
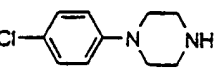
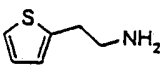
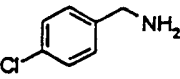
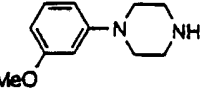
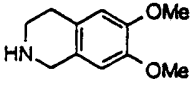
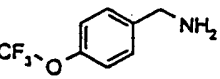
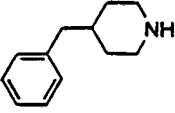
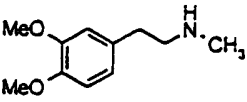
[Stavební blok 2]

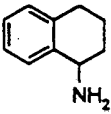
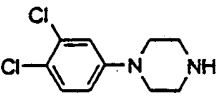
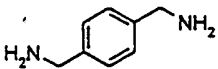
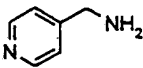
4-(2-brom ethoxy)-2-methoxybenzaldehyd	4-(2-brom ethoxy)-3-methoxybenzaldehyd
4-(2-brom ethoxy)-3-chlor -5-methoxybenzaldehyd	4-(2-brom ethoxy)-1-naft aldehyd
4-(2-brom ethoxy)-3,5-dimethylbenzaldehyd	4-(2-brom ethoxy)-3,5-dibrom benzaldehyd
4-(2-brom ethoxy)-3-methoxy-5-fenylbenzaldehyd	4-(2-brom ethoxy)-3,5-dimethoxybenzaldehyd

4-(2-brom ethoxy)-3-bromo-5-methoxybenzaldehyd 	3-(2-brom ethoxy)-4-methoxybenzaldehyd 
2-(2-brom ethoxy)-1-naphthaldehyd 	4-(2-brom ethoxy)-3-methoxyacetophenon 

[Stavební blok 3]

N-isopropylbenzylamin 	4-amino-1-benzylpiperidin 	1-(4-methoxy phenyl)-piperazin 
N-benzyl-ethanolamin 	4-methoxybenzylamin 	N'-benzyl-N,N-dimethylethylen diamin 
1-(4-acetyl phenyl)-piperazin 	1-benzylpiperazin 	2-phenylpiperidin 
1-(3,4-methylen dioxy phenyl)-piperazin 	3-benzylaminopyrrolidin 	2-amino-2-phenylethanol 

1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 	1-(3,4-methylen dioxybenzyl)-piperazin 	4-chlor- α -methylbenzylamin 
4-(trifluor methyl)-benzylamin 	4-(4-chlor ϕ enyl)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[3,2-c]pyridin 	4-(4-chlor ϕ enyl)-4-hydroxypiperidin 
3,4-dichlor ϕ enethylamin 	3,4-dichlor benzylamin 	4-methoxy ϕ enethylamin 
4-aminobenzylamin 	4-chlor ϕ enethylamin 	4-brom ϕ enethylamin 
2-amino-1- ϕ enylethanol 	2-amino-3-(4-chlor ϕ enyl)-1-propanol 	2-amino-1- ϕ enyl-1,3-propan diol 
4-fluor benzylamin 	1-(4-chlor ϕ enyl)-piperazin 	2-(2-thienyl)ethylamin 
4-chlor benzylamin 	1-(3-methoxy ϕ enyl)-piperazin 	6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin 
4-trifluor methoxybenzyl-amin 	4-benzylpiperidin 	2-(3,4-dimethoxy ϕ enyl)-N-methylethylamin 

1,2,3,4-tetrahydro-1-naftylamin 	1-(3,4-dichlorofenyl)-piperazin 	1,4-bis(aminomethyl)-benzen 
4-(aminomethyl)pyridin 		

Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1]

Tato pryskyřice byla připravena způsobem, který již byl popsán.

Příprava [Stavebního bloku 2]

Příprava 4-(2-bromethoxy)-2-methoxybenzaldehydu

1,2-dibromethan (57 ml, 0,66 molu) byl přidán do směsi 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehydu (10 g, 66 mmolů) a uhličitanu draselného (45 g, 0,33 molu) v DMF (130 ml) a vzniklá reakční směs byla prudce míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla tato směs nalita do vody (0,8 l) a extrahována ethylacetátem (3 x 300 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (400 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 17,4 g (výtěžek 99 % molárních) 4-(2-bromethoxy)-2-methoxybenzaldehydu o teplotě tání 78 °C až 79 °C.

Příprava 4-(2-bromethoxy)-3-methoxybenzaldehydu

1,2-dibromethan (57 ml, 0,66 molu) byl přidán do směsi 4-hydroxy-3-methoxybenzaldehydu (10 g, 66 mmolů) a uhličitanu draselného (45 g, 0,33 molu) v DMF (130 ml) a vzniklá reakční směs byla prudce míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla tato směs nalita do vody (1,2 l) a extrahována ethylacetátem (500 + 4 x 300 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (500 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 16,3 g (výtěžek 95 % molárních)

4-(2-bromethoxy)-2-methoxybenzaldehydu o teplotě tání 61 °C až 64 °C.

Příprava 4-(2-bromethoxy)-3-chlor-5-methoxybenzaldehydu

1,2-dibromethan (46 ml, 0,54 molu) byl přidán do směsi 3-chlor-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehydu (10 g, 54 mmolů) a uhličitanu draselného (37 g, 0,27 molu) v DMF (180 ml) a vzniklá reakční směs byla prudce míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla tato směs nalita do vody (100 ml) a extrahována ethylacetátem (2 x 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (150 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 9,33 g (výtěžek 59 % molárních) 4-(2-bromethoxy)-3-chlor-5-methoxybenzaldehydu o teplotě tání 52 °C až 54 °C.

Příprava 4-(2-bromethoxy)-3,5-dimethylbenzaldehydu

1,2-dibromethan (26 ml, 0,3 molu) byl přidán do směsi 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzaldehydu (4,57 g, 30 mmolů) a uhličitanu draselného (21 g, 150 mmolů) v DMF (90 ml) a vzniklá reakční směs byla prudce míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla tato směs nalita do vody (0,3 l) a extrahována ethylacetátem (2 x 200 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (300 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 8,2 g (výtěžek 95 % molárních) 4-(2-bromethoxy)-3,5-dimethylbenzaldehydu ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2,33 (6H,s), 3,83 (2H,t), 4,18 (2H,t), 7,60 (2H,s), 9,88 (1H,s).

Příprava 4-(2-bromethoxy)-3,5-dibrombenzaldehydu

1,2-dibromethan (62 ml, 0,72 molu) byl přidán do směsi 3,5-dibrom-4-hydroxybenzaldehydu (10 g, 36 mmolů) a uhličitanu draselného (25 g, 180 mmolů) v DMF (100 ml) a vzniklá reakční směs byla prudce míchána po dobu 16 hodin při teplotě 70 °C. Pak byla tato směs ponechána vychladnout a byla nalita do vody

(300 ml) a extrahována ethylacetátem (400 ml). K vodné vrstvě byla přidána další voda (200 ml) a vzniklá směs byla extrahována ethylacetátem (150 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (3 x 150 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn ve vřoucím ethanolu (60 ml) (čistota 95 % objemových). Do roztoku byla přidána voda (15 ml) a po ochlazení, filtraci, promytí 60% ethanollem, vyjádřeno v procentech objemových, a vysušení bylo ve dvou podíle izolováno 10,7 g (výtěžek 77 % molárních) 4-(2-bromethoxy)-3,5-dibrombenzaldehydu o teplotě tání 84 °C až 85 °C.

Příprava 4-(2-bromethoxy)-3-methoxy-5-fenylbenzaldehyd

Směs 4-hydroxy-3-jod-5-methoxybenzaldehydu (20 g, 72 mmolů), ethylenglykolu (8,0 ml, 144 mmolů) a chlortrimethylsilanu (36,5 ml, 0,29 molu) v dichlormethanu (300 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Směs byla ochlazená na laboratorní teplotu a promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 x 200 ml). Spojené vodné fáze byly extrahovány dichlormethanem (3 x 150 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (200 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 22,1 g (výtěžek 95 % molárních) 4-[1,3]dioxolan-2-yl-2-jod-6-methoxyfenol o teplotě tání 120 °C až 121 °C.

Pod atmosférou N_2 byl do směsi získaného dioxolanu (10 g, 31 mmolů), benzenboronové kyseliny (4,5 g, 37 mmolů), toluenu (67 ml), 2 M vodného uhličitanu sodného (33 ml) a methanolu přidán tetrakis-trifenylfosfinpalladium(0). Výsledná reakční směs byla pod atmosférou N_2 zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Po ochlazení byla směs zředěna vodou (150 ml) a promyta heptanem (400 ml). Vodná vrstva byla okyselena 3 M kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem (3 x 300 ml). Spojené organické vrstvy byly vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl

čištění kolonovou chromatografií na silikagelu (800 ml) mobilní fází ethylacetátem s heptanem (1 : 2), čímž bylo získáno 5,49 g (výtěžek 77 % molárních) 4-hydroxy-3-methoxy-5-fenylbenzaldehydu o teplotě tání 107 °C až 108 °C.

1,2-dibromethan (41 ml, 0,48 molu) byl přidán do směsi 4-hydroxy-3-methoxy-5-fenylbenzaldehydu (5,49 g, 24 mmolů) a uhličitanu draselného (17 g, 123 mmolů) v DMF (80 ml) a vzniklá reakční směs byla prudce míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla tato směs nalita do vody (1 l) a extrahována ethylacetátem (3 x 300 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (200 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 8,1 g (výtěžek 100 % molárních) 4-(2-bromethoxy)-3-methoxy-5-fenylbenzaldehydu ve formě oleje.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 3,50 (2H,t), 3,96 (3H,s), 4,19 (2H,t), 7,4 až 7,6 (11H,m).

Příprava 4-(2-bromethoxy)-1-naftaldehydu

1,2-dibromethan (30 ml, 0,35 molu) byl přidán do směsi 4-hydroxy-1-naftaldehydu (6 g, 35 mmolů) a uhličitanu draselného (24 g, 175 mmolů) v DMF (110 ml) a vzniklá reakční směs byla prudce míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla tato směs nalita do vody (0,5 l) a extrahována ethylacetátem (3 x 300 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (300 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu mobilní fází směsí ethylacetátem s heptanem (1 : 1), čímž bylo získáno 8,5 g (výtěžek 88 % molárních) 4-(2-bromethoxy)-1-naftaldehydu ve formě pevné látky o teplotě tání 83 °C až 84 °C.

Vypočteno pro $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_2$: C, 55,94%, H, 3,97 %.

Nalezeno: C, 56,10 %, H, 3,98 %, C, 56,30 %, H, 3,97 %.

Příprava 4-(2-bromethoxy)-3,5-dimethoxybenzaldehydu

1,2-dibromethan (47 ml, 0,55 molu) byl přidán do směsi 3,5-dimethoxy-4-hydroxybenzaldehydu (10 g, 55 mmolů) a uhličitanu draselného (38 g, 275 mmolů) v DMF (150 ml) a vzniklá reakční směs byla prudce míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla tato směs nalita do vody (0,5 l) a extrahována ethylacetátem (3 x 300 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (500 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 3,44 g (výtěžek 22 % molárních) 4-(2-bromethoxy)-3,5-dimethoxybenzaldehydu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,70 (2H,t), 3,88 (3H,s), 4,27 (2H,t), 7,27 (2H,s).

Příprava 3-(2-bromethoxy)-4-methoxybenzaldehydu

1,2-dibromethan (56 ml, 0,66 molu) byl přidán do směsi 3-hydroxy-4-methoxybenzaldehydu (10 g, 66 mmolů) a uhličitanu draselného (45 g, 328 mmolů) v DMF (170 ml) a vzniklá reakční směs byla prudce míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla tato směs nalita do vody (0,5 l) a extrahována ethylacetátem (3 x 200 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (500 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (800 ml) mobilní fází směsí ethylacetátem s heptanem (1 : 1), čímž bylo získáno 9,8 g (výtěžek 58 % molárních) 3-(2-bromethoxy)-4-methoxybenzaldehydu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,82 (2H,t), 3,90 (3H,s), 4,40 (2H,t), 7,22 (1H,d), 7,44 (1H,d), 7,59 (1H,dd).

Příprava 4-(2-bromethoxy)-3-brom-5-methoxybenzaldehydu

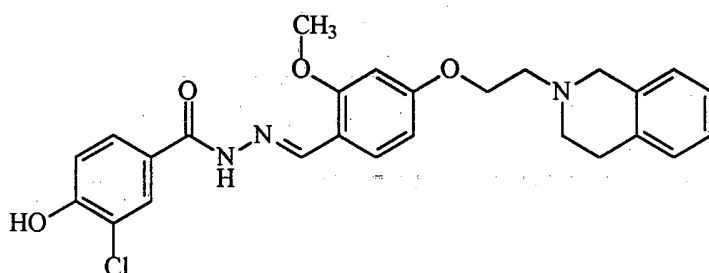
1,2-dibromethan (37 ml, 0,43 molu) byl přidán do směsi 5-bromvanilinu (10 g, 43 mmolů) a uhličitanu draselného (30 g, 216 mmolů) v DMF (150 ml) a vzniklá reakční směs byla prudce míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty a dalších

16 hodin za teploty 60 °C. Pak byla vychladlá směs nalita do vody (1 l) a extrahována ethylacetátem (3 x 250 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (300 ml), vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 13,7 g (výtěžek 94 % molárních) 4-(2-bromethoxy)-3-brom-5-methoxybenzaldehydu.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 3,79 (2H,t), 3,93 (3H,s), 4,40 (2H,t), 7,55 (1H,d), 7,79 (1H,d).

Příklad 695

Příprava 4-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)ethoxy]-2-methoxybenziliden}hydrazidu 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]) (3 g, 3 mmoly), byla nabobtnána v DMF (35 ml) po dobu 30 minut. Pak byl přidán 4-(2-bromethoxy)-2-methoxybenzaldehyd (2,33 g, 9 mmolů) a triethylorthoformiát (18 ml) a vzniklá směs byla protřepávána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pryskyřice byla opakovaně nabobtnána v DMF (35 ml, 4 krát), CH_2Cl_2 (35 ml, 6 krát) a N-methyl-2-pyrrolidonu (NMP) (35 ml, 2 krát) a přefiltrována. Pryskyřice byla nabobtnána v NMP (40 ml) a byl k ní přidán tetrahydroisochinolin (3,75 ml, 30 mmolů) a jodid draselný (1,0 g, 6 mmolů). Pryskyřice byla protřepávána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty a přefiltrována. Pak byla pryskyřice opakovaně nabobtnána v DMF (40 ml, 5 krát), CH_2Cl_2 (40 ml, 10 krát) a přefiltrována. Sloučenina byla odštěpena z pryskyřice protřepáváním s 50% roztokem kyseliny trifluoroctové v CH_2Cl_2 (40 ml), vyjádřeno v

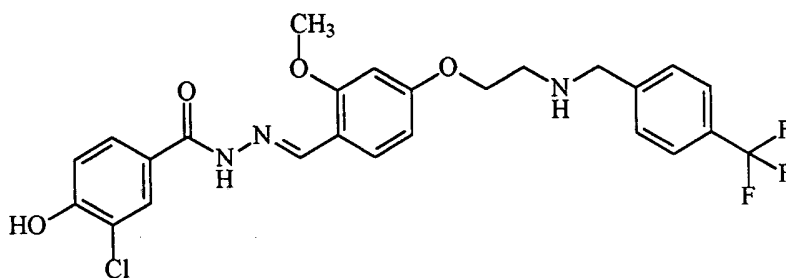
procentech hmotnostních, po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Pak byla směs přefiltrována a pryskyřice byla extrahována CH_2Cl_2 (40 ml, 2 krát). Spojené extrakty CH_2Cl_2 byly odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 (40 ml) a odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v methanolu (40 ml) a odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl rozdělen mezi ethylacetát (50 ml) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (50 ml) a spojené organické extrakty byly vysušeny MgSO_4 a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (200 ml) mobilní fází směsí CH_2Cl_2 s methanolem (9 : 1). Tak bylo získáno 280 mg sloučeniny uvedené v titulu.

HPLC-MS (Způsob A): $R_f = 8,44$ min; $m/z = 480$ ($M+1$).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 2,80$ (4H,m), $2,90$ (2H,t), $3,69$ (2H,s), $3,86$ (3H,s), $4,25$ (2H,t), $6,68$ (2H,m), $7,04$ (1H,d), $7,07$ až $7,14$ (5H,m), $7,75$ (1H,dd), $7,80$ (1H,brs), $7,96$ (1H,d), $8,58$ (1H,s), $11,6$ (1H,s).

Příklad 696

{2-methoxy-4-[2-(4-trifluormethylbenzylamino)ethoxy]benzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



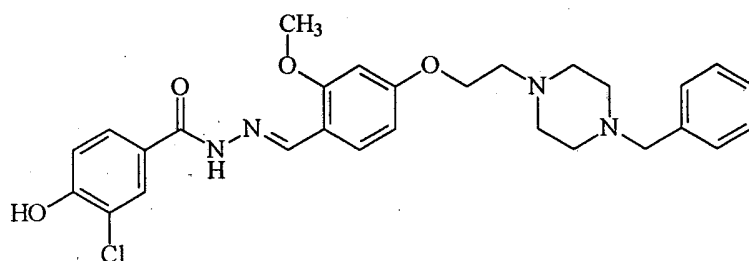
Tato sloučenina byla připravena stejným postupem jako sloučenina v předešlém příkladu z pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]) (2 g, 2 mmoly), 4-(2-bromethoxy)-2-methoxybenzaldehydu ([Stavební blok 2]) (0,73 g, 1,5 ekvivalentu) a 4-trifluormethylbenzylaminu ([Stavební blok 3]) (3,3 g, 10 ekvivalentů). Po odštěpení 50% kyselinou

trifluoroctovou, vyjádřeno v procentech hmotnostních, byl odparek (1 g) čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (20 g) mobilní fází směsí 25% vodný amoniak, vyjádřeno v procentech hmotnostních, ethanol a dichlormethan (1 : 9 : 115). Tak bylo získáno 130 mg sloučeniny uvedené v titulu.

HPLC-MS (Způsob A): $R_f = 9,4$ min; $m/z = 522$ (M+1).

Příklad 697

{4-[2-(4-benzylpiperazin-1-yl)ethoxy]-2-methoxybenzyliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Tato sloučenina byla připravena stejným postupem jako sloučenina v předešlém příkladu z pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]) (2 g, 2 mmoly), 4-(2-bromethoxy)-2-methoxybenzaldehydu ([Stavební blok 2]) (0,73 g, 1,5 ekvivalentu) a 1-benzylpiperazinu ([Stavební blok 3]) (3,3 g, 10 ekvivalentů). Po odštěpení 50% kyselinou trifluoroctovou, vyjádřeno v procentech hmotnostních, byl odparek (1,4 g) rozpuštěn ve 2-propanolu (50 ml) a odpařen na objem 20 ml. Směs byla ponechána stát po dobu 1 h při teplotě 5 °C a přefiltrována. Matečný louh byl odpařen za sníženého tlaku a odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (20 g) mobilní fází směsí methanolu a dichlormethanu (1 : 9). Tak bylo získáno 0,98 g sloučeniny uvedené v titulu.

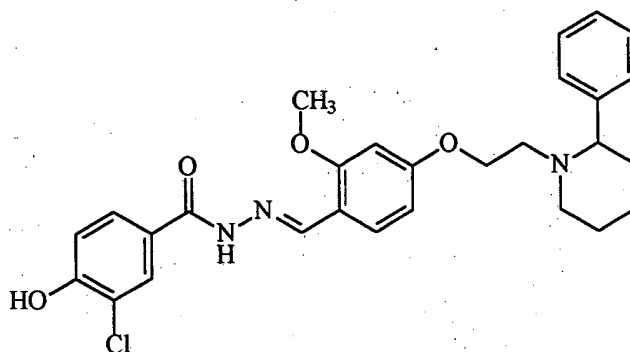
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta_{\text{H}} = 2,4$ (2H,brs), 2,55 (2H,brs), 2,62 (2H,brs), 3,50 (2H,brs), 3,85 (3H,s), 4,15 (2H,t), 6,62

(2H,m), 7,05 (1H,d), 7,30 (5H,m), 7,75 (2H,t), 7,97 (1H,s), 8,67 (1H,s), 11 (1H,brs), 11,5 (1H,s).

HPLC-MS (Způsob A): $R_f = 7,7$ min; $m/z = 523$ (M+1).

Příklad 698

{2-methoxy-4-[2-(2-fenylpiperidin-1-yl)ethoxy]benziliden}-
hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



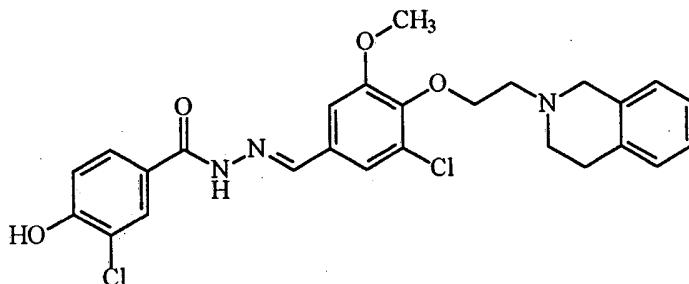
Tato sloučenina byla připravena stejným postupem jako sloučenina v předešlém příkladu z pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]) (2 g, 2 mmoly), 4-(2-bromethoxy)-2-methoxybenzaldehydu ([Stavební blok 2]) (0,73 g, 1,5 ekvivalentu) a 2-fenylpiperidinu ([Stavební blok 3]) (3,0 g, 10 ekvivalentů). Po odštěpení 50% kyselinou trifluoroctovou, vyjádřeno v procentech hmotnostních, byl odparek (1,0 g) čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (28 g) mobilní fází směsí methanolu a dichlormethanu (1 : 13). Tak bylo získáno 0,24 g sloučeniny uvedené v titulu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): $\delta_H = 1,4$ (2H,m), 1,65 (4H,m), 2,25 (2H,m), 2,75 (1H,m), 3,16 (1H,d), 3,25 (2H,d), 3,83 (3H,s), 4,0 (2H,m), 6,50 (1H,d), 6,54 (1H,s), 7,07 (1H,d), 7,23 (1H,t), 7,35 (4H,m), 7,73 (1H,d), 7,77 (1H,dd), 7,96 (1H,d), 8,65 (1H,s), 10,9 (1H,s), 11,6 (1H,s).

HPLC-MS (Způsob A): $R_f = 9,1$ min; $m/z = 508$ (M+1).

Příklad 699

{3-chlor-4-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)ethoxy]-
-5-methoxybenziliden}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové
kyseliny



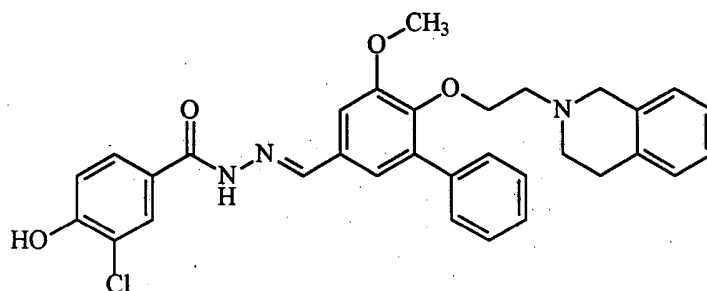
Tato sloučenina byla připravena stejným postupem jako sloučenina v předešlém příkladu z pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]) (2 g, 2 mmoly), 4-(2-bromethoxy)-3-chlor-5-methoxybenzaldehydu ([Stavební blok 2]) (0,81 g, 1,5 ekvivalentu) a 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu ([Stavební blok 3]) (2,5 g, 10 ekvivalentů). Po odštěpení 50% kyselinou trifluoroctovou, vyjádřeno v procentech hmotnostních, byl odparek (1,0 g) rozpuštěn ve směsi 25% amoniaku, vyjádřeno v procentech hmotnostních, methanolu a dichlormethanu (1 : 9 : 90) a čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (25 g) mobilní fází směsí methanolu a dichlormethanu (1 : 12). Tak bylo získáno 0,11 g sloučeniny uvedené v titulu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): δ_{H} = 1,9 (1H,q), 2,18 (1H,t), 2,90 (2H,t), 3,70 (2H,s), 3,90 (3H,s), 4,19 (2H,t), 7,05 (5H,m), 7,37 (2H,s), 7,78 (1H,d), 7,95 (1H,s), 8,33 (1H,s), 11 (1H,brs), 11,8 (1H,s).

HPLC-MS (Způsob A): R_{f} = 9,0 min; m/z = 514 (M+1).

Příklad 700

{6-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)ethoxy]-5-methoxy-bifenyl-3-ylmetylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



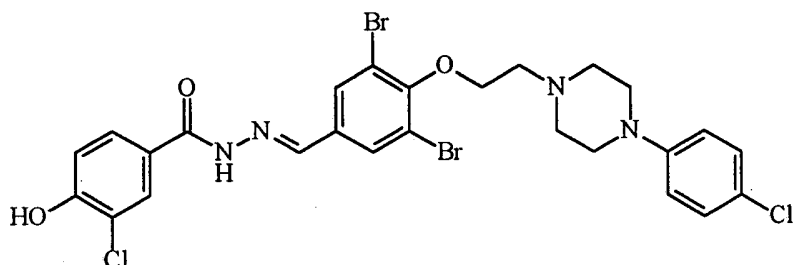
Tato sloučenina byla připravena stejným postupem jako sloučenina v předešlém příkladu z pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]) (2 g, 2 mmoly), 4-(2-bromethoxy)-3-methoxy-5-fenylbenzaldehydu ([Stavební blok 2]) (0,93 g, 1,5 ekvivalentu) a 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinu ([Stavební blok 3]) (2,5 g, 10 ekvivalentů). Po odštěpení 50% kyselinou trifluoroctovou, vyjádřeno v procentech hmotnostních, byl odparek rozpuštěn v 15 ml směsi 25% amoniaku, vyjádřeno v procentech hmotnostních, methanolu a dichlormethanu (1 : 9 : 90) a čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (25 g) mobilní fází směsí methanolu a dichlormethanu (1 : 12). Tak bylo získáno 0,31 g sloučeniny uvedené v titulu.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6): $\delta_{\text{H}} = 2,60$ (4H,m), $2,70$ (2H,m), $3,48$ (2H,s), $3,92$ (3H,s), $3,96$ (2H,t), $6,98$ (1H,m), $7,10$ (4H,m), $7,22$ (1H,s), $7,40$ (4H,m), $7,55$ (2H,d), $7,78$ (1H,d), $8,00$ (1H,s), $8,40$ (1H,s), 11 (1H,brs), $11,7$ (1H,s).

HPLC-MS (Způsob A): $R_{\text{f}} = 9,6$ min; $m/z = 557$ (M+1).

Příklad 701

(3,5-dibrom-4-{2-[4-(4-chlorfenyl)piperazin-1-yl]ethoxy}benziliden)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Roztok 4-(2-bromethoxy)-3,5-dibrombenzaldehydu ([stavební blok 2]) v DMF (0,6 M, 1 ml) byl přidán k pryskyřici, na které byl vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]) (0,05 mmolu) a pak byl přidán triethylorthoformiát (0,5 ml) a vzniklá reakční směs byla protřepávána po dobu 15 hodin za laboratorní teploty. Pryskyřice byla opakovaně nabobtnána v DMF (1,5 ml, 3 krát), CH_2Cl_2 (1,5 ml, 2 krát) a NMP (1,5 ml, 2 krát) po dobu 5 minut a přefiltrována. K výsledné pryskyřici (Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]) byl přidán roztok 1-(4-chlorfenyl)piperazinu (0,4 M, 1 ml) a roztok jodidu draselného v NMP (0,08 M, 0,5 ml) a vzniklá směs byla protřepávána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla pryskyřice opakovaně nabobtnána v DMF (1,5 ml, 3 krát) a CH_2Cl_2 (1,5 ml, 6 krát) po dobu 2 minut a přefiltrována.

Sloučenina byla odštěpena z pryskyřice protřepáváním s 50% roztokem kyseliny trifluoroctové v CH_2Cl_2 (1,5 ml), vyjádřeno v procentech hmotnostních, po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Pak byla směs přefiltrována a pryskyřice byla extrahována CH_2Cl_2 (0,5 ml). Spojené extrakty CH_2Cl_2 byly odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v methanolu (1 ml) a odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn ve směsi methanolu a CH_2Cl_2 1 : 1 (1 ml) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu.

HPLC-MS (Způsob B): $R_f = 15,02$ min; $m/z = 671$.

Příklady 702 až 791

Následujících 90 sloučenin bylo připraveno najednou jako jednotlivé entity analogicky jako v předchozím příkladu na Advanced ChemTech Model 384 HTS za použití následujícího ChemFile pro ovládání operací syntetizéru.

Dále byla knihovna všech možných kombinací uvedených stavebních bloků ([stavební blok 1], [stavební blok 2] a [stavební blok 3]) připravena najednou jako jednotlivé entity analogicky jako v předchozím příkladu na Advanced ChemTech Model 384 HTS za použití následujícího ChemFile pro ovládání operací syntetizéru. Předpokládá se, že všechny sloučeniny jsou v příslušných jamkách.

Pryskyřice, na které je vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny, (Pryskyřice-[Stavební blok 1]) byla rovnoměrně rozdělena do jamek syntetizéru před inicializací celého zařízení.

ChemFile C:\ACT_1328\90250012.CHM

```
1 REM Filtration of resin
2 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)
3 Empty RB2_1to96 for 5.000 minute(s)
4 Empty RB3_1to96 for 5.000 minute(s)
5 Empty RB4_1to96 for 5.000 minute(s)
6 Pause
7
8 REM Washing of resin
9
10 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to RB1_1to96[1-96]
11 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to RB2_1to96[1-96]
12 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to RB3_1to96[1-96]
13 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to RB4_1to96[1-96]
14 Start mixing "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and
   continue.
15 Start mixing "RB2_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and
   continue.
```

13.03.00

377

16 Start mixing "RB3_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

17 Mix "RB4_1 to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

18 Wait for 25.000 minute(s)

19 Repeat from step 14, 1000 times

20 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)

21 Empty RB2_1to96 for 5.000 minute(s)

22 Empty R83_1to96 for 5.000 minute(s)

23 Empty R84_1to96 for 5.000 minute(s)

24 Pause

25

26 REM Coupling with aldehydes

27

28 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB1 1to96[1-96]

29 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB2 1to96[1-96]

30 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB3 1to96[1-96]

31 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB4 1to96[1-96]

32 Start mixing "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

33 Start mixing "RB2_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

34 Start mixing "RB3_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

35 Mix "RB4_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

36 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)

37 Empty RB2_1to96 for 5.000 minute(s)

38 Empty RB3_1to96 for 5.000 minute(s)

39 Empty RB4_1to96 for 5.000 minute(s)

40 Pause

41

42 Dispense Sequence c:\ACT13_28\R2-A.DSP with 1000ul to RB1_1to96 rack using DMF

43 Mix "RB1_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

13.03.00

378

44 Dispense Sequence c:\ACT13_28\R2-B.DSP with 1000ul to RB2_1to96 rack using DMF

45 Start mixing "RB1_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

46 Mix "RB2_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

47 Dispense Sequence c:\ACT13_28\R2-C.DSP with 1000ul to RB3_1to96 rack using DMF

48 Start mixing "RB1_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

49 Start mixing "RB2_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

50 Mix "RB3_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

51 Dispense Sequence c:\ACT13_28\R2-D.DSP with 1000ul to R84_1to96 rack using DMF

52 Start mixing "RB1_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

53 Start mixing "RB2_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

54 Start mixing "RB3_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

55 Mix "RB4_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

56

57 Pause

58 REM Manual addition of CH(OC2H5)3

59 Start mixing "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

60 Start mixing "RB2_1 to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

61 Start mixing "RB3_1 to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

62 Mix "RB4_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

63 Wait for 25.000 minute(s)

64 Repeat from step 59, 200 times

65 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)

13.03.00

379

66 Empty RB2_1to96 for 5.000 minute(s)
67 Empty RB3_1to96 for 5.000 minute(s)
68 Empty RB4_1to96 for 5.000 minute(s)
69 Pause
70
71 REM Wash after coupling with aldehydes
72
73 Flush Arm1 with Flush Diluter1 and Flush Diluter 2 , Arm2
with Flush Diluter
74 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB1_1to96[1-96]
75 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB2_1to96[1-96]
76 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to R83_1to96[1-96]
77 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB4_1to96[1-96]
78 Start mixing "R81_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and
continue.
79 Start mixing "RB2_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and
continue.
80 Start mixing "R83~1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and
continue.
81 Mix "RB4_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.
82 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)
83 Empty RB2_1to96 for 5.000 minute(s)
84 Empty RB3_1to96 for 5.000 minute(s)
85 Empty RB4_1to96 for 5.000 minute(s)
86 Repeat from step 74, 2 times
87 Pause
88 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to RB1 1to96[1-96]
89 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to RB2 1to96[1-96]
90 Dispense System Fluid Disdul 4* 1500ul to RB3 1to96[1-96]
91 Dispense System Fluid Disdul 4* 1500ul to RB4_1to96[1-96]
92 Start mixing "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and
continue.
93 Start mixing "RB2_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and
continue.

13.03.00

380

94 Start mixing "RB3_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

95 Mix "RB4_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

96 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)

97 Empty RB2_1to96 for 5.000 minute(s)

98 Empty RB3_1to96 for 5.000 minute(s)

99 Empty RB4_1to96 for 5.000 minute(s)

100 Repeat from step 88, 1 times

101 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB1_1to96[1-96]

102 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB2_1to96[1-96]

103 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB3_1to96[1-96]

104 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB4_1to96[1-96]

105 Start mixing "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

106 Start mixing "RB2_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

107 Start mixing "RB3_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

108 Mix "RB4_1 to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

109 Wait for 25.000 minute(s)

110 Repeat from step 105, 1000 times

111 Pause

112 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)

113 Empty RB2_1to96 for 5.000 minute(s)

114 Empty RB3_1to96 for 5.000 minute(s)

115 Empty RB4_1to96 for 5.000 minute(s)

116 Repeat from step 101, 1 times

117

118 REM Coupling with amines

119 Flush Arm1 with Disdu2_3*, Arm2 with Disdu2_3*

120 Dispense Sequence c:\ACT13_28\R3-A.DSP with 1000ul to RB1_1to96 rack using NMP

121 Mix "RB1_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

13.03.00

381

122 Dispense Sequence c:\ACT13_28\R3-B.DSP with 1000ul to RB2_1to96 rack using NMP

123 Start mixing "RB1_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

124 Mix "RB2_1 to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

125 Dispense Sequence c:\ACT13_28\R3-C.DSP with 1000ul to RB3_1to96 rack using NMP

126 Start mixing "RB1_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

127 Start mixing "RB2_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

128 Mix "RB3_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

129 Dispense Sequence c:\ACT13_28\R3-D.DSP with 1000ul to RB4_1to96 rack using NMP

130 Start mixing "RB1_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

131 Start mixing "RB2_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

132 Start mixing "R83_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

133 Mix "RB4_1 to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

134 Pause

135 Transfer 500ul from REAGENT_3[1]() to RB1_1to96[1-96] using NMP

136 Mix "RB1_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

137 Pause

138 Transfer 500ul from REAGENT_3[1]() to RB2_1to96[1-96] using NMP

139 Start mixing "RB1_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

140 Mix "RB2_1 to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

141 Pause

142 Transfer 500ul from REAGENT 3[1]() to RB3_1to96[1-96] using NMP

13.03.00

382

143 Start mixing "RB1_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

144 Start mixing "RB2_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

145 Mix "RB3_1to96" for 2.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

146 Pause

147 Transfer 500ul from REAGENT 3[1]() to RB4_1to96(1-96) using NMP.

148 Start mixing "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

149 Start mixing "RB2_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

150 Start mixing "RB3_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and continue.

151 Mix "RB4_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

152 Wait for 25.000 minute(s)

153 Repeat from step 148, 200 times

154 Pause

155

156 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)

157 Empty RB2_1to96 for 5.000 minute(s)

158 Empty RB3_1to96 for 5.000 minute(s)

159 Empty RB4_1to96 for 5.000 minute(s)

160

161

162 REM Wash after coupling with amines

163

164 Flush Arm1 with Flush Diluter1 and Flush Diluter 2 , Arm2 with Flush Diluter

165

166 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB1_1to96[1-96]

167 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB2_1to96[1-96]

168 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to RB3_1to96[1-96]

169 Dispense System Fluid Disdu2_3* 1500ul to R84_1to96[1-96]

13.03.00

383

170 Start mixing "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s)
and continue.

171 Start mixing "RB2_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s)
and continue.

172 Start mixing "RB3_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s)
and continue.

173 Mix "RB4_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

174 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)

175 Empty RB2_1to96 for 5.000 minute(s)

176 Empty RB3_1to96 for 5.000 minute(s)

177 Empty RB4_1to96 for 5.000 minute(s)

178 Repeat from step 166, 2 times

179 Pause

180 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to R81_1to96[1-96]

181 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to R82_1to96[1-96]

182 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to RB3_1to96[1-96]

183 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to RB4_1to96[1-96]

184 Start mixing "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s)
and continue.

185 Start mixing "RB2_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s)
and continue.

186 Start mixing "RB3_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s)
and continue.

187 Mix "RB4_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.

188 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)

189 Empty RB2_1to96 for 5.000 minute(s)

190 Empty RB3_1to96 for 5.000 minute(s)

191 Empty RB4_1to96 for 5.000 minute(s)

192

193 Repeat from step 180, 5 times

194

195 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to RB1_1to96[1-96]

196 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to RB2_1to96[1-96]

197 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to R83_1to96[1-96]

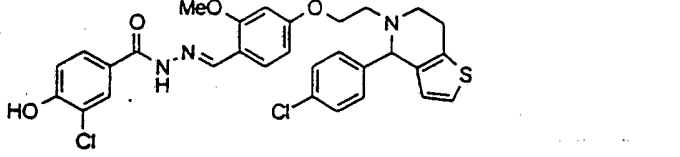
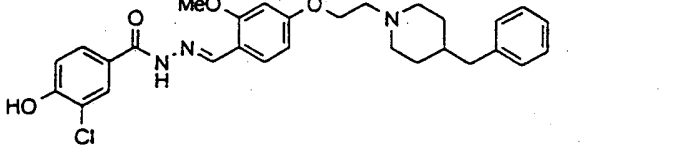
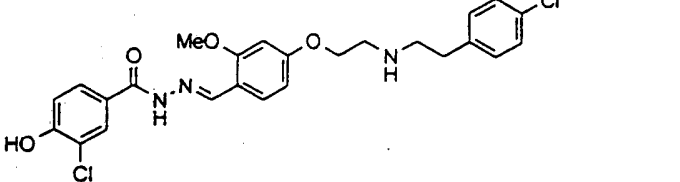
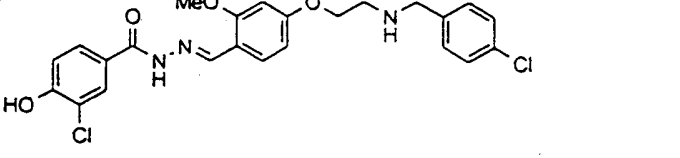
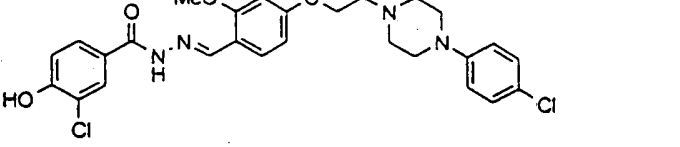
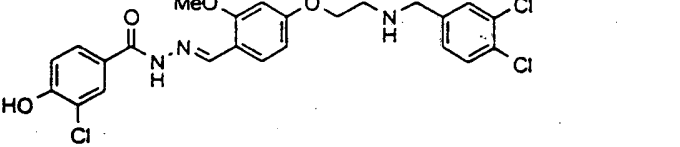
13.03.00

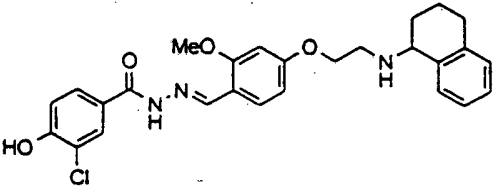
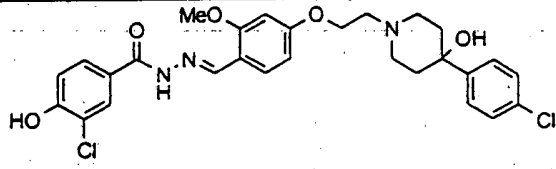
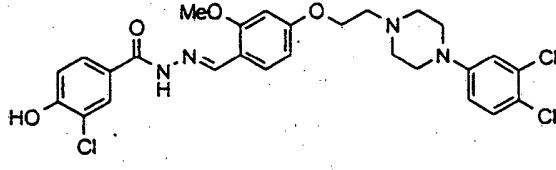
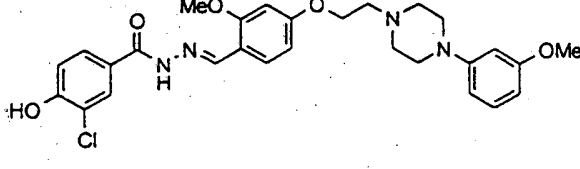
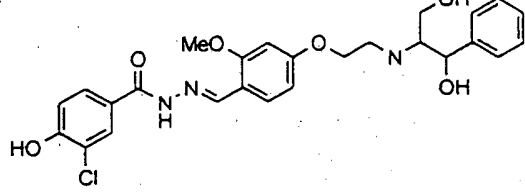
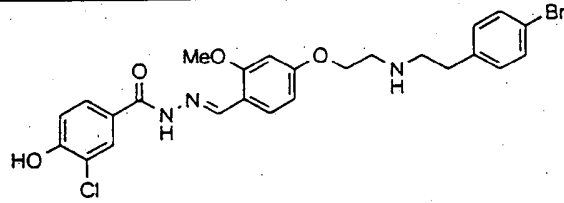
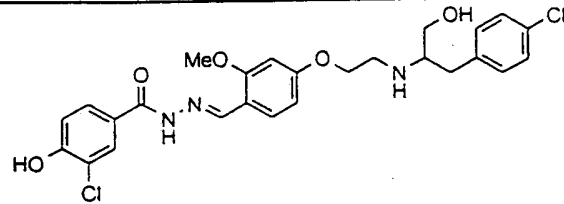
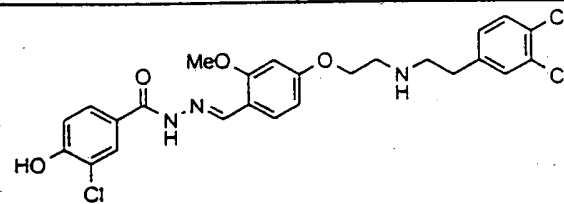
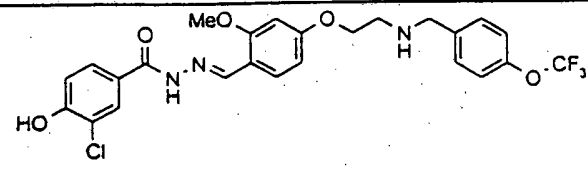
384

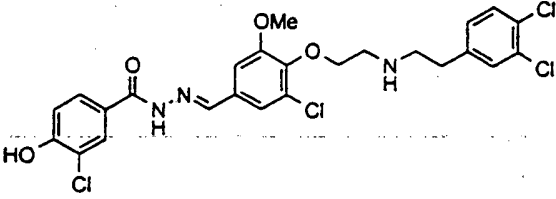
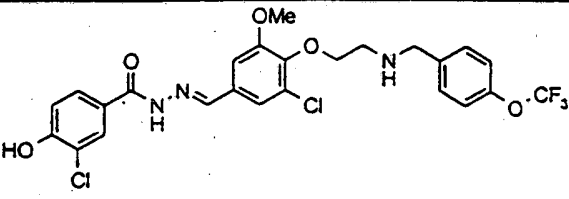
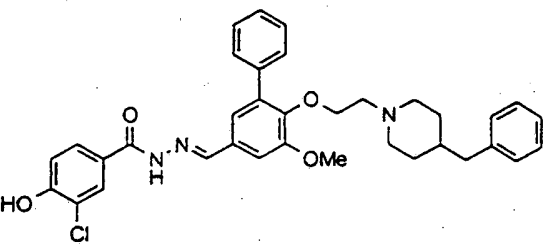
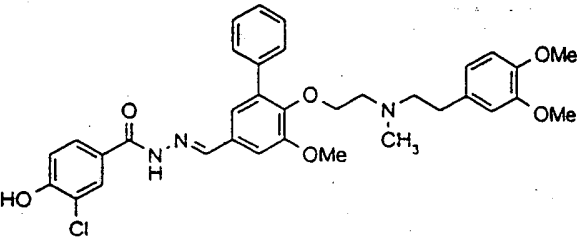
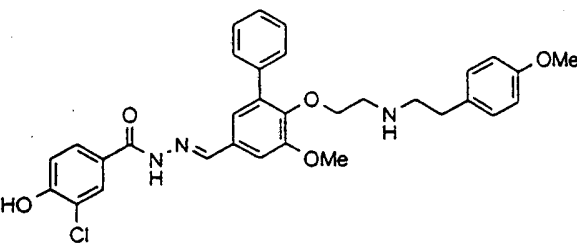
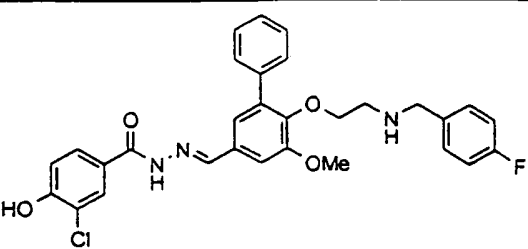
198 Dispense System Fluid Disdul_4* 1500ul to RB4_1to96[1-96]
199 Start mixing "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s)
and continue.
200 Start mixing "RB2_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s)
and continue.
201 Start mixing "RB3_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s)
and continue.
202 Mix "RB4_1 to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.
203 Wait for 25.000 minute(s)
204 Repeat from step 199, 1000 times
205
206 Flush Arm1 with Flush Diluter1 and Flush Diluter 2 , Arm2
with Flush Diluter 3
207 Empty RB4_1to96 for 5.000 minute(s)
208 Pause
209
210 REM Clevage (50%TFAIDCM manually added, one rack at a
time)
211 Flush Arm1 with Flush Diluter1, Arm2 with Flush Diluter 4
212 Mix "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 600 rpm(s) and wait.
213 Wait for 5.000 minute(s)
214 Repeat from step 7, 5 times
215 Empty RB1_1to96 for 1 second(s)
216 Wait for 4 second(s)
217 Repeat from step 10, 25 times
218 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)
219
220 Dispense System Fluid Disdul_4* 500ul to RB1 1to96[1-96]
221 Wait for 1.000 minute(s)
222 Empty RB1_1to96 for 1 second(s)
223 Wait for 4 second(s)
224 Repeat from step 17, 25 times
225 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)
226

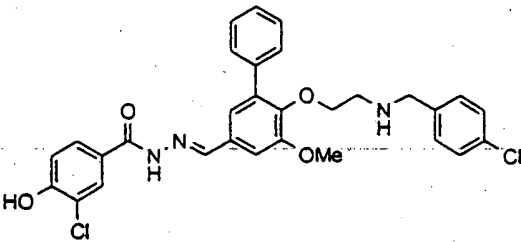
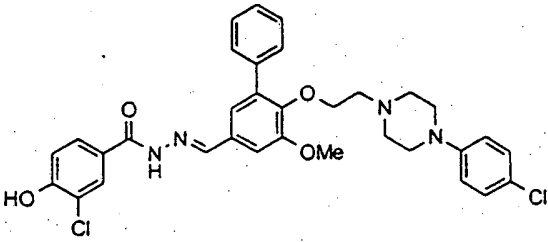
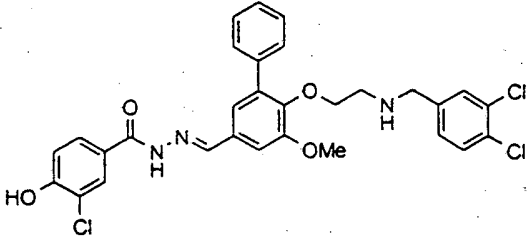
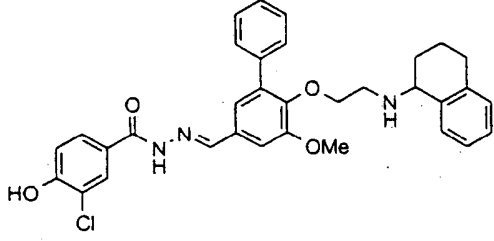
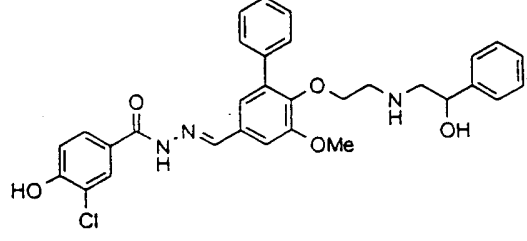
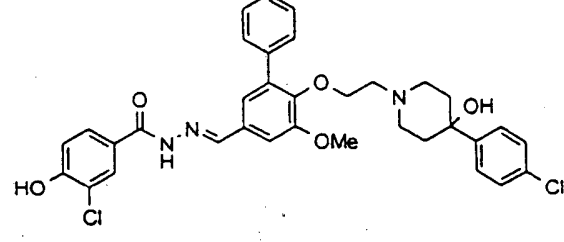
Rozdělovací sekvence souborů C:\ACT13_28\R3-A.DSP, C:\ACT13_28\R3-B.DSP, C:\ACT13_28\R3-C.DSP a C:\ACT13_28\R3-D.DSP jsou podprogramy, které ovládají kombinatorické přidávání aminů do čtyř reakčních bloků, které každé sestávají z 96 jamek v syntetizéru.

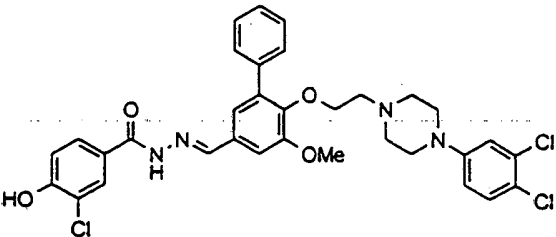
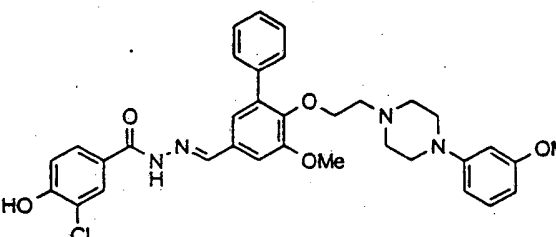
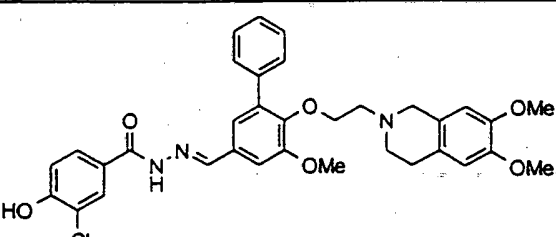
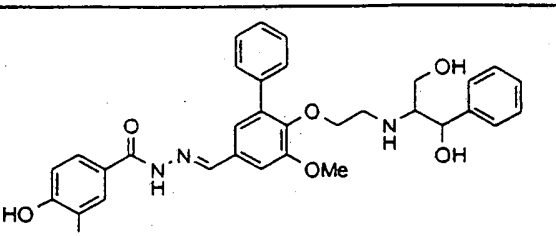
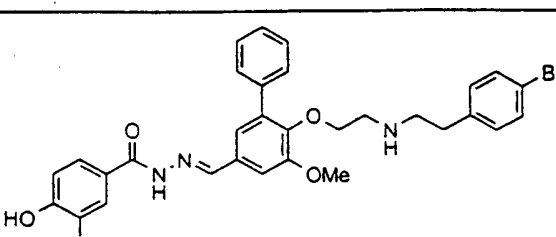
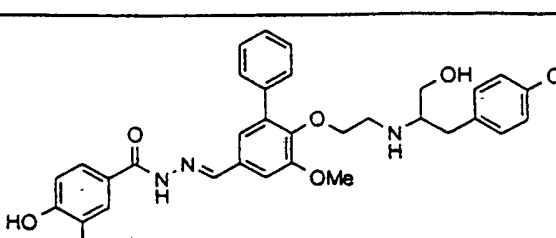
Byla syntetizována knihovna obsahující dále uvedené sloučeniny a produkty byly charakterizovány HPLC-MS (molekulová hmotnost a retenční čas).

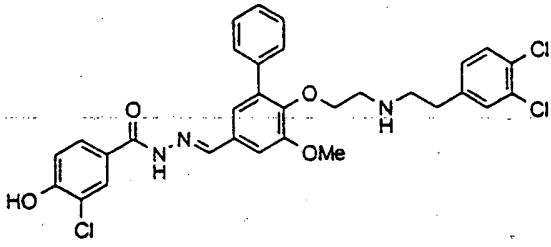
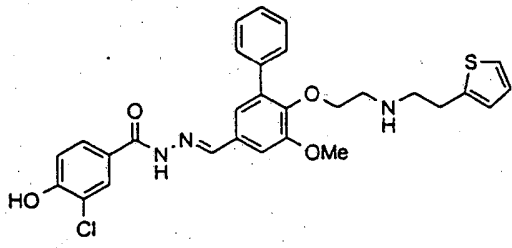
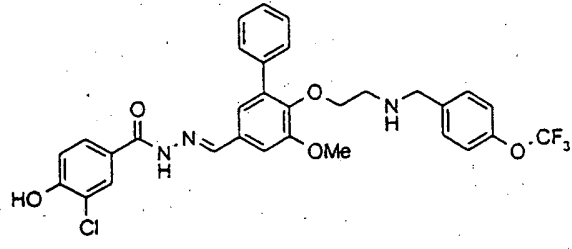
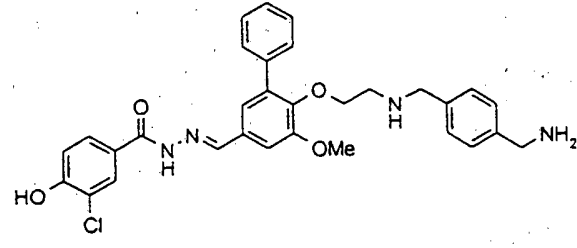
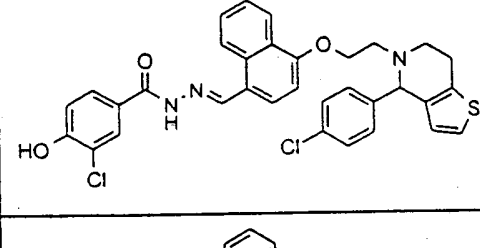
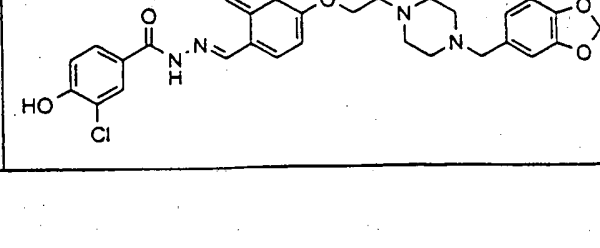
Pr. č.	Struktura	HPLC-MS (Způsob B) m/z	HPLC-MS (Způsob B) R _t (minuty)
702		596	15,9
703		522	8,82
704		502	6,62
705		488	6,68
706		543	10,93
707		522	9,40

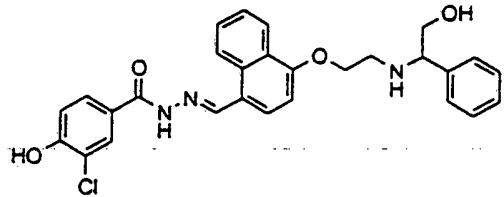
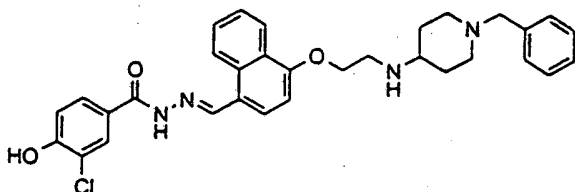
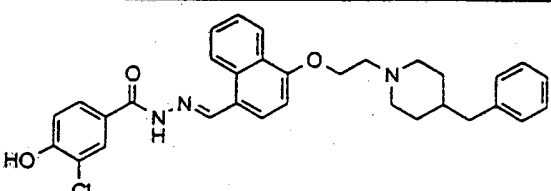
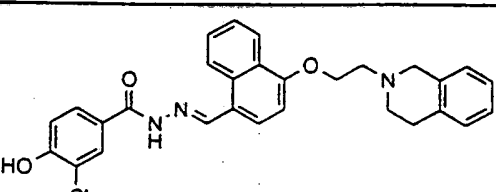
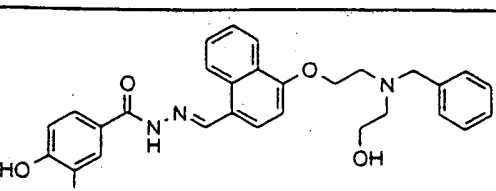
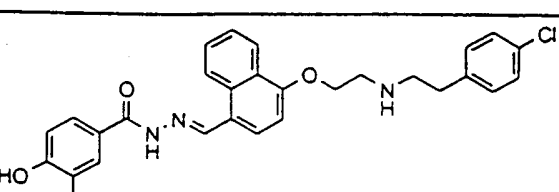
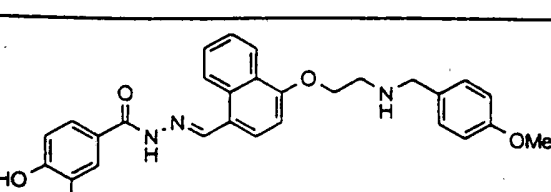
708		494	7,87
709		558	5,37
710		577	13,50
711		539	7,43
712		214	2,05
713		548	7,10
714		532	5,38
715		536	8,43
716		538	9,05

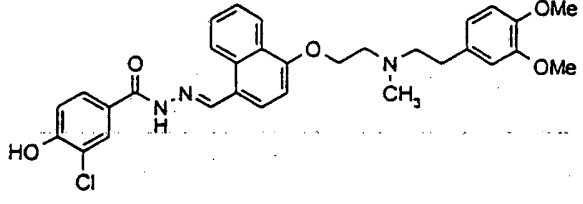
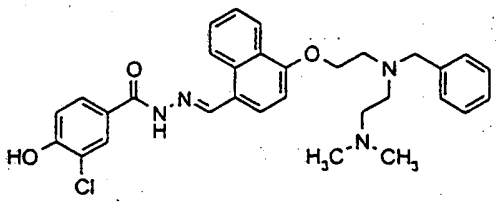
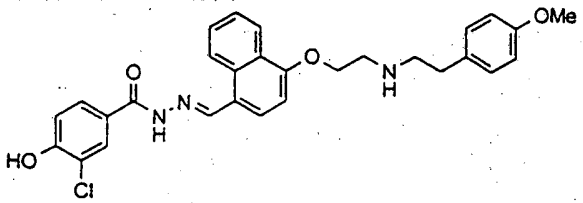
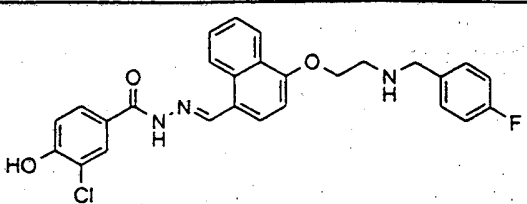
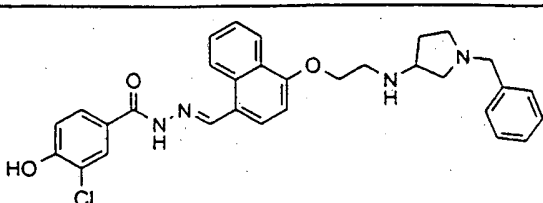
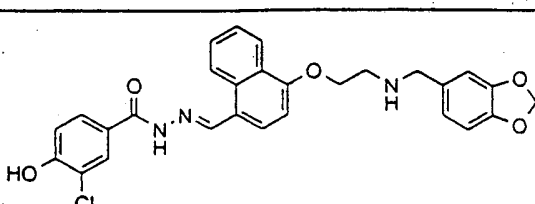
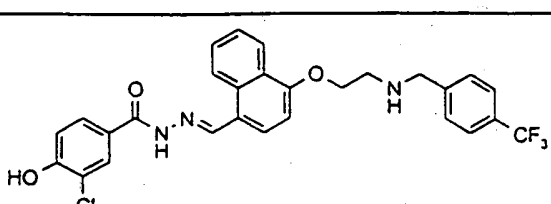
717		572	9,93
718		572	10,78
719		598	11,47
720		618	7,35
721		574	7,27
722		548	8,50

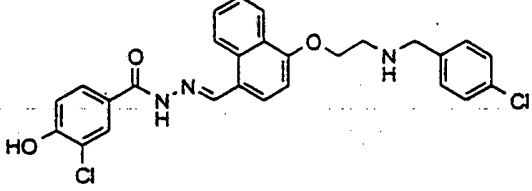
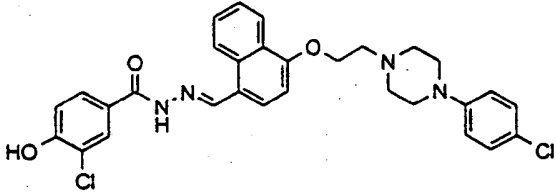
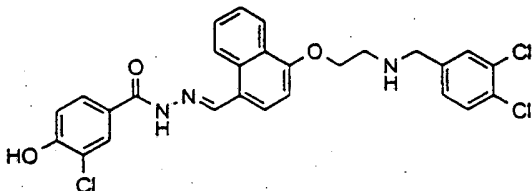
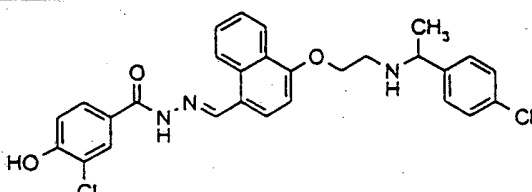
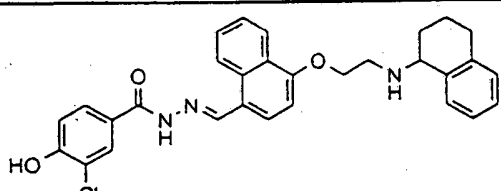
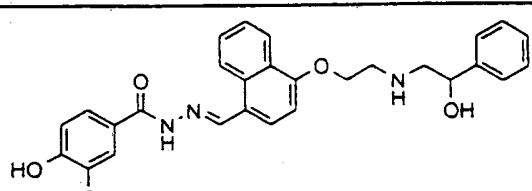
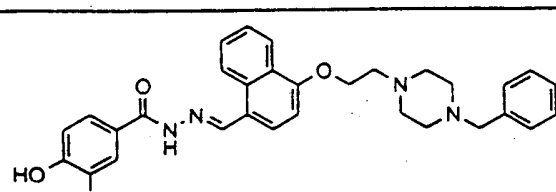
723		564	11,38
724		619	14,47
725		598	13,87
726		570	12,50
727		560	6,02
728		634	8,05

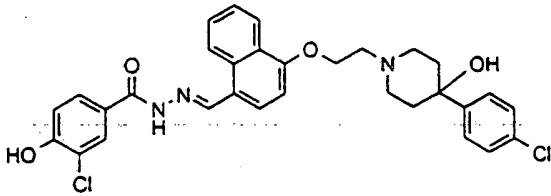
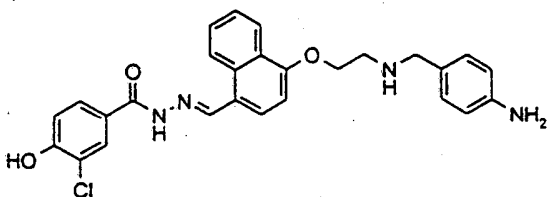
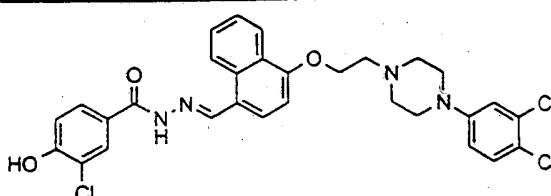
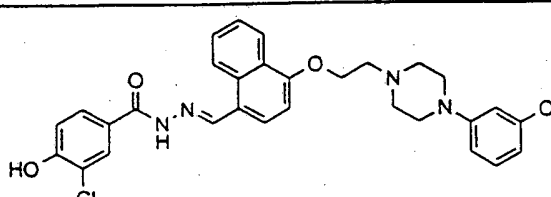
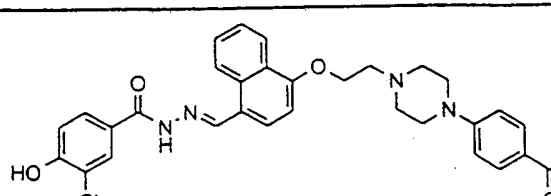
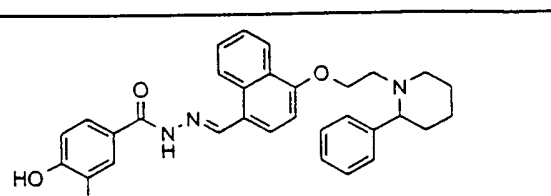
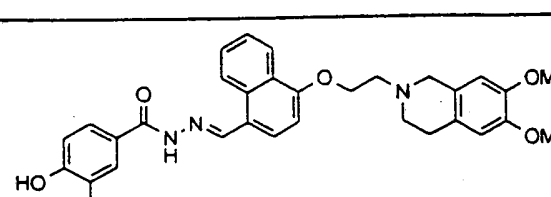
729		655	16,35
730		615	12,15
731		616	8,30
732		590	5,30
733		624	10,90
734		608	8,95

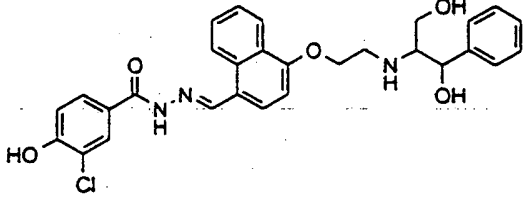
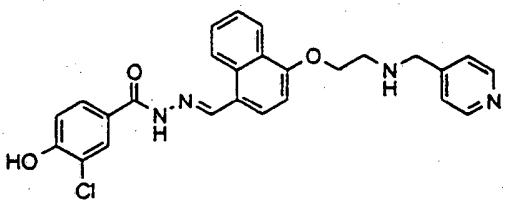
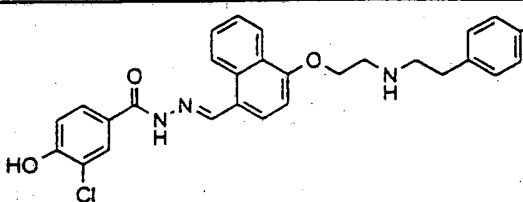
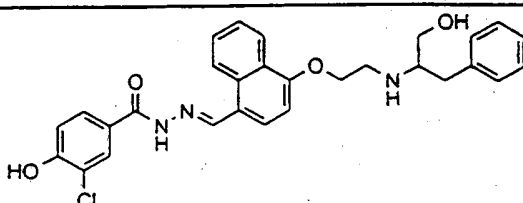
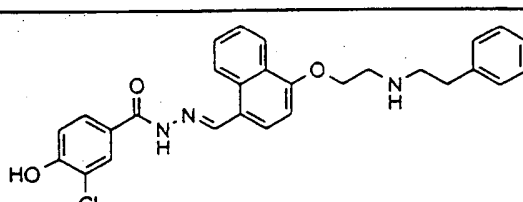
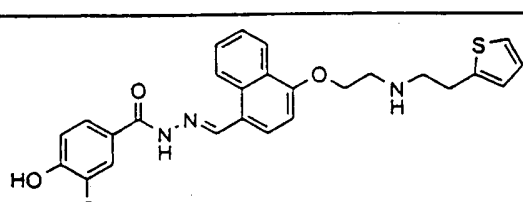
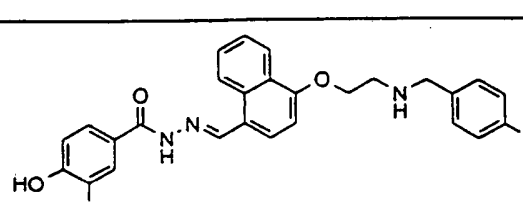
735		612	12,65
736		550	7,88
737		614	13,07
738		559	2,33
739		616	17,98
740		587	7,87

741		504	5,40
742		557	6,57
743		542	12,68
744		500	11,95
745		518	8,83
746		522	9,53
747		504	6,42

748		562	7,35
749		545	7,54
750		518	6,52
751		492	7,57
752		543	6,13
753		518	6,43
754		542	12,03

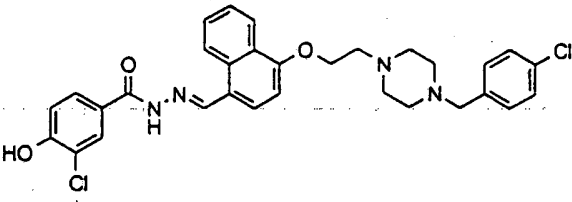
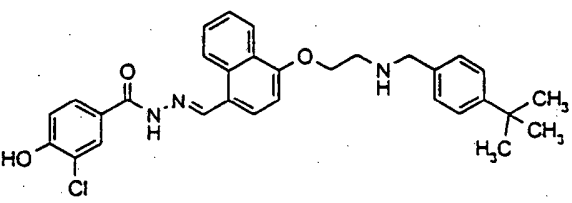
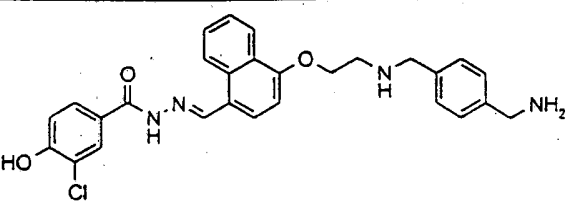
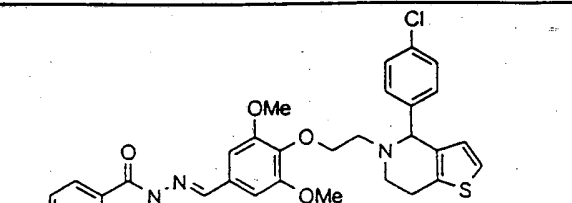
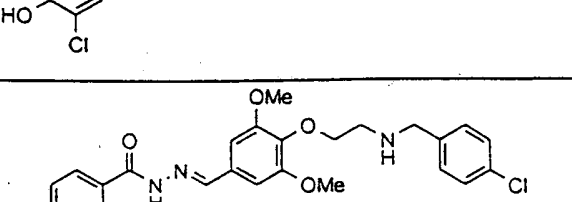
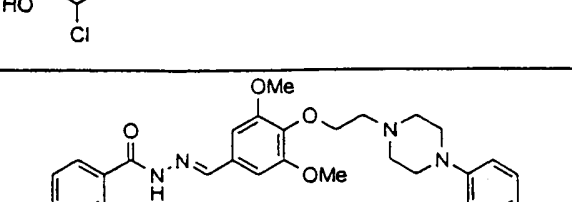
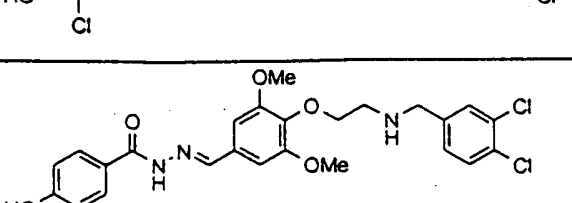
755		508	10,32
756		563	14,17
757		544	13,07
758		522	12,65
759		514	12,03
760		504	4,57
761		543	9,30

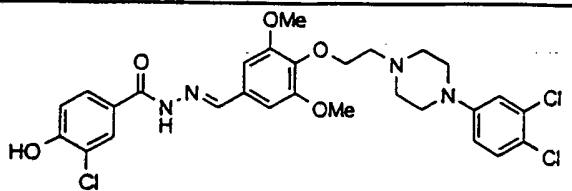
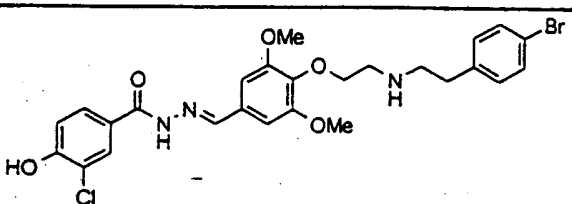
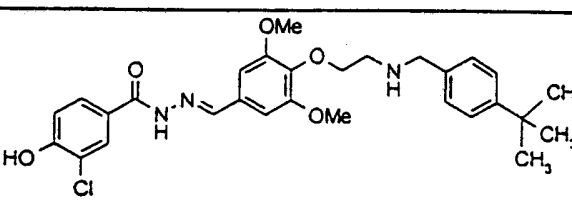
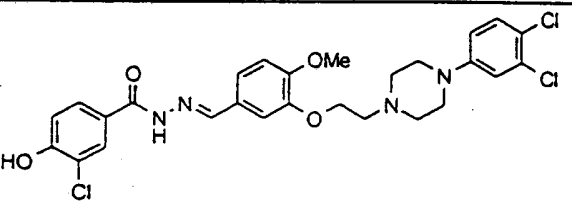
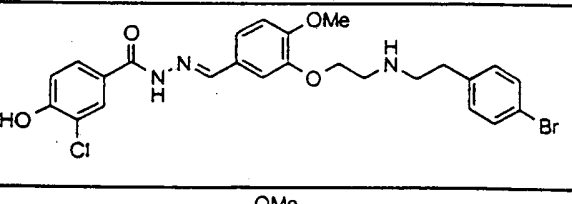
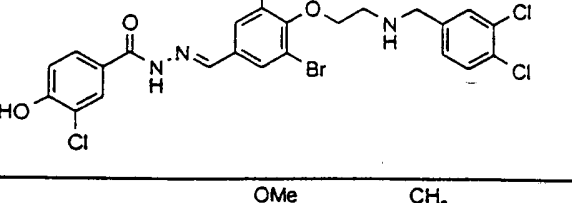
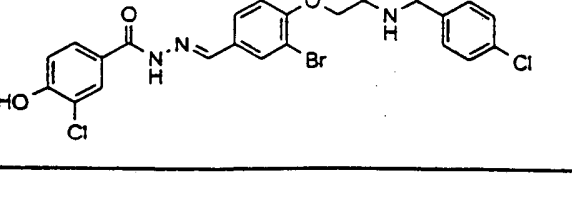
762		578	7,77
763		489	2,23
764		597	15,73
765		559	11,25
766		571	8,38
767		528	15,38
768		560	8,00

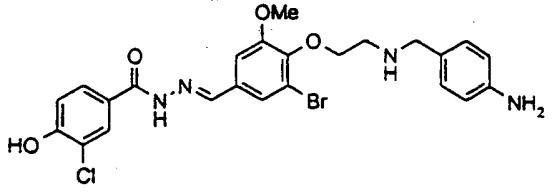
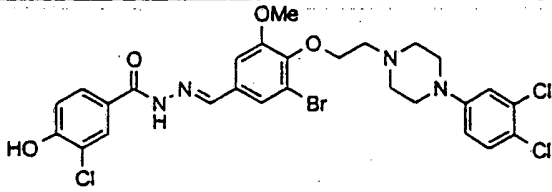
769		5.34	3,33
770		475	2,23
771		568	10,07
772		552	6,93
773		556	12,02
774		494	7,12
775		558	12,58

13.03.00

396

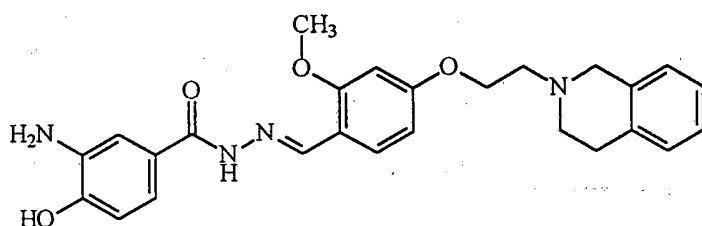
776		577	12,68
777		530	13,23
778		503	1,88
779		626	15,23
780		518	5,23
781		573	8,48
782		552	7,52

783		607	12,25
784		578	5,70
785		540	7,98
786		577	11,48
787		548	5,63
788		602	12,13
789		582	11,67

790		549	1,70
791		549	15,33

Příklad 792

{4-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)ethoxy]-2-methoxybenzyliden}hydrazid 3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny



4-(2-bromomethoxy)-2-methoxybenzaldehyd (16,8 g, 65 mmolů) ([stavební blok 2]) byl rozpuštěn v acetonu (300 ml) a byl k němu přidán uhličitan draselný (44,9 g, 0,33 molu), jodid draselný (2 g) a 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (9,07 g, 72 mmolů). Vzniklá směs byla za varu pod zpětným chladičem prudce míchána po dobu 16 hodin. Po ochlazení byla směs přefiltrována a anorganické podíly byly promyty acetonem (100 ml). Spojené acetonové filtráty byly odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu (50 ml) a promyt vodou (2 x 20 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (20 ml), vysušen $MgSO_4$ a odpařen za sníženého tlaku. Odparek (23 g) byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (400 g) mobilní fází ethylacetát : heptan (1 : 1, 2 litry) a pak mobilní fází ethylacetát : heptan (2 : 1, 5 litrů), čímž bylo získáno 12 g (výtěžek 60 % molárních) 4-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)ethoxy]-2-methoxy-

benzaldehydu ve formě pevné látky o teplotě tání 69 °C až 71 °C.

Vypočteno pro $C_{19}H_{21}NO_3 \cdot 0,25 H_2O$: C, 72,24 %, H, 6,68 %, N, 4,43 %.

Nalezeno: C, 72,79 %, H, 6,86 %, N, 4,46 %; C, 72,65 %, H, 6,88 %, N, 4,47 %.

Methylester 3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny (5,0 g, 30 mmolů) byl rozpuštěn v ethanolu (50 ml), byl k němu přidán hydrazinhydrát (4,4 ml, 90 mmolů) a výsledná reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Po ochlazení byla směs přefiltrována a pevná látka byla promyta ethanolem, čímž bylo po vysušení získáno 1,4 g (výtěžek 28 % molárních) hydrazidu 3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny ve formě pevné látky o teplotě tání 242 °C až 243 °C.

Vypočteno pro $C_7H_9N_3O_2$: C, 50,30 %, H, 5,43 %, N, 25,14 %.

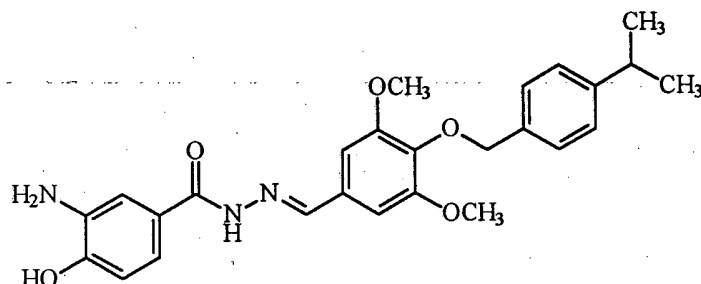
Nalezeno: C, 50,27 %, H, 5,46 %, N, 24,35 %; C, 50,41 %, H, 5,47 %, N, 24,37 %.

Hydrazid 3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny (50 mg, 0,3 mmolu) a 4-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)ethoxy]-2-methoxybenzaldehyd (93 mg, 0,3 mmolu) byly rozpuštěny ve 2-propanolu (4 ml) a vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Vychladlá směs byla přefiltrována a sraženina byla promyta 2-propanolem (2 x 4 ml) a vysušena prosáváním, čímž bylo získáno 66 mg (výtěžek 48 % molárních) sloučeniny uvedené v titulu ve formě pevné látky o teplotě tání 162 °C až 164 °C.

HPLC-MS (Způsob B): $R_f = 6,50$ minut, $m/z = 461$.

Příklad 793

[4-(4-isopropylbenzyloxy)-3,5-dimethoxybenzyliden]hydrazid
3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny



4-hydroxy-3,5-dimethoxybenzaldehyd (10,2 g, 55 mmolů) byl rozpuštěn v DMF (45 ml) a postupně byl do něho přidán 4-isopropylbenzylchlorid (9,7 g, 55 mmolů) a uhličitán draselný (11,5 g). Výsledná směs byla zahřívána po dobu 16 hodin na teplotu 60 °C. Po ochlazení byla směs rozdělena mezi vodu (150 ml) a ethylacetát (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty vodou (100 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysušeny (MgSO₄), vyčištěny aktivním uhlím, přefiltrovány a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 15 g (výtěžek 100 % molárních) 4-(4-isopropylbenzyloxy)-3,5-dimethoxybenzaldehydu ve formě oleje.

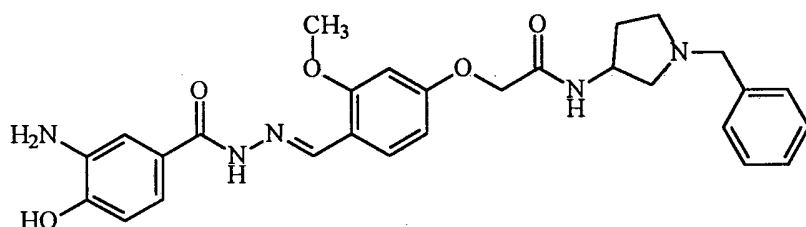
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-D₆): δ_H = 1,20 (9H,d), 2,89 (1H,d), 3,86 (6H,s), 4,98 (2H,s), 7,23 (2H,s), 7,27 (2H,s), 7,36 (2H,d).

Hydrazid 3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny (50 mg, 0,3 mmolů) a 4-(4-isopropylbenzyloxy)-3,5-dimethoxybenzaldehyd (93 mg, 0,3 mmolů) byly rozpuštěny ve 2-propanolu (4 ml) a vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Vychladlá směs byla přefiltrována a sraženina byla promyta 2-propanolem (2 x 4 ml) a vysušena prosáváním, čímž bylo získáno 144 mg (výtěžek 100 % molárních) sloučeniny uvedené v titulu ve formě pevné látky o teplotě tání 174 °C až 175 °C.

HPLC-MS (Způsob B): R_f = 10,40 minut, m/z = 464.

Příklad 794

(R)-2-{4-[(3-amino-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxyfenoxy}-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)acetamid



(R)

(R)-(-)-1-benzyl-3-aminopyrrolidin (5 g, 28 mmolů) byl rozpuštěn v dichlormethanu (10 ml). Do tohoto roztoku byl za laboratorní teploty přidán roztok bromacetylchloridu (4,55 g, 28 mmolů) v dichlormethanu (5 ml). Vzniklá směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 16 hodin. Pak byla reakční směs přefiltrována, promyta dichlormethanem a vysušena za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 6,8 g (výtěžek 72 % molárních) hydrochloridu (3R)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-bromacetamidu ve formě pevné látky, která byla přímo použita do dalšího kroku.

4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyd (2,05 g, 13 mmolů) byl rozpuštěn v DMF (7 ml) a pak k němu byl přidán uhličitán draselný (6,2 g, 45 mmolů) a suspenze hydrochloridu (3R)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-bromacetamidu (3,0 g, 9 mmolů) v DMF (16 ml). Výsledná reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs rozdělena mezi vodu (100 ml) a ethylacetát (30 ml). Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (2 x 20 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (3 x 15 ml), vysušeny (MgSO₄) a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl krystalizován z diethyletheru, čímž bylo získáno 2,11 g (výtěžek 64 % molárních) (R)-(-)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formyl-3-methoxyfenoxy)acetamidu ve formě pevné látky o teplotě tání 98 °C až 101 °C.

Vypočteno pro $C_{21}H_{24}N_2O_4 \cdot 0,5 H_2O$: C, 66,83 %, H, 6,68 %, N, 7,42 %.

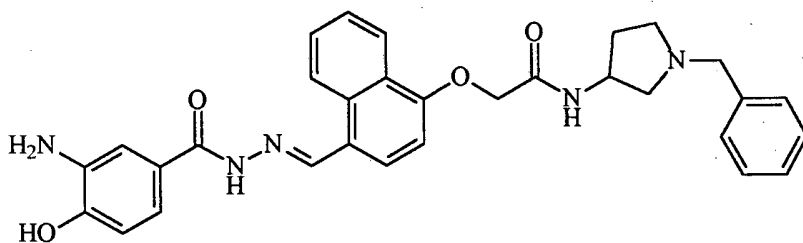
Nalezeno: C, 67,15 %, H, 6,57 %, N, 7,75 %; C, 66,96 %, H, 6,57 %, N, 7,77 %.

Hydrazid 3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny (50 mg, 0,3 mmolu) a (R)-(-)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formyl-3-methoxyfenoxy)acetamid (110 mg, 0,3 mmolu) byly rozpuštěny ve 2-propanolu (4 ml) a vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Vychladlá směs byla přefiltrována a sraženina byla promyta 2-propanolem (2 x 3 ml) a vysušena prosáváním, čímž bylo získáno 109 mg (výtěžek 70 % molárních) sloučeniny uvedené v titulu ve formě pevné látky o teplotě tání 157 °C až 160 °C.

HPLC-MS (Způsob B): $R_f = 3,10$ minut, $m/z = 518$.

Příklad 795

(R)-2-{4-[(3-amino-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naftyl-1-yloxy}-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)acetamid



(R)

4-hydroxy-1-naftaldehyd (2,32 g, 13 mmolů) byl rozpuštěn v DMF (7 ml) a pak k němu byl přidán uhličitán draselný (6,2 g, 45 mmolů) a suspenze hydrochloridu (3R)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-bromacetamidu (3,0 g, 9 mmolů) v DMF (16 ml). Výsledná reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs rozdělena mezi vodu (100 ml) a ethylacetát (30 ml). Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (2 x 20 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (3 x 15 ml), vysušeny ($MgSO_4$) a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl

čištění kolonovou chromatografií na silikagelu (110 g) mobilní fází ethylacetátem, čímž bylo získáno 1,7 g (výtěžek 49 % molárních) (R)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formyl-naftyl-1-yloxy)acetamidu ve formě pevné látky o teplotě tání 105 °C až 107 °C.

Vypočteno pro $C_{24}H_{24}N_2O_3 \cdot 0,25 H_2O$: C, 73,36 %, H, 6,28 %, N, 7,13 %.

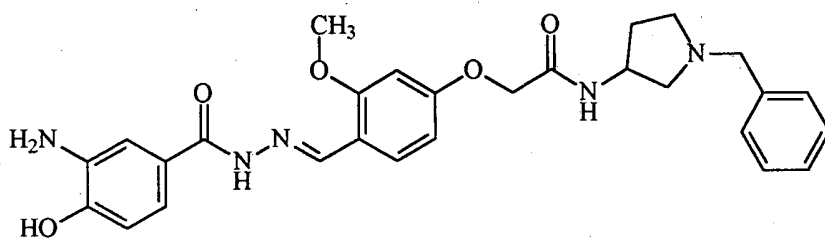
Nalezeno: C, 73,81 %, H, 6,22 %, N, 7,11 %; C, 73,92 %, H, 6,23 %, N, 7,11 %.

Hydrazid 3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny (50 mg, 0,3 mmolu) a (R)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formyl-naftyl-1-yloxy)acetamid (116 mg, 0,3 mmolu) byly rozpuštěny ve 2-propanolu (4 ml) a vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Vychladlá směs byla přefiltrována a sraženina byla promyta 2-propanolem (6 x 2 ml) a vysušena prosáváním, čímž bylo získáno 140 mg (výtěžek 87 % molárních) sloučeniny uvedené v titulu ve formě pevné látky o teplotě tání 187 °C až 192 °C.

HPLC-MS (Způsob B): $R_f = 5,72$ minut, $m/z = 538$.

Příklad 796

(S)-2-{4-[(3-amino-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxyfenoxy}-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)acetamid



(S)

(S)-(+)-1-benzyl-3-aminopyrrolidin (6 g, 34 mmolů) byl rozpuštěn v dichlormethanu (12 ml). Do tohoto roztoku byl za laboratorní teploty přidán roztok bromacetylchloridu (5,46 g, 34 mmolů) v dichlormethanu (5 ml). Vzniklá směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 16 hodin. Pak byla reakční směs

přefiltrována, promyta dichlormethanem a vysušena za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 7,3 g (výtěžek 64 % molárních) hydrochloridu (3S)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-bromacetamidu ve formě pevné látky, která byla přímo použita do dalšího kroku.

4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyd (2,39 g, 16 mmolů) byl rozpuštěn v DMF (10 ml) a pak k němu byl přidán uhličitan draselný (7,3 g, 52 mmolů) a suspenze hydrochloridu (3S)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-bromacetamidu (3,5 g, 10 mmolů) v DMF (20 ml). Výsledná reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs rozdělena mezi vodu (100 ml) a ethylacetát (30 ml). Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (2 x 20 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (3 x 15 ml), vysušeny (MgSO_4) a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek (4 g) byl krystalizován ze směsi diethyletheru s hpetanem, přefiltrován a vysušen za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 2,7 g (výtěžek 71 % molárních) (S)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formyl-3-methoxyfenoxi)acetamidu ve formě pevné látky o teplotě tání 96 °C až 100 °C.

Vypočteno pro $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 67,63 %, H, 6,62 %, N, 7,51 %.

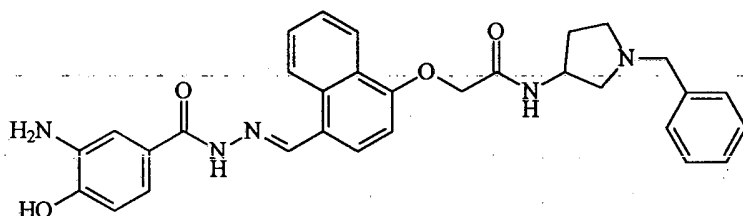
Nalezeno: C, 67,35 %, H, 6,61 %, N, 7,85 %; C, 67,24 %, H, 6,59 %, N, 7,82 %.

Hydrazid 3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny (50 mg, 0,3 mmolu) a (S)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formyl-3-methoxyfenoxi)acetamid (110 mg, 0,3 mmolu) byly rozpuštěny ve 2-propanolu (4 ml) a vzniklá reakční směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Vychladlá směs byla přefiltrována a sraženina byla promyta 2-propanolem (6 x 2 ml) a vysušena prosáváním, čímž bylo získáno 109 mg (výtěžek 70 % molárních) sloučeniny uvedené v titulu ve formě pevné látky o teplotě tání 139 °C až 141 °C.

HPLC-MS (Způsob B): R_f = 3,15 minut, m/z = 518.

Příklad 797

(S)-2-{4-[(3-amino-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naftyl-1-yloxy}-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)acetamid



(S)

4-hydroxy-1-naftaldehyd (2,71 g, 16 mmolů) byl rozpuštěn v DMF (10 ml) a pak k němu byl přidán uhličitán draselný (7,52 g, 52 mmolů) a suspenze hydrochloridu (3S)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-bromacetamidu (3,0 g, 10 mmolů) v DMF (20 ml). Výsledná reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs rozdělena mezi vodu (100 ml) a ethylacetát (30 ml). Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (2 x 20 ml) a spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (3 x 15 ml), vysušeny (MgSO_4) a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek (4 g) byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (110 g) mobilní fází ethylacetátem, čímž bylo získán olej (2 g), který byl krystalizován ze směsi diethyletheru s heptanem, čímž bylo získáno 1,8 g (výtěžek 45 % molárních) (S)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formyl-naftyl-1-yloxy)acetamidu ve formě pevné látky o teplotě tání 96 °C až 97 °C.

Vypočteno pro $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$: C, 73,36 %, H, 6,28 %, N, 7,13 %.

Nalezeno: C, 73,58 %, H, 6,28 %, N, 7,05 %; C, 73,55 %, H, 6,27 %, N, 7,03 %.

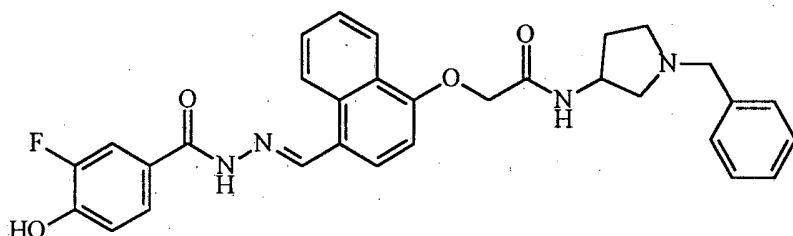
Hydrazid 3-amino-4-hydroxybenzoové kyseliny (50 mg, 0,3 mmolu) a (S)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formyl-naftyl-1-yloxy)acetamid (116 mg, 0,3 mmolu) byly rozpuštěny ve 2-propanolu (4 ml) a vzniklá reakční směs byla zahřívána k

varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Vychladlá směs byla přefiltrována a sraženina byla promyta 2-propanolem (3 x 3 ml) a vysušena prosáváním, čímž bylo získáno 143 mg (výtěžek 89 % molárních) sloučeniny uvedené v titulu ve formě pevné látky o teplotě tání 192 °C až 193 °C.

HPLC-MS (Způsob B): R_f = 5,18 minut, m/z = 538.

Příklad 798

(S)-2-{4-[(3-fluor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naph-
tyl-1-yloxy}-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)acetamid



(S)

Tato sloučenina byla připravena na pevném nosiči za použití, pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny, připravený postupem, který již byl popsán pro pryskyřici, na které byl vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny. Takže byl na pryskyřici připojen methylester 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny. Hydrolýzou methylesteru (vodný LiOH, dioxan, 60 °C) a následnou reakcí s hydrazinem (PyBOP, hydrazin, DMF) byla získána pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny.

Pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny, (1 g, 0,94 mmolu) byla ponechána 30 minut nabobtnat v DMF (10 ml) a přefiltrována. Tento proces byl ještě jednou zopakován. Pak byl přidán DMF (4 ml) a (S)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formylnaftyl-1-yloxy)acetamid (0,4 g, 0,94 mmolu) a dály byl přidán triethylorthoformiát (1,5 ml) a výsledná reakční směs byla protřepávána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs přefiltrována a pryskyřice byla postupně promyta DMF

(5 x 4 ml) a dichlormethanem (5 x 4 ml). Sloučenina byla odštěpena z pryskyřice přidáním 50% TFA v dichlormethanu, vyjádřeno v procentech objemových, (6 ml) a protřepáváním po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Po přefiltrování a extrakci pryskyřice směsí methanolu s dichlormethanem (4 : 6) (2 x 4 ml) následovala extrakce dichlormethanem (4 ml). Spojené filtráty byly odpařeny za sníženého tlaku a postupně kdestilovány s vlhkým methanolem, dichlormethanem, methanolem a dichlormethanem. Odparek (0,39 g) byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (40 g) mobilní fází směsí dichlormethanu s ethanolem a 25% vodným amoniakem (90 : 9 : 1) pak (85 : 13,5 : 1,5) a konečně (80 : 18 : 2). Čistě frakce byly spojeny a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 0,15 g sloučeniny uvedené v titulu.

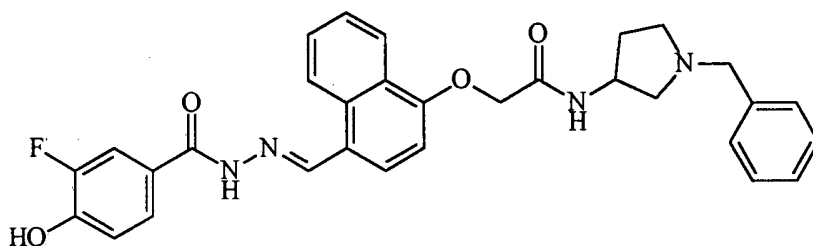
HPLC-MS (Způsob B): $R_f = 8,82$ minut, $m/z = 541$.

Vypočteno pro $C_{31}H_{29}N_4O_4F \cdot 0,25 CH_2Cl_2$: C, 66,81 %, H, 5,29 %, N, 9,97 %.

Nalezeno: C, 67,30 %, H, 5,48 %, N, 10,03 %; C, 67,33 %, H, 5,49 %, N, 10,02 %.

Příklad 799

(R)-2-{4-[(3-fluor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naftyl-1-yloxy}-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)acetamid



(R)

Tato sloučenina byla připravena stejným postupem jako v předešlém příkladu z výchozích látek pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny (1 g, 0,94 mmolu) a (R)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formyl-naftyl-1-yloxy)acetamidu (0,4 g, 0,94 mmolu). Po odštěpení

byla sloučenina čištěna kolonovou chromatografií, čímž bylo získáno 0,14 g sloučeniny uvedené v titulu.

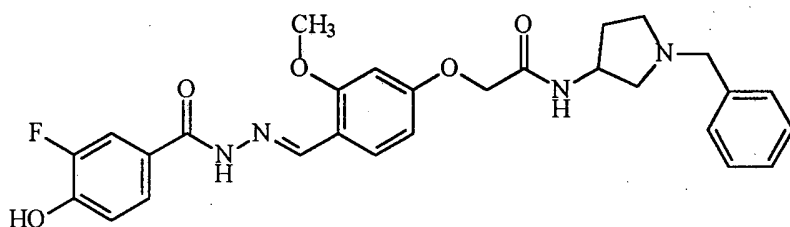
HPLC-MS (Způsob B): $R_f = 9,02$ minut, $m/z = 541$.

Vypočteno pro $C_{31}H_{29}N_4O_4F \cdot 0,25 CH_2Cl_2$: C, 66,81 %, H, 5,29 %, N, 9,97 %.

Nalezeno: C, 66,77 %, H, 5,46 %, N, 10,02 %; C, 67,14 %, H, 5,42 %, N, 9,97 %.

Příklad 800

(S)-2-{4-[(3-fluor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxyfenoxy}-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)acetamid



Tato sloučenina byla připravena stejným postupem jako v předešlém příkladu z výchozích látek pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny (1 g, 0,94 mmolu) a (S)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formyl-3-methoxyfenoxy)acetamidu (0,4 g, 0,94 mmolu). Po odštěpení byla sloučenina čištěna kolonovou chromatografií, čímž bylo získáno 0,13 g sloučeniny uvedené v titulu.

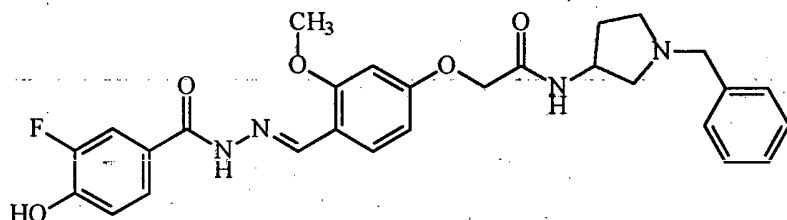
HPLC-MS (Způsob B): $R_f = 3,68$ minut, $m/z = 521$.

Vypočteno pro $C_{28}H_{29}N_4O_5F \cdot 0,25 CH_2Cl_2$: C, 62,63 %, H, 5,49 %, N, 10,34 %.

Nalezeno: C, 62,92 %, H, 5,83 %, N, 10,15 %; C, 62,71 %, H, 5,81 %, N, 10,16 %.

Příklad 801

(R)-2-{4-[(3-fluor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxyfenoxy}-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)acetamid



Tato sloučenina byla připravena stejným postupem jako v předešlém příkladu z výchozích látek pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny (1 g, 0,94 mmolu) a (R)-N-(1-benzylpyrrolidin-3-yl)-2-(4-formyl-3-methoxyfenoxy)acetamidu (0,4 g, 0,94 mmolu). Po odštěpení byla sloučenina čištěna kolonovou chromatografií, čímž bylo získáno 0,16 g sloučeniny uvedené v titulu.

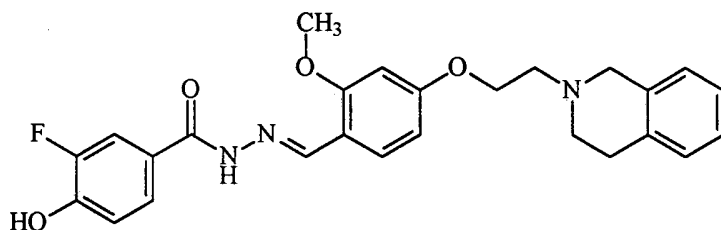
HPLC-MS (Způsob B): $R_f = 4,18$ minut, $m/z = 521$.

Vypočteno pro $C_{28}H_{29}N_4O_5F \cdot 0,25 CH_2Cl_2$: C, 62,63 %, H, 5,49 %, N, 10,34 %.

Nalezeno: C, 62,65 %, H, 5,73 %, N, 10,31 %; C, 62,84 %, H, 5,81 %, N, 10,30 %.

Příklad 802

{4-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)ethoxy]-2-methoxybenzyliden}hydrazid 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Tato sloučenina byla připravena stejným postupem jako v předešlém příkladu z výchozích látek pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-fluor-4-hydroxybenzoové kyseliny (1 g, 0,94 mmolu) a 4-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-2-yl)ethoxy]-2-methoxybenzaldehydu (0,4 g, 0,94 mmolu). Po

uhličitan draselný (3,4 g, 25 mmolů) a 1,2-dibromethan (4 ml, 50 mmolů) a výsledná reakční směs míchána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Pak byla přidána voda (150 ml) a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem (3 x 90 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysušeny (MgSO_4) a odpařeny za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 1,13 g (výtěžek 74 % molárních) 4-(2-bromethoxy)-8-methoxynaftalen-1-karbaldehydu.

HPLC-MS (Způsob A): $R_f = 14,1$ minut, $m/z = 309$.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-D_6): $\delta_H = 3,99$ (3H,s), 7,00 (1H,d), 7,20 (1H,d), 7,47 (1H,t), 7,88 (2H,m), 10,9 (1H,s).

Pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (2 g, 1,8 mmolu), byla nabobtnána v DMF (25 ml) po dobu 30 minut a pak k ní byl přidán 4-(2-bromethoxy)-8-methoxynaftalen-1-karbaldehyd (1,7 g, 5,4 mmolu) a triethylorthoformiát (1,2 ml) a vzniklá směs byla protřepávána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty. Reakční směs byla přefiltrována a pryskyřice byla postupně promyta DMF (3 x 25 ml), dichlormethanem (4 x 25 ml) a N-methyl-2-pyrrolidonem (NMP) (2 x 25 ml). Pak byl přidán NMP (25 ml), jodid draselný (0,6 g) a 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (2,25 ml, 18 mmolů) a vzniklá reakční směs byla protřepávána po dobu 16 hodin za laboratorní teploty a přefiltrována. Pak byla reakční směs přefiltrována a pryskyřice byla postupně promyta NMP (2 x 25 ml) a dichlormethanem (6 x 25 ml). Sloučenina byla odštěpena z pryskyřice přidáním 50% roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (30 ml), vyjádřeno v procentech hmotnostních, a protřepáváním po dobu 1 hodiny za laboratorní teploty. Pak byla směs přefiltrována, pryskyřice byla extrahována dichlormethanem (2 x 30 ml) a spojené extrakty byly odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl rozdělen mezi ethylacetát (80 ml) a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Vodná vrstva byla

extrahována ethylacetátem (2 x 80 ml) a spojené organické extrakty byly vysušeny (MgSO_4) a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn kolonovou chromatografií na silikagelu (200 ml) mobilní fází směsí dichlormethanu s methanolem (9 : 1). Tak bylo získáno 217 mg sloučeniny uvedené v titulu.

HPLC-MS (Způsob A): $R_f = 9,14$ min; $m/z = 530$.

Obecný postup pro příklady 804 až 824

Sloučeniny byly připraveny jako jedinečné entity podle následující rovnice:

Pryskyřice-[Stavební blok 1]->

Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]->

Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]

a byly najednou odchráněny (pokud je to požadováno) a odštěpeny z pryskyřice pomocí 50% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu, vyjádřeno v procentech objemových, čímž byly získány požadované sloučeniny jako jednotlivé entity obecného vzorce (XVIII):

Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]
(XVIII)

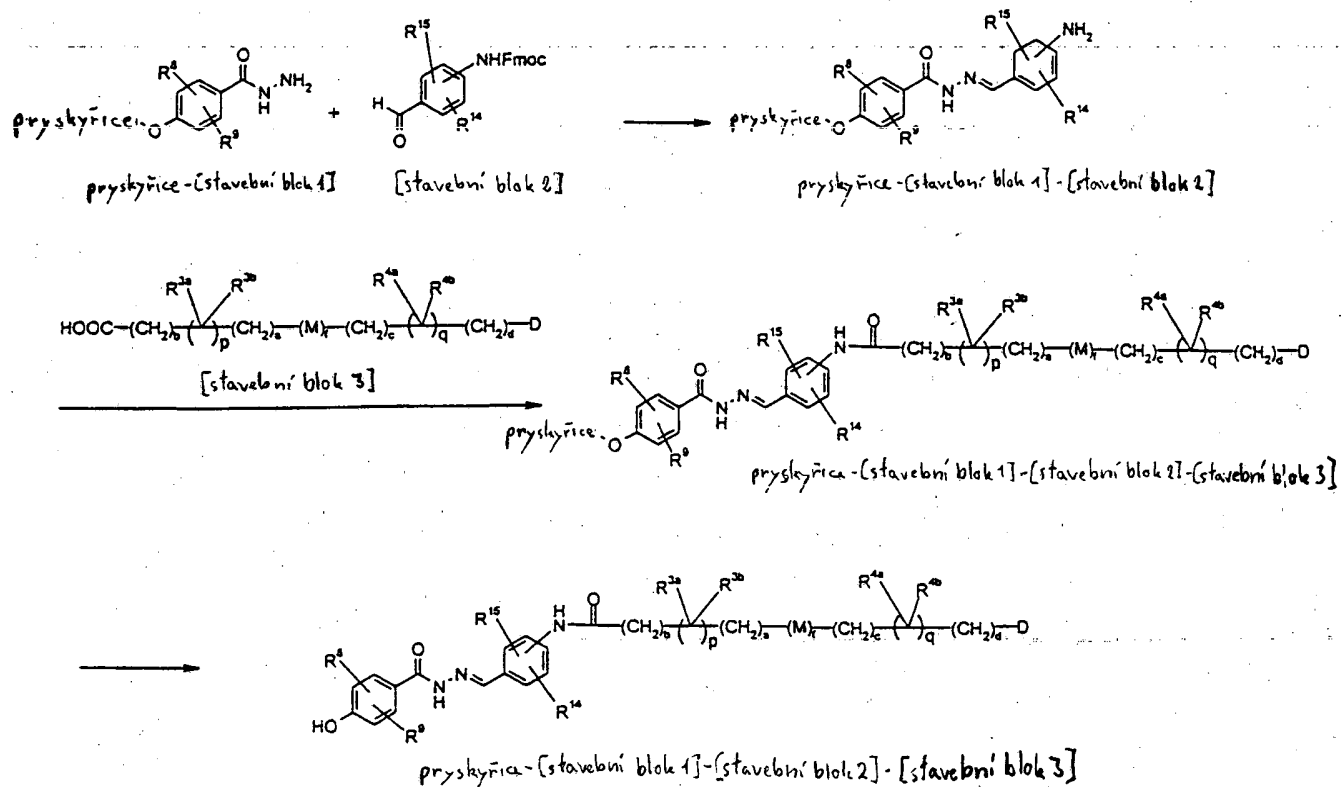
Následující sloučeniny byly připraveny jako jedinečné entity paralelní syntézou na pevném nosiči. Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1] a připojení [Stavebního bloku 2] bylo provedeno ručně, zatímco připojení [Stavebního bloku 3] a odštěpení z pryskyřice bylo provedeno na přístroji Advanced ChemTech Model 496 HTS v několika krocích.

Výchozí pryskyřice, Pryskyřice-[Stavební blok 1], byla připravena postupem, který již byl popsán.

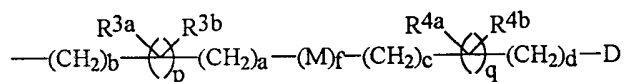
Jako pryskyřice byla použita polystyrenová pryskyřice s Wangovým raménkem a substituční kapacitou 0,9 mmolu na gram.

Všechny sloučeniny jsou založeny na postupném připojení [Stavebního bloku 2] a [Stavebního bloku 3] ke zbytku Pryskyřice-[Stavební blok 1] plně kombinatorickým způsobem

pomocí nukleofilní substituční reakce podle následujícího reakčního schématu:

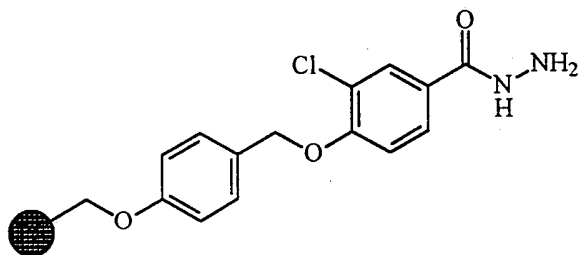


kde R^8 , R^9 , R^{14} , R^{15} a



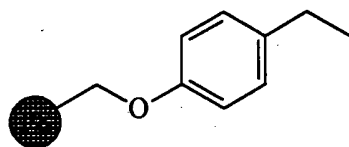
odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I).

Byly použity následující pryskyřice, označované v předkládaném vynálezu jako Pryskyřice-[Stavební blok 1].



kde PS je polystyren. V následujícím textu je "pryskyřice" polystyrenová pryskyřice s Wangovým raménkem

kde



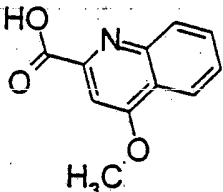
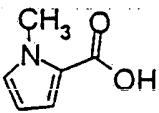
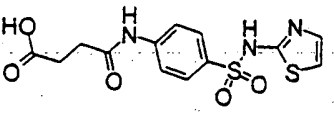
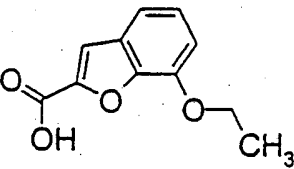
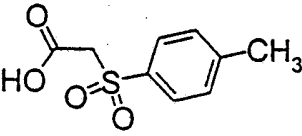
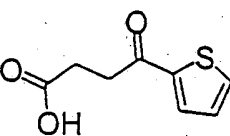
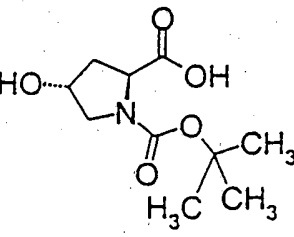
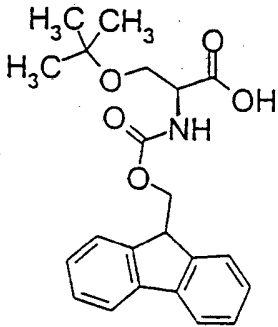
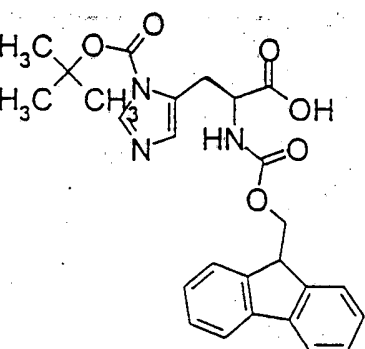
= Pyskyřice

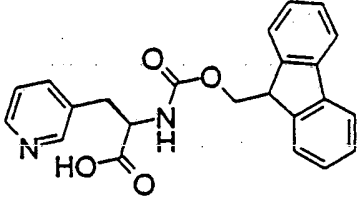
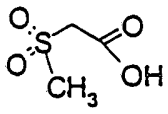
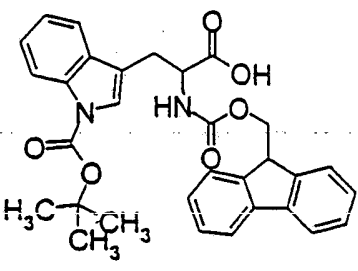
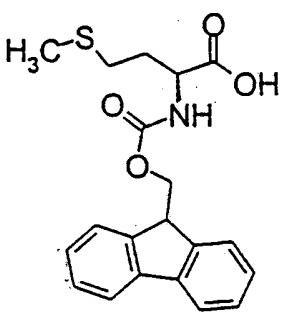
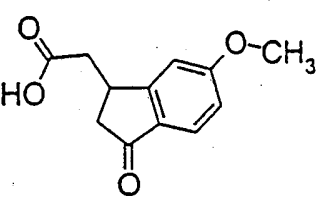
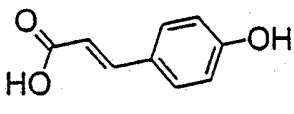
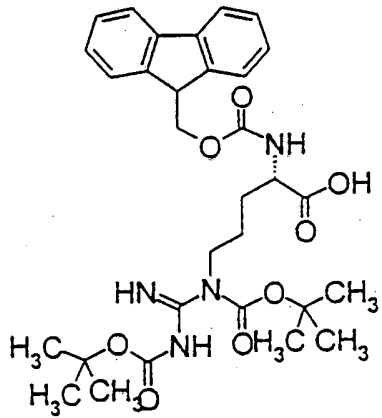
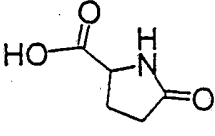
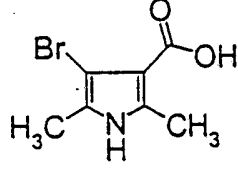
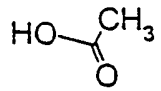
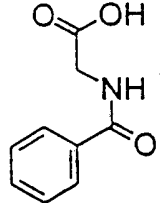
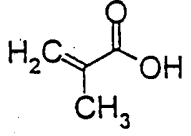
Byly použity následující stavební bloky.

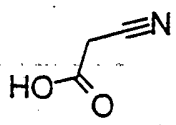
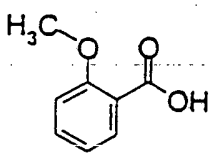
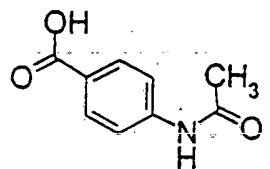
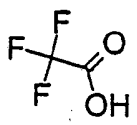
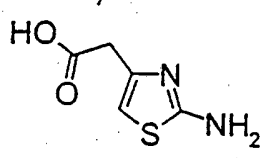
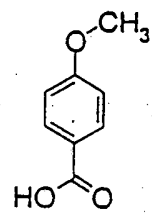
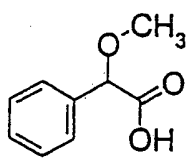
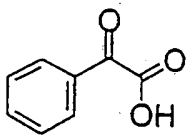
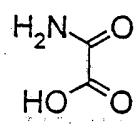
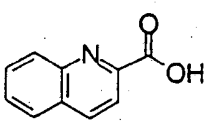
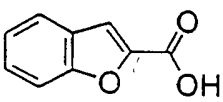
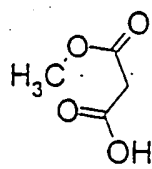
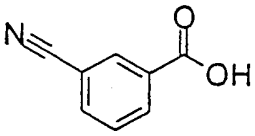
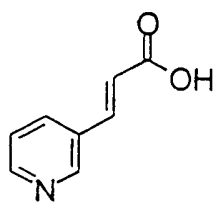
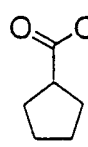
[Stavební blok 2]

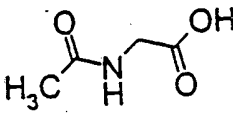
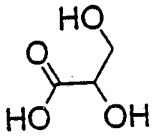
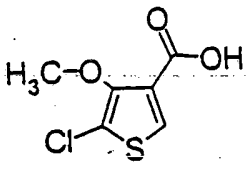
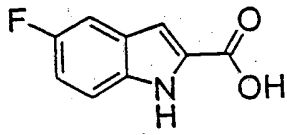
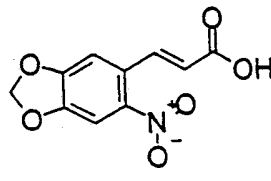
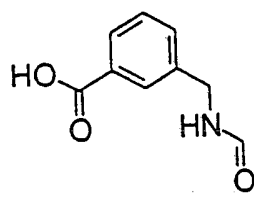
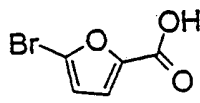
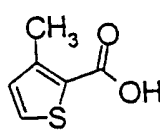
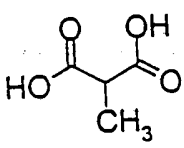
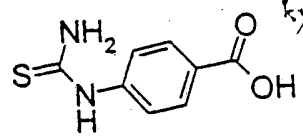
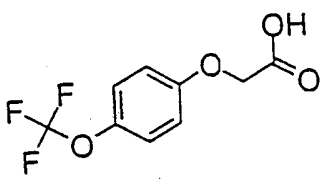
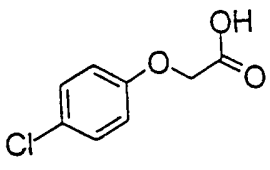
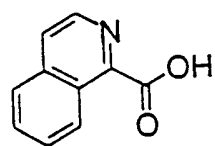
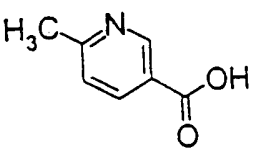
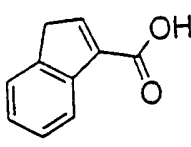
(4-Formyl-3-methoxy f. enyl) karbamová kyselina 9H-fluoren-9-ylmethyl ester:	(4-Formyl-2-methoxy f. enyl) karbamová kyselina 9H-fluoren-9-ylmethyl ester
3-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-4-formyl f. enyl) karbamová kyselina 9H-fluoren-9-ylmethyl ester:	(5-Formyl-2-methoxy f. enyl) karbamová kyselina 9H-fluoren-9-ylmethyl ester:

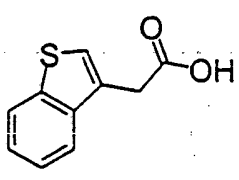
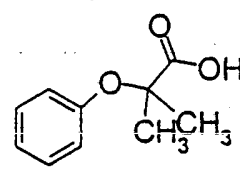
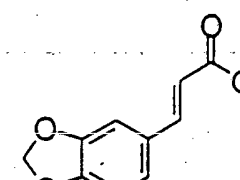
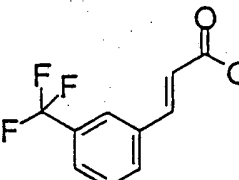
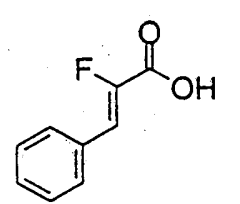
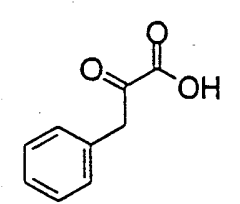
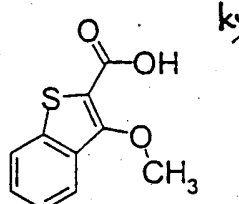
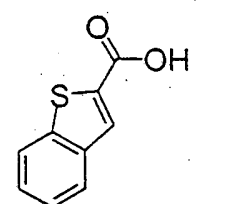
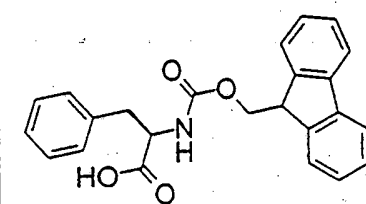
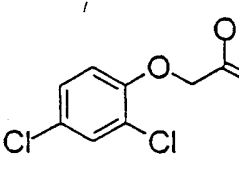
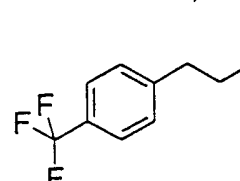
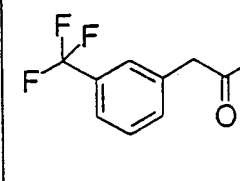
[Stavební blok 3]

4-Methoxy-2-chinolin karboxylová kyselina 	N-Methylpyrrole-2-karboxylová kyselina 	Sukcinylsulfathiazol 
7-Ethoxybenzofuran-2-karboxylová kyselina 	4-Toluen sulfonyloctová kyselina 	3-(2-Thienoyl)propionová kyselina 
Boc-Hyp-OH 	N-fmoc-O-t-butyl-L-serin 	Fmoc-His(Boc)-OH 

Fmoc-beta-(3-pyridyl)-D-Ala-OH 	Methan sulfonylová kyselina 	Fmoc-Trp(Boc)-OH 
Fmoc-L-Methionin 	5-Methoxy-1-indanon -3-octová kyselina 	4-Hydroxyisokojicová kyselina 
Fmoc-Arg(Boc)-2-OH 	5-Oxopyrrolidin -2-karboxylová kyselina 	4-Brom -2,5-dimethyl-1-H-pyrrol -3-karboxylová kyselina 
kyselina octová 	Hippurová kyselina 	2-Methylpropenová kyselina 

Kyano-octová kyselina 	O-Anýzová kyselina 	4-Acetamidobenzoová kyselina 
Trifluorooctová kyselina 	2-Amin-4-thiazol octová kyselina 	p-Anýzová kyselina 
Alfa-Methoxy f enyloctová kyselina 	Benzoylmravenčí kyselina 	Oxamová kyselina 
Chinolin-2-karboxylová kyselina 	Benzofuran-2-karboxylová kyselina 	Monomethyl malonat 
3-Kyanobenzoová kyselina 	3-(3-Pyridyl)akrylová kyselina 	Cyclopentan karboxylová kyselina 

N-Acetylglycin 	DL-Glycerová kyselina 	2-Chlor -3-methoxythiofen -4-karboxylová kyselina 
5-Fluor indol -2-karboxylová kyselina 	3-(4,5-Methylen dioxy-2-nitrofenyl)akrylová kyselina 	3-(Formylaminomethyl)benzoová kyselina 
5-Brom -2-furová kyselina 	3-Methylthiofen-2-karboxylová kyselina 	Methylmalonová kyselina 
4-Thioureido-benzoová kyselina 	(4-Trifluoromethoxy)phenoxy acetic acid 	(4-Chlor fenoxy)octová kyselina 
Isochinolin -1-karboxylová kyselina 	6-Methylnikotinová kyselina 	3H-Inden -1-karboxylová kyselina 

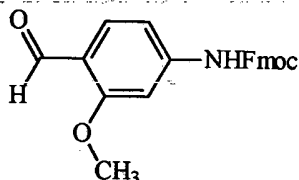
Benzo[b]thien-3-yl octová kyselina 	2-methyl-2-phenoxypropionová kyselina 	3-Benzo[1,3]dioxol-5-yl- akrylová kyselina 
3-(3-Trifluoromethylphenyl) akrylová kyselina 	2-Fluoro-3-phenylakrylová kyselina 	2-Oxo-3-phenylpropionová kyselina 
3-Methoxybenzo[b]thio- fen-2-karboxylová kyselina 	Benzo[b]thiofen-2- karboxylová kyselina 	Fmoc-phenylalanin 
(2,4-Dichlorophenoxy)octová kyselina 	3-(4-Trifluoromethylphenyl)- propionová kyselina 	(3-Trifluoromethylphenyl)- octová kyselina 

Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1]

Pryskyřice byla připravena postupem, který již byl popsán.

Příprava [Stavebního bloku 2]

9H-fluoren-9-ylmethylester (4-formyl-3-methoxyfenyl) karbamové kyseliny



Methylester 4-amino-2-methoxybenzoové kyseliny (14,7 g, 7,3 mmolu) a Fmoc-Osu (26,1 g, 77,3 mmolu) byl míchán ve směsi acetonitrilu a vody (1 : 1, 320 ml) za varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Reakční směs byla odpařena na poloviční objem a pevný podíl byl odfiltrován. Izolovaná pevná látka byla rozpuštěna v ethylacetátu (300 ml) a promyta 0,4 M kyselinou chlorovodíkovou (200 ml), 0,2 M kyselinou chlorovodíkovou (200 ml), vodou (200 ml) a 20% roztokem chloridu sodného, vyjádřeno v procentech hmotnostních, (200 ml). Po vysušení (síranem hořečnatým) byla organická vrstva odpařena za sníženého tlaku a pevná látka byla promyta methanolem a vysušena.

Surový produkt (12 g) byl pod dusíkovou atmosférou rozpuštěn v dichlormethanu (1 l) a po kapkách byl k němu za teploty 0 °C až 5 °C přidán roztok diisobutylhydridohlinitanu (90 ml, 1,2 M v toluenu). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin při teplotě 20 °C a reakce byla ukončena přikapáváním vody (58 ml) při teplotě 0 °C až 5 °C. Reakční směs pak byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 3 hodin a přefiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. Surový produkt (6,8 g) byl suspendován v dichlormethanu (400 ml) a pak byl přidán oxid manganičitý (15,6 g, 180 mmolů). Výsledná reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 16 hodin a přefiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 5,1 g sloučeniny uvedené v titulu.

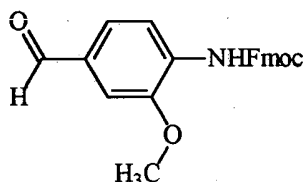
Teplota tání 187 °C až 188 °C.

HPLC-MS (Způsob A): R_f = 15,1 minut, m/z = 374.

Mikroanalýza: vypočteno - C, 73,98 %, H, 5,13 %, N, 3,75 %.

nalezeno - C, 73,44 %, H, 5,20 %, N, 3,56 %.

9H-fluoren-9-ylmethylester (4-formyl-2-methoxyfenyl) karbamové kyseliny



Do ledem chlazené suspenze 4-amino-3-methoxybenzoové kyseliny (12,3 g, 72 mmolů) v methanolu (250 ml) byl po kapkách přidán thionylchlorid (12,8 g, 108 mmolů). Výsledná reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin při teplotě 20 °C a odpařena za sníženého tlaku. Pak byl přidán ethylacetát (250 ml) a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (150 ml) a organická vrstva byla promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 50 ml), vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt (12,5 g) a Fmoc-Osu (28 g, 83 mmolů) byl míchán ve směsi acetonitrilu a vody (1 : 1, 240 ml) při teplotě 90 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs byla odpařena na poloviční objem. Pak byl přidán ethylacetát (200 ml) a 0,4 M kyselina chlorovodíková. Organická vrstva byla promyta 0,2 M kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), vodou (200 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (2 x 100 ml). Po vysušení (síranem hořečnatým) byla organická vrstva odpařena za sníženého tlaku a odparek byl krystalizován z methanolu a vysušen.

Teplota tání 96 °C až 98 °C.

HPLC-MS (Způsob 1): R_f = 32,4 minut

Mikroanalýza: vypočteno - C, 71,45 %, H, 5,25 %, N, 3,74 %.

nalezeno - C, 71,32 %, H, 5,24 %, N, 3,41 %.

Produkt (12 g, 29,7 mmolu) byl pod dusíkovou atmosférou rozpuštěn v dichlormethanu (800 ml) a po kapkách byl k němu za

teploty 0 °C až 5 °C přidán roztok diisobutylhydridohlinitanu (90 ml, 1,2 M v toluenu). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin při teplotě 20 °C a reakce byla ukončena přikapáváním vody (58 ml) při teplotě 0 °C až 5 °C. Reakční směs pak byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 3 hodin a přefiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 5,5 g produktu (teplota tání) 196 °C až 171 °C). Produkt (5,5 g) byl suspendován v dichlormethanu (325 ml) a pak byl k němu přidán oxid manganičitý (12,8 g, 148 mmolů). Výsledná reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 16 hodin a přefiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 3,5 g sloučeniny uvedené v titulu. Ta pak byla překrytalizována z ethylacetátu.

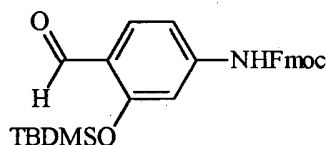
Teplota tání 150 °C až 152 °C.

HPLC-MS (Způsob A): R_f = 30,6 minut

Mikroanalýza: vypočteno - C, 73,98 %, H, 5,13 %, N, 3,75 %.

nalezeno - C, 73,54 %, H, 5,18 %, N, 3,65 %.

9H-fluoren-9-ylmethylester 3-(tert,-butyldimethylsilanyloxy)-4-formylfenyl)karbamové kyseliny



Methylester 4-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonylamino)-2-hydroxybenzoové kyseliny

Do ledem chlazeného roztoku 4-aminosalicylové kyseliny (10,0 g, 65,3 mmolu) v methanolu (200 ml) byl po kapkách přidán thionylchlorid (19,4 g, 163 mmolů). Výsledná reakční směs byla zahřívána na teplotu 65 °C po dobu 6 dnů. Reakční směs byla odpařena za sníženého tlaku a surový produkt byl rozpuštěn ve směsi acetonitrilu a vody (1 : 1, 220 ml). Pak byl do roztoku přidán Fmoc-Osu (22,0 g, 65,3 mmolu) a reakční směs byla míchána při teplotě 90 °C po dobu 16 hodin. Reakční směs byla za sníženého tlaku odpařena na objem 100 ml a byl k ní přidán ethylacetát (250 ml) a voda (50 ml). Organická

vrstva byla oddělena a promyta vodou (2 x 50 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (2 x 50 ml), vysušena (síranem hořečnatým) a odpařena za sníženého tlaku.

Odparek byl čištěn na silikagelu (300 g) mobilní fází ethylacetátem s n-heptanem (1 : 2). Produkt byl krystalizován z methanolu, čímž byl získán methylester 4-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonylamino)-2-hydroxybenzoové kyseliny

Teplota tání 156 °C až 159 °C.

HPLC-MS (Způsob 1): R_f = 31,7 minut

Mikroanalýza: vypočteno - C, 70,94 %, H, 4,92 %, N, 3,60 %.

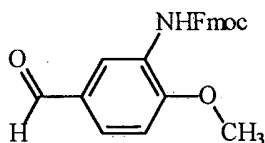
nalezeno - C, 70,73 %, H, 4,98 %, N, 3,37 %.

Methylester 4-(9H-fluoren-9-ylmethoxykarbonylamino)-2-hydroxybenzoové kyseliny (4,36 g, 11,2 mmolu) byl rozpuštěn v dimethylformamidu (20 ml), byl k němu přidán imidazol (1,92 g, 28 mmolů) a po kapkách tert.-butyldimethylsilylchlorid (2,09 g, 13,4 mmolu) rozpuštěný v dimethylformamidu (10 ml) a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 16 hodin. Pak byla reakční směs nalita do vody (160 ml) a extrahována ethylacetátem (4 x 50 ml). Spojené organické vrstvy byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (4 x 50 ml), vysušeny (síranem hořečnatým) a odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn na silikagelu (150 g) mobilní fází ethylacetát s heptanem (15 : 85). Izolovaný produkt (3,10 g, 6,15 mmolu) byl pod dusíkovou atmosférou rozpuštěn v dichlormethanu (200 ml). Po kapkách byl k němu za teploty 0 °C až 5 °C přidán roztok diisobutylhydridohlinitanu (18,5 ml, 1,2 M v toluenu). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 3,5 hodin při teplotě 20 °C a reakce byla ukončena přikapáváním vody při teplotě 0 °C až 5 °C. Po 2,5 hodinách při teplotě 20 °C byla reakční směs přefiltrována a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. Odparek byl čištěn na silikagelu mobilní fází ethylacetát s n-heptanem (1 : 3). Izolovaný produkt (2,40 g) byl rozpuštěn v dichlormethanu (120 ml) a pak byl k němu přidán oxid manganičitý (4,39 g,

50,5 mmolu). Výsledná reakční směs byla míchána při teplotě 0 °C po dobu 16 hodin a přefiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku a odparek byl čištěn na silikagelu mobilní fází ethylacetát s n-heptanem (15 : 85), čímž bylo získáno 1,0 g sloučeniny uvedené v titulu.

HPLC-MS (Způsob 1): R_f = 30,7 minut a 36,8 minut

9H-fluoren-9-ylmethylester (5-formyl-2-methoxyfenyl)karbamové kyseliny



Do ledem chlazené suspenze 3-amino-4-methoxybenzoové kyseliny (9,48 g, 56,7 mmolu) v methanolu (180 ml) byl po kapkách přidán thionylchlorid (10,3 g, 85 mmolů). Výsledná reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 16 hodin a odpařena za sníženého tlaku. Pak byl přidán ethylacetát (100 ml) a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a organická vrstva byla promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 40 ml), vysušena (síranem hořečnatým a odpařena za sníženého tlaku. Surový produkt (7,7 g) a Fmoc-Osu (12,9 g, 38,2 mmolu) byly míchány ve směsi acetonitrilu a vody (1 : 1, 75 ml) při teplotě 20 °C po dobu 16 hodin a zahřívána k varu pod zpětným chladičem po dobu 3,5 hodiny. Reakční směs byla odpařena na poloviční objem a pevný podíl byl odfiltrován, čímž byla získána směs 15 g surového meziprojektu.

Produkt (5 g, 12 mmolů) byl pod dusíkovou atmosférou rozpuštěn v dichlormethanu (400 ml) a po kapkách byl k němu za teploty 0 °C až 5 °C přidán roztok diisobutylhydridohlinitanu (38 ml, 1,2 M v toluenu). Vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 16 hodin při teplotě 20 °C a reakce byla ukončena přikapáváním vody (23 ml) při teplotě 0 °C až 5 °C. Reakční směs pak byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 1,5 hodiny a přefiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku, čímž

bylo získáno 4,9 g meziprojektu. Produkt (4,9 g) byl suspendován v dichlormethanu (180 ml) a pak byl k němu přidán oxid manganičitý (11,2 g, 129 mmolů). Výsledná reakční směs byla míchána při teplotě 20 °C po dobu 16 hodin a přefiltrována. Filtrát byl odpařen za sníženého tlaku, čímž bylo získáno 4,3 g surového produktu, který byl čištěn na silikagelu (150 g) mobilní fází ethylacetát s n-heptanem (3 : 7), čímž bylo získáno 1,9 g sloučeniny uvedené v titulu.

Teplota tání 139 °C až 142 °C.

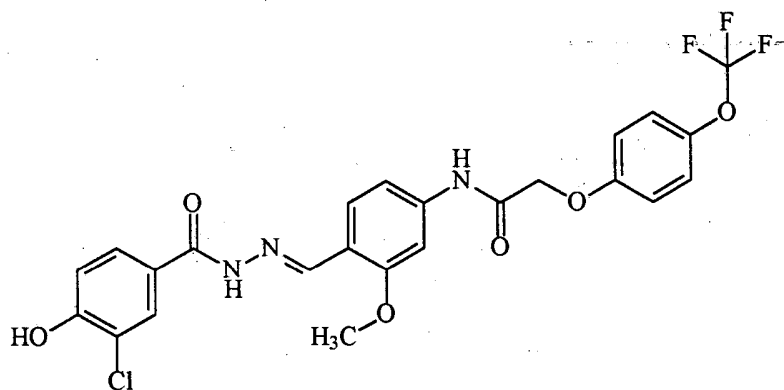
HPLC-MS (Způsob A): R_f = 29,8 minut

Mikroanalýza: vypočteno - C, 73,98 %, H, 5,13 %, N, 3,75 %.

nalezeno - C, 73,45 %, H, 5,17 %, N, 3,72 %.

Příklad 804

N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxyfenyl}-2-(4-trifluormethoxyfenoxy)acetamid



Krok 1: Připojení aldehydu [Stavební blok 2] k Pryskyřice-[Stavební blok 1]

0,75 g pryskyřice (Wangova pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny) bylo po dobu 30 minut nabobtnáno v dimethylformamidu (6 ml) a odlito. Pak byl přidán aldehyd (9H-fluoren-9-ylmethylester 4-formyl-3-methoxyfenylkarbamové kyseliny, 0,5 g, 1,36 mmolů) rozpuštěný v dimethylformamidu (3 ml) a dále byl přidán triethylorthoformát (1,5 ml). Vzniklá reakční směs byla protřepávána po dobu 16 hodin při teplotě 20 °C a odlita. Pryskyřice byla promyta dimethylformamidem (5 x 4 ml),

dichlormethanem (5 x 4 ml) a dimethylformamidem (5 x 4 ml). Připojení aldehydu bylo opakováno dvakrát.

Krok 2: Odchránění anilinu

Pryskyřice byla nabobtnána v dimethylformamidu (5 ml) a byl k ní přidán piperidin (1,25 ml). Po 30 minutách protřepávání byla pryskyřice slita a promyta dimethylformamidem (5 x 4 ml), N-methylpyrrolidonem (5 x 4 ml) a dimethylformamidem (5 x 4 ml).

Krok 3: Připojení kyseliny [Stavební blok 3] k Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]

Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2] byl nabobtnán v dimethylformamidu (2,5 ml) a byla k němu přidána kyselina (4-trifluormethoxy)fenoxy octová kyselina (0,64 g, 2,7 mmolu) a diisopropylkarbodiimid (0,21 ml). Po 5 minutách protřepávání byl přidán dimethylaminopyridin (0,34 ml) a vzniklá reakční směs byla protřepávána po dobu 3 hodin a slita. Pryskyřice byla promyta dimethylformamidem (5 x 4 ml), dichlormethanem (5 x 4 ml) a dimethylformamidem (5 x 4 ml). Připojení kyseliny bylo opakováno dvakrát, ale při opakování s reakčním časem 16 hodin.

Krok 4: Odštěpení z pryskyřice

Pryskyřice byla nabobtnána v dichlormethanu (2,5 ml) a byla k ní přidána kyselina trifluorooctová (2,5 ml). Po 1 h protřepávání byl pryskyřice slita. Rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Odparek byl krystalizován z methanolu, čímž bylo získáno 0,2 g sloučeniny uvedené v titulu.

Teplota tání 235 °C až 236,5 °C.

HPLC-MS (Způsob A): R_f = 13,5 minut; m/z = 538

Mikroanalýza: vypočteno - C, 53,59 %, H, 3,56 %, N, 7,81 %.
nalezeno - C, 53,57 %, H, 3,58 %, N, 7,51 %.

Dále byla knihovna všech možných kombinací uvedených stavebních bloků ([stavební blok 1], [stavební blok 2] a [stavební blok 3]) připravena najednou jako jednotlivé entity analogicky jako v předchozím příkladu na Advanced ChemTech

Model 384 HTS za použití následujícího ChemFile pro ovládání operací syntetizéru. Předpokládá se, že všechny sloučeniny jsou v příslušných jamkách.

Čtyři aldehydy [Stavební blok 2], 9H-fluoren-9-ylmethylester (4-formyl-3-methoxyfenyl)karbamové kyseliny, 9H-fluoren-9-ylmethylester (4-formyl-2-methoxyfenyl)karbamové kyseliny, 9H-fluoren-9-ylmethylester 3-(tert.-butyldimethylsilanyloxy)-4-formylfenyl)karbamové kyseliny a 9H-fluoren-9-ylmethylester (5-formyl-2-methoxyfenyl)karbamové kyseliny byly připojeny ke čtyřem jednotlivým dávkám pryskyřice, na které byl vázaný hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (pryskyřice-[stavební blok1]) stejným postupem jako v kroku 1 předešlého příkladu. Následně bylo provedeno odchránění Fmoc z anilinové skupiny postupem popsáním v kroku 2 předešlého příkladu.

Takto připravené čtyři různé příklady pryskyřice-[stavební blok 1]-[stavební blok 2] byly rovnoměrně rozdělena do jamek syntetizéru před inicializací celého zařízení. Připojení [stavebního bloku 3] bylo provedeno plně kombinatorickým způsobem se čtyřmi typy pryskyřice-[stavební blok 1]-[stavební blok 2] obecným postupem popsáním v kroku 3 předešlého příkladu. Konečné odštěpení bylo provedeno obecným postupem popsáním v kroku 4 předešlého příkladu. Během tohoto štěpení také dochází k odštěpení chránících skupin citlivých na kyselé prostředí. Tyto dva kroky a to 3 a 4 se provádějí (v několika krocích) na automatickém syntetizéru ACT 496 HTS za použití následujícího ChemFile pro ovládání zařízení.

ChemFile: C:\DATA\90250017.CHM

```
1 Empty BR1to96 for 2.000 minute(s)
2 Flush Arm1 with NMParm1 amd DCMarm1
3
4 REM Adding acids 1 to 36
5
6 Dispense Sequence C:\act\ACID1-36.DSP with 1000ul to RB1to96
  rack using NMParm1
```


7 Mix for 2.00 minutes at 600 rpm(s)
8 Pause
9 Mix for 2.00 minutes at 600 rpm(s)
10
11 REM Adding acids 37 to 48
12
13 Dispense Sequence ACI37-48.DSP with 1000ul to RB1to96 rack
using NMParm1
14 Mix for 2.00 minutes at 600 rpm(s)
15
16 Pause
17
18 REM Adding DIC
19
20 Transfer 300ul from Monomer1to36[12]() to RB1to96[2-48]
using NMParm1
21 Mix for 2.00 minutes at 600 rpm(s)
22 Transfer 300ul from Monomer1to36[13]() to RB1to96[50-96]
using NMParm1
23 Mix for 10.00 minutes at 600 rpm(s)
24
25 REM Adding DMAP
26
27 Transfer 200ul from Monomer1to36[14]() to RB1to96[2-48]
using NMParm1
28 Transfer 200ul from Monomer1to36[14]() to RB1to96[50-96]
using NMParm1
29
30 REM Mixing overnight
31
32 Mix for 10.00 minutes at 600 rpm(s)
33 Wait for 20.000 minute(s)
34 Repeat from step 32, 150 times
35

36 REM wash

37

38 Empty RB1to96 for 2.000 minute(s)

39 Dispense System Fluid NMPdualarms* 1000ul to RB1to96[1-96]

40 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)

41 Empty RB1to96 for 2.000 minute(s)

42 Repeat from step 39, 5 times

43

44 REM de fmoc

45 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)

46 Dispense Sequence C:\act\DEFMOC.DSP with 1500ul to RB1to96
rack using NMParm1

47 Mix for 15.00 minutes at 600 rpm(s)

48 Empty RB1to96 for 3.000 minute(s)

49 Empty RB1to24 for 3.000 minute(s)

50 Empty RB49to72 for 2.000 minute(s)

51 Pause

52

53 REM wash

54 Dispense System Fluid NMPdualarms* 1000ul to RB1to96[1-96]

55 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)

56 Empty RB1to96 for 3.000 minute(s)

57 Repeat from step 54, 2 times

58 Flush Arm1 with NMParm1 and DCMarm1, Arm2 with DCMarm2

59 Dispense System Fluid DCMdualarm* 1000ul to RB1to96[1-96]

60 Mix for 3.00 minutes at 600 rpm(s)

61 Empty RB1to96 for 3.000 minute(s)

62 Repeat from step 59, 5 times

63

64 REM TFA CLEAVAGE

65

66 Mix for 1.00 minutes at 300 rpm(s)

67 Transfer 1000ul from Reagent2[1]() to RBCleavagelto96[1-96]
using DCMarm1

68 Mix for 1.00 hours at 600 rpm(s)

69 Empty RBcleavagelto96 for 30 second(s)

70 Dispense System Fluid DCMdualarm* 500ul to
RBcleavagelto96[1-96]

71 Mix for 5.00 minutes at 300 rpm(s)

72 Empty RBcleavagelto96 for 30 second(s)

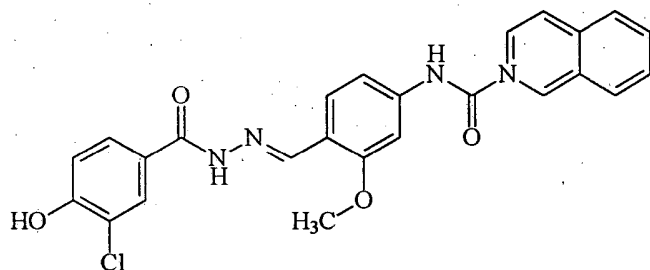
73

Rozdělovací sekvence souborů C:\act\ACID1-36.DSP jsou podprogramy, které ovládají kombinatorické přidávání aminů do čtyř reakčních bloků, které každé sestávají z 96 jamek v syntetizéru.

Příklady sloučenin z této knihovny byly charakterizovány HPLC-MS (molekulová hmotnost a retenční čas) a zahrnují následující příklady.

Příklad 805

{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny

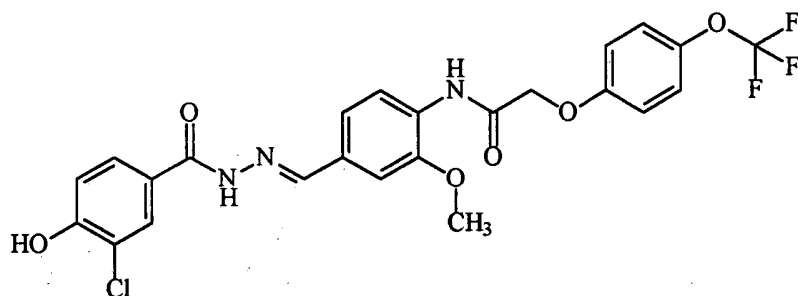


Teplota tání 236 °C až 238 °C

HPLC (Způsob 1) R_f = 26,2 minut

Příklad 806

N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2-methoxy-fenyl}-2-(4-trifluormethoxyfenoxi)acetamid

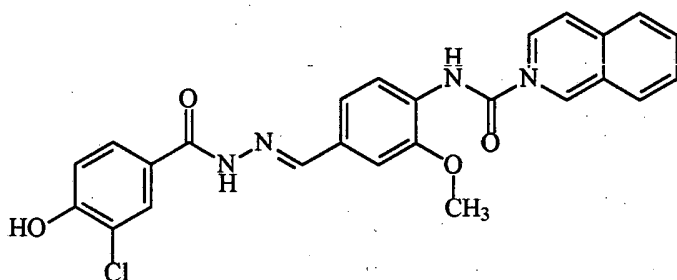


Teplota tání 216 °C až 218 °C

HPLC (Způsob 1) R_f = 26,6 minut

Příklad 807

{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2-methoxy-fenyl}amid chinolin-2-karboxylové kyseliny

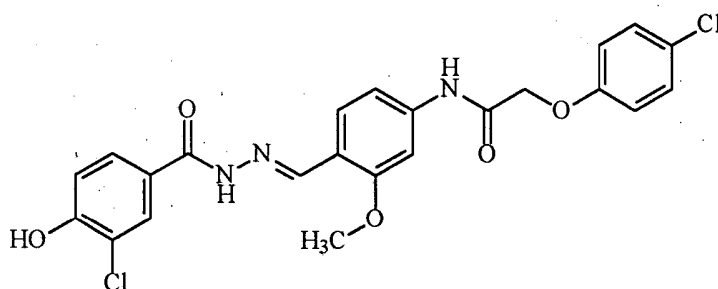


Teplota tání 159 °C až 162 °C

HPLC (Způsob 1) R_f = 27,7 minut

Příklad 808

N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}-2-(4-chlorfenoxy)acetamid

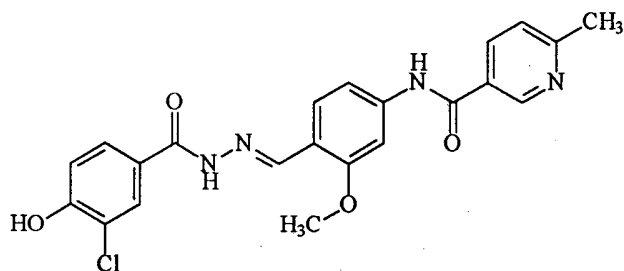


Teplota tání 216 °C až 218 °C

HPLC-MS (Způsob 1) R_f = 13,4 minut; m/z = 488

Příklad 809

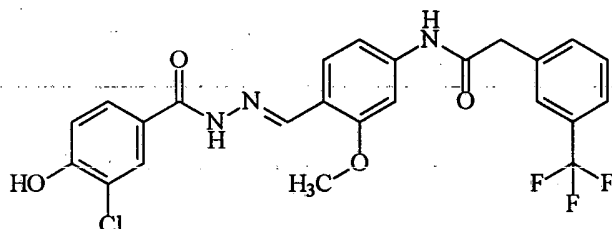
N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}-6-methylnikotinamid



HPLC-MS (Způsob A) R_f = 8,2 minut; m/z = 439

Příklad 810

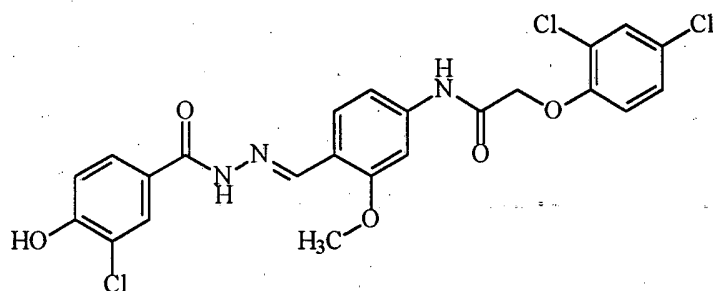
N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}-2-(3-trifluormethylfenyl)acetamid



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 13,4$ minut; $m/z = 506$

Příklad 811

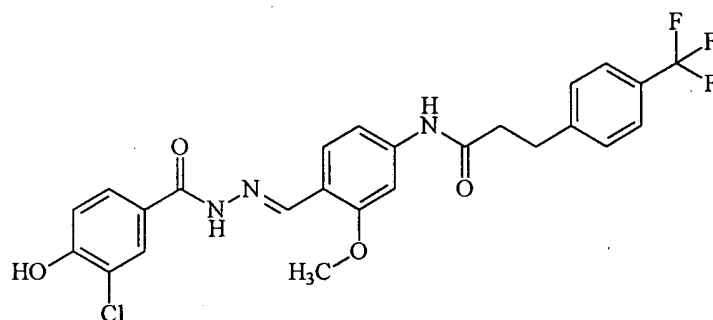
N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}-2-(2,4-dichlorfenoxy)acetamid



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 14,3$ minut; $m/z = 524$

Příklad 812

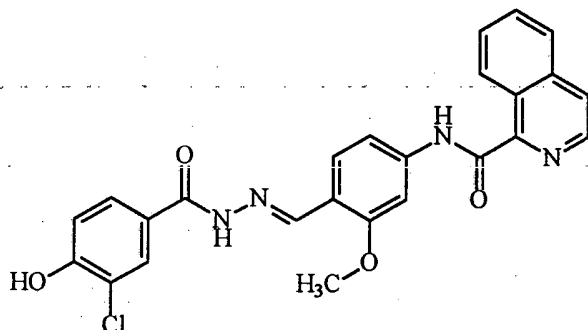
N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}-3-(4-trifluormethylfenyl)propionamid



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 14,0$ minut; $m/z = 520$

Příklad 813

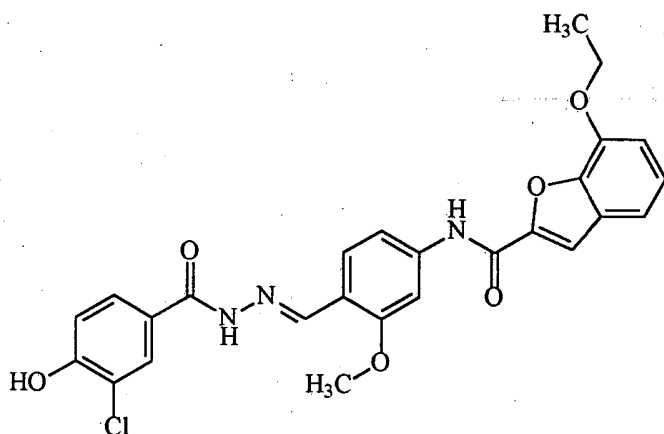
{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}amid isochinolin-1-karboxylové kyseliny



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 13,0$ minut; $m/z = 475$

Příklad 814

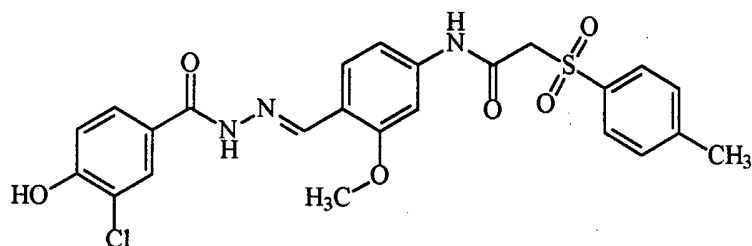
{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}amid 7-ethoxybenzofuran-2-karboxylové kyseliny



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 13,3$ minut; $m/z = 508$

Příklad 815

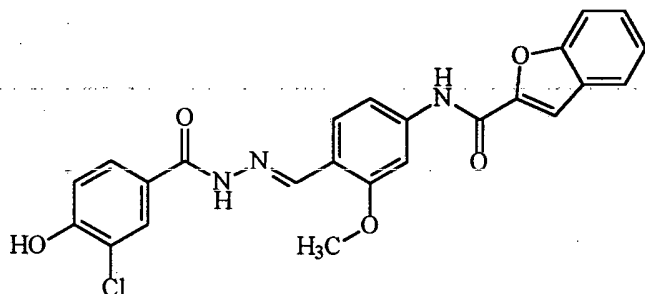
N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}-2-(toluen-4-sulfonyl)acetamid



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 10,8$ minut; $m/z = 517$

Příklad 816

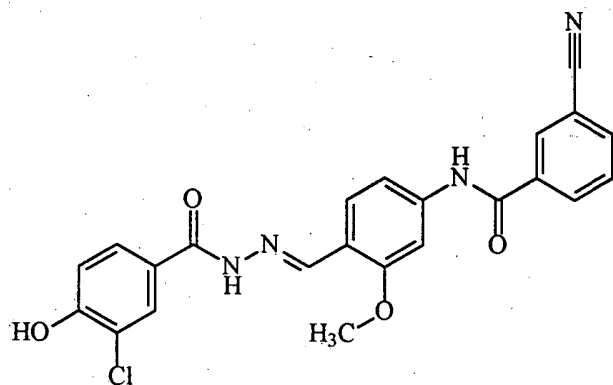
{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}amid benzofuran-2-karboxylové kyseliny



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 12,3$ minut; $m/z = 465$

Příklad 817

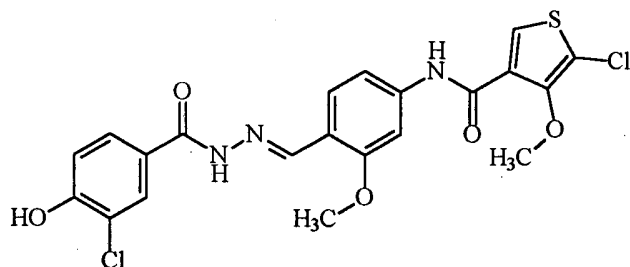
N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}-3-kyanobenzamid



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 10,8$ minut; $m/z = 450$

Příklad 818

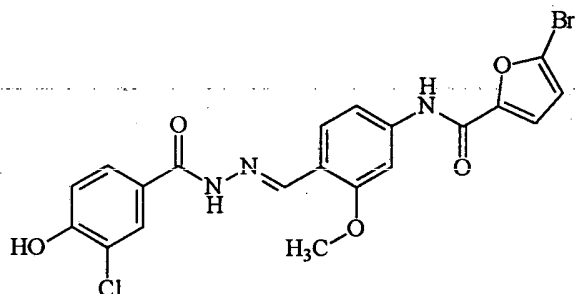
{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxy-fenyl}amid 5-chlor-4-methoxythiofen-3-karboxylové kyseliny



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 9,8$ minut; $m/z = 495$

Příklad 819

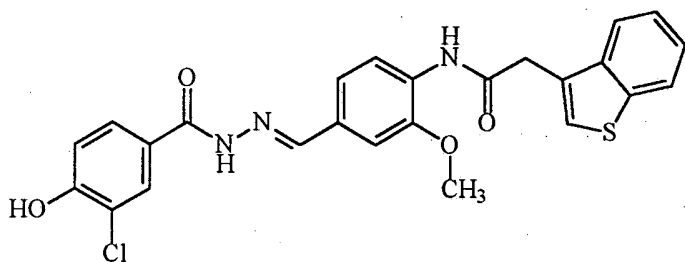
{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-3-methoxyfenyl}amid 5-bromfuran-2-karboxylové kyseliny



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 11,4$ minut; $m/z = 494$

Příklad 820

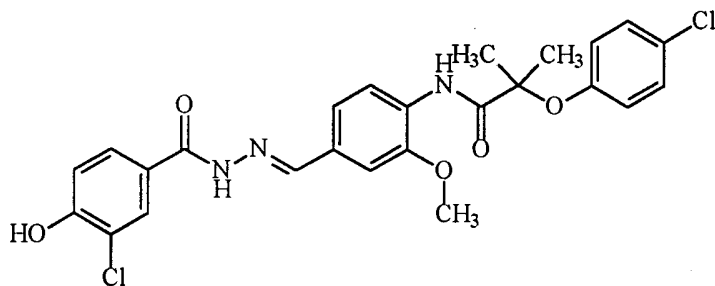
2-benzo[b]thien-3-yl-N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2-methoxyfenyl}acetamid



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 13,4$ minut; $m/z = 494$

Příklad 821

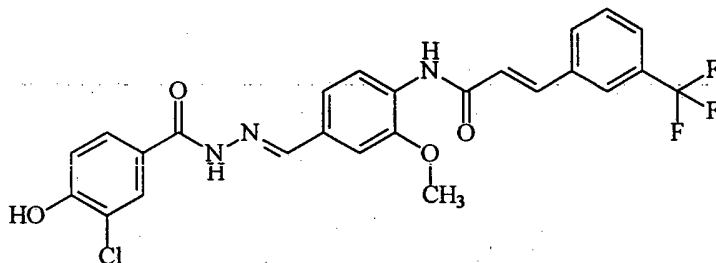
N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2-methoxyfenyl}-2-(4-chlorfenoxy)-2-methylpropionamid



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 14,7$ minut; $m/z = 516$

Příklad 822

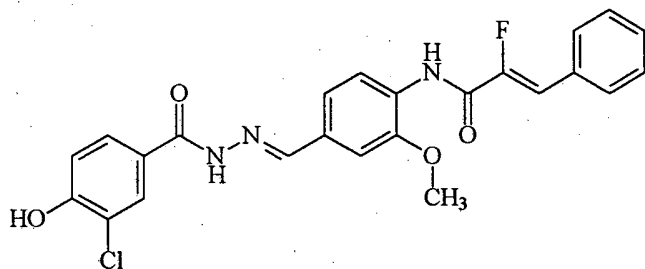
N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2-methoxy-fenyl}-3-(3-trifluormethylfenyl)akrylamid



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 14,3$ minut; $m/z = 518$

Příklad 823

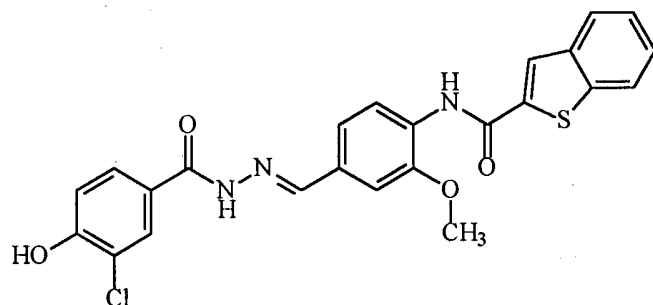
N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2-methoxy-fenyl}-2-fluor-3-fenylakrylamid



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 14,3$ minut; $m/z = 468$

Příklad 824

{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-2-methoxy-fenyl}amid 2-benzo[b]thiofen-2-karboxylové kyseliny



HPLC-MS (Způsob A) $R_f = 13,8$ minut; $m/z = 480$

HPLC způsob 1.

RP-HPLC analýza byla provedena s UV detekcí při 254 nm na koloně Merck Hibar LiChrosorb RP-18 (5 μ m) (Kat. č. 50333) průtokem 1 ml/min. Byly použity dvě mobilní fáze.

Mobilní fáze 1: 0,1 % objemových kyseliny trifluoroctové v acetonitrilu. Mobilní fáze 2: 0,1 % objemových kyseliny trifluoroctové ve vodě.

Kolona byla ekvilibrována směsí obsahující 20 % objemových mobilní fáze 1 a 80 % objemových mobilní fáze 2. Po nástřiku vzorku byl během 30 minut proveden gradient 20 % až 80 % objemových mobilní fáze 1 v mobilní fázi 2. Gradient pak byl prodloužen tak, že během 5 minut bylo použito 100 % objemových mobilní fáze 1 a pak následovalo isokratické vymývání 100 % objemových mobilní fáze 1 po dobu 6 minut.

Obecný postup pro příklady 825 až 875

Sloučeniny byly připraveny jako jedinečné entity podle následující rovnice:

Pryskyřice-[Stavební blok 1]->

Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]->

Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]

a byly najednou odchráněny a odštěpeny z pryskyřice pomocí 50% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu, vyjádřeno v procentech objemových, čímž byly získány požadované sloučeniny jako jednotlivé entity obecného vzorce (XVIII):

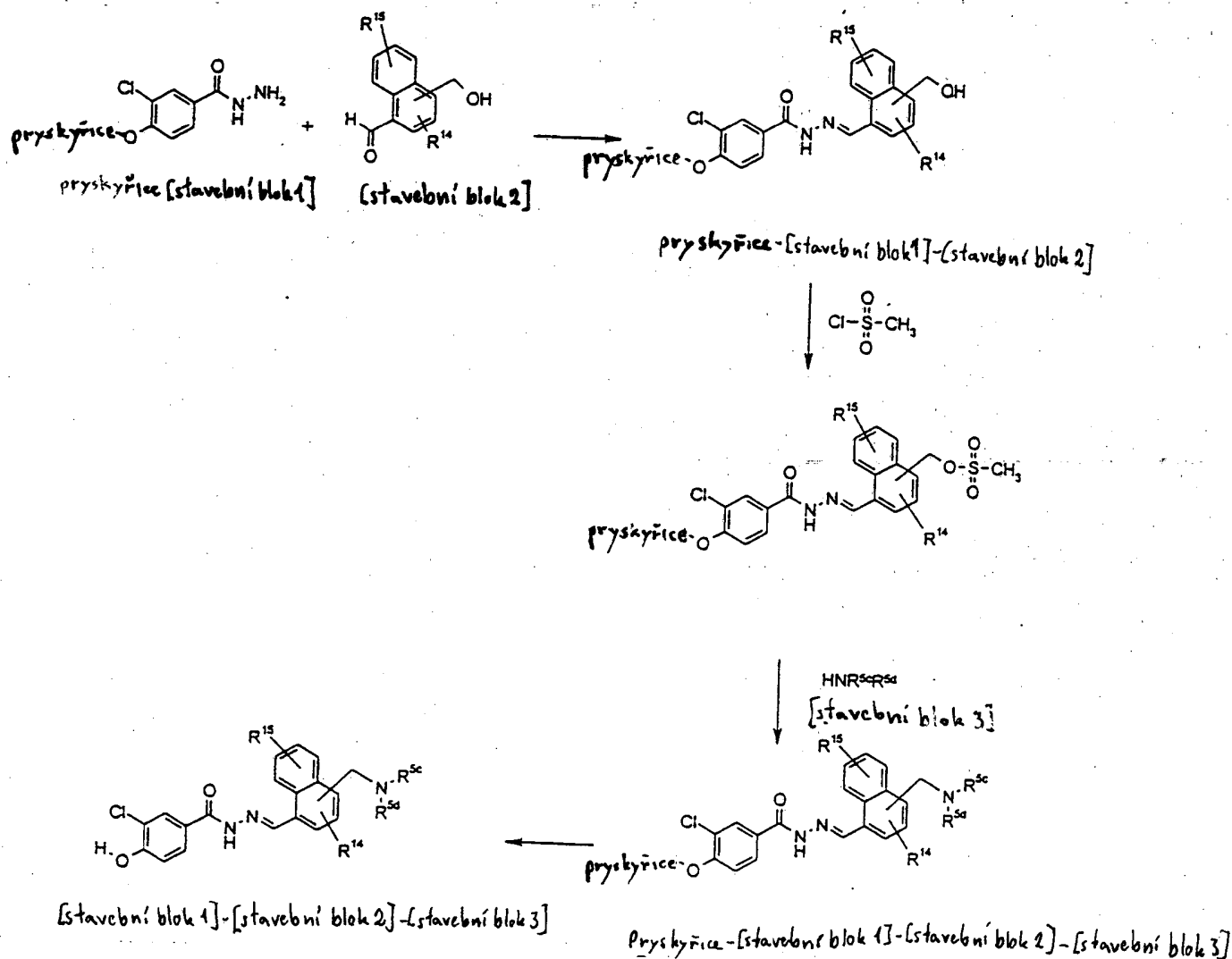
Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]
(XVIII)

Následující sloučeniny byly připraveny jako jedinečné entity paralelní syntézou na pevném nosiči. Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2] bylo provedeno ručně, zatímco připojení [Stavebního bloku 3] a odštěpení z pryskyřice bylo provedeno na přístroji Advanced ChemTech Model 384 HTS.

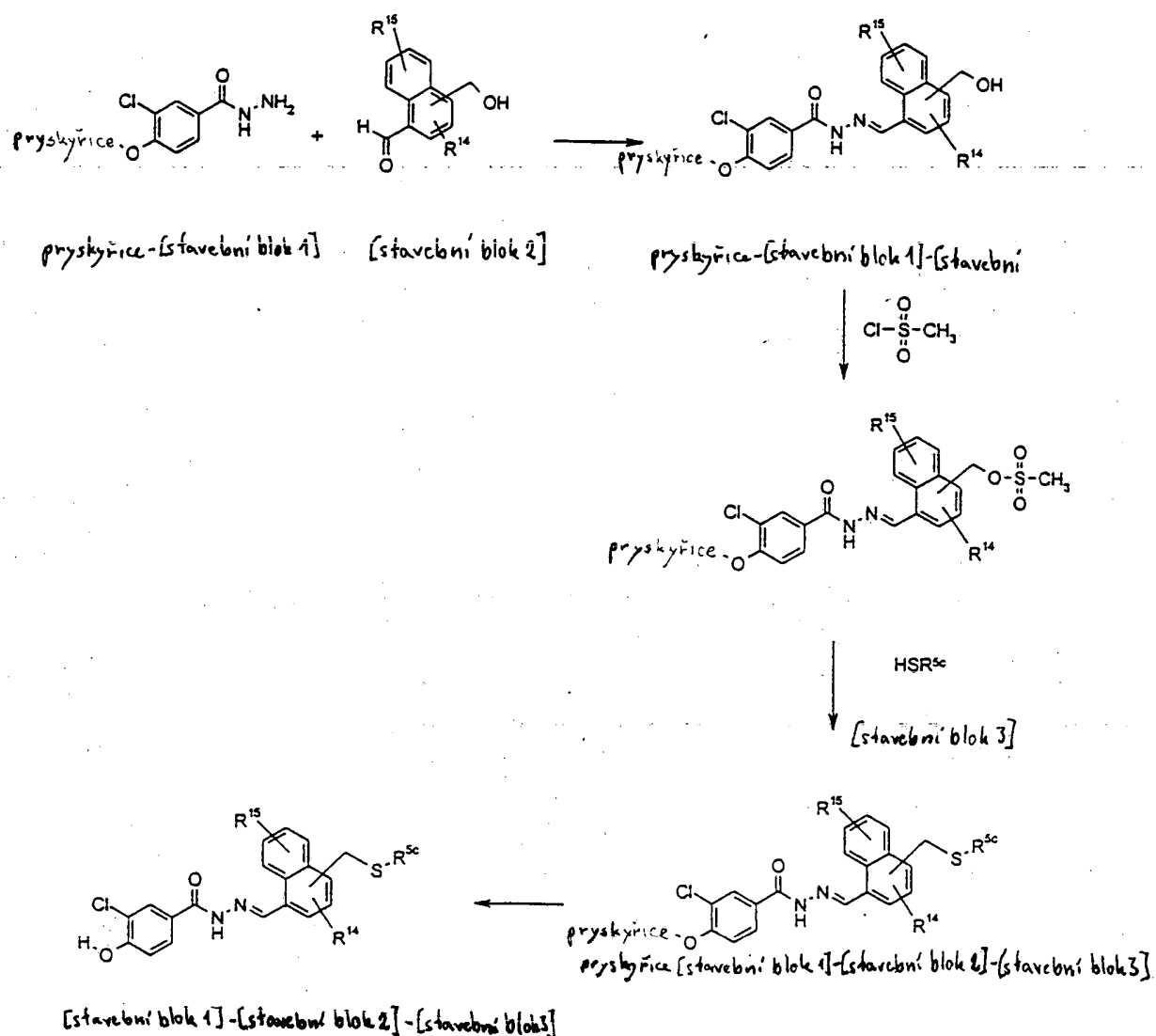
Výchozí pryskyřice, Pryskyřice-[Stavební blok 1], byla připravena postupem, který již byl popsán.

Jako pryskyřice byla použita polystyrenová pryskyřice s Wangovým raménkem a substituční kapacitou 0,9 mmolu na gram.

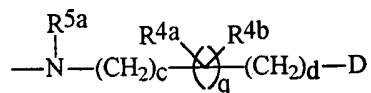
Všechny sloučeniny jsou založeny na postupném připojení [Stavebního bloku 2] a [Stavebního bloku 3] ke zbytku Pryskyřice-[Stavební blok 1] plně kombinatorickým způsobem pomocí nukleofilní substituční reakce podle následujícího reakčního schématu:



a



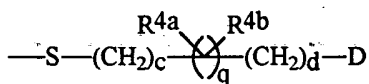
kde R^{14} a R^{15} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a $-\text{NR}^{5c}\text{R}^{5d}$ je



kde R^{5a} , R^{4a} , R^{4b} , c , q , d a D odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) nebo

$-\text{D}'$ kde $-\text{D}'$ odpovídá definici podskupiny $-\text{D}$, která obsahuje primární nebo sekundární amin, který může reagovat jako nukleofil;

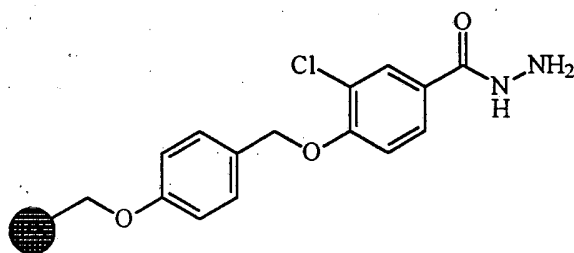
a $-\text{SR}^{5c}$ je



kde R^{4a} , R^{4b} , c , q , d a D odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) nebo

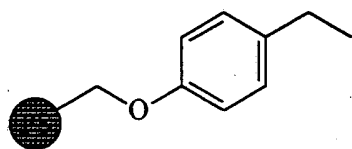
$-\text{D}'$ kde $-\text{D}'$ odpovídá definici podskupiny $-\text{D}$, která obsahuje thiol, který může reagovat jako nukleofil.

Byly použity následující pryskyřice, označované v předkládaném vynálezu jako Pryskyřice-[Stavební blok 1].



kde PS je polystyren. V následujícím textu je "pryskyřice" polystyrenová pryskyřice s Wangovým raménkem

kde

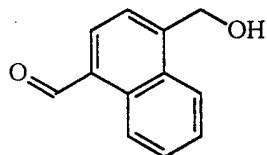


= Pryskyřice

Byly použity následující stavební bloky.

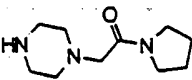
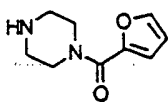
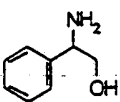
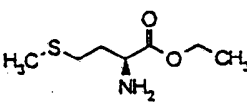
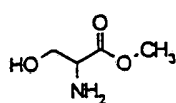
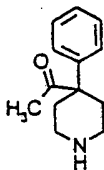
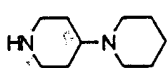
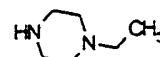
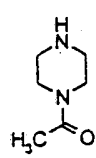
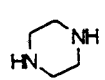
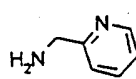
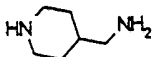
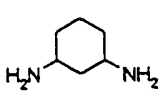
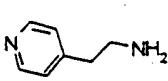
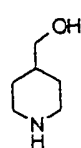
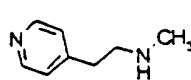
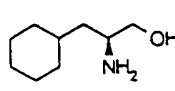
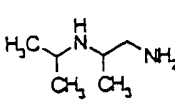
[Stavební blok 2]

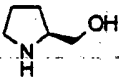
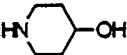
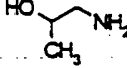
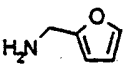
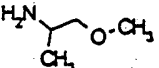
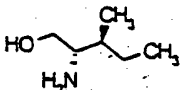
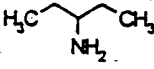
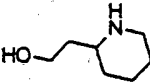
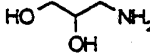
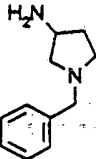
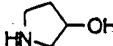
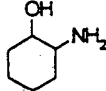
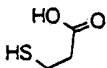
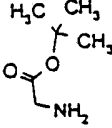
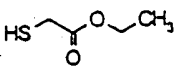
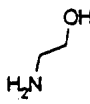
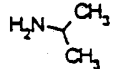
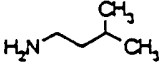
4-Hydroxymethylnaftalen-1-karbaldehyd

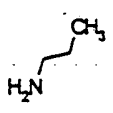
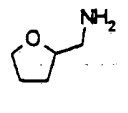
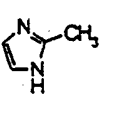
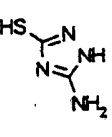
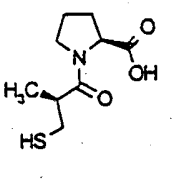
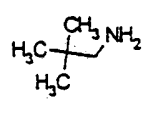
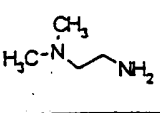
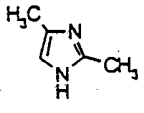
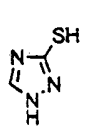
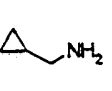
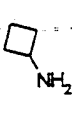
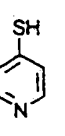
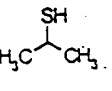
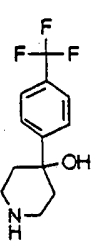
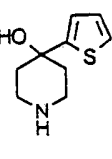
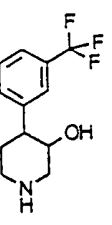


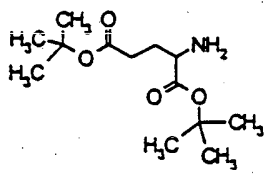
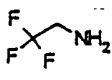
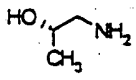
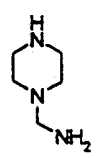
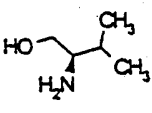
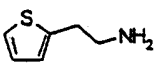
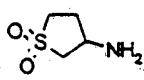
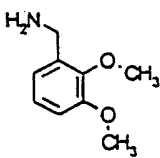
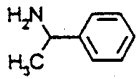
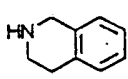
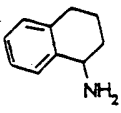
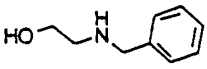
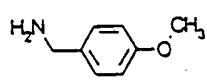
[Stavební blok 3]

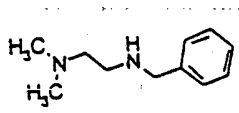
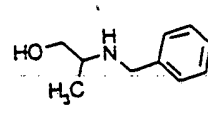
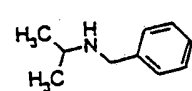
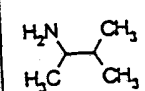
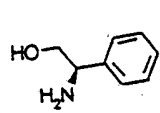
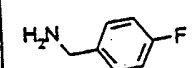
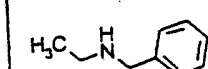
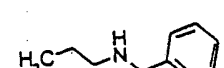
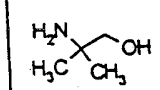
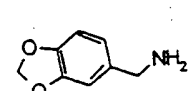
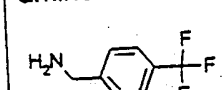
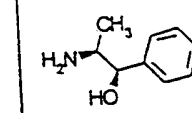
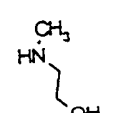
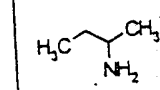
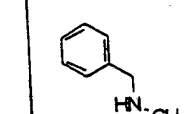
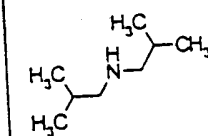
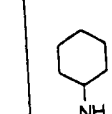
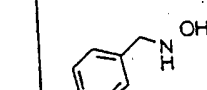
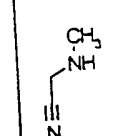
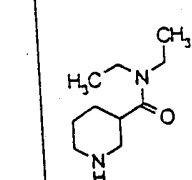
(1,4'-Bipiperidin)- 4'-karboxamid	2-Thiofen methylamin	5-Methyl-2-furanmethylamin

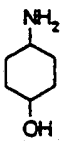
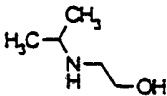
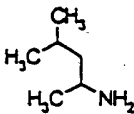
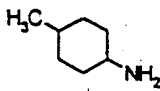
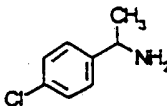
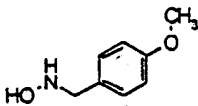
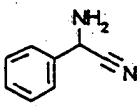
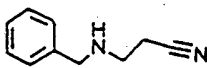
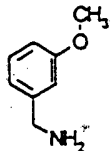
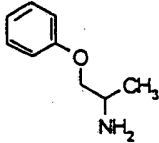
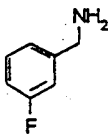
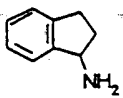
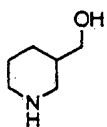
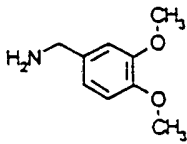
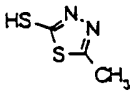
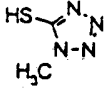
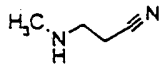
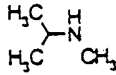
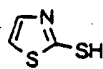
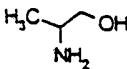
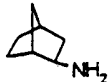
1-Pyrrolidin karbonylmethyl)- piperazin 	1-(2-Furoyl)piperazin 	2-Amin -2- f enylethanol 
L-Methionin ethyl ester 	DL-Serin methyl ester 	4-Acetyl-4- f enylpiperidin 
4-Piperidinopiperidin 	N-Ethylpiperazin 	1-Acetylpiperazin 
Piperazin 	2-(Aminomethyl)pyridin 	4-(Aminomethyl)piperidin 
1,3-Diaminocyclohexan 	Pyrrolidin 	
4-(2-Aminoethyl)pyridin 	4-(Hydroxymethyl)piperidin 	Thiomor ^f olin 
2-(2-Methylaminoethyl)- pyridin 	(s)-2-Amino-3-cyclohexyl-1- propanol 	3-Isopropylamino-n- propylamin 

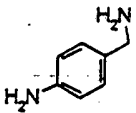
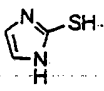
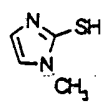
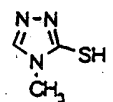
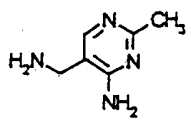
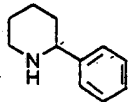
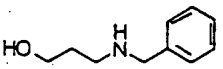
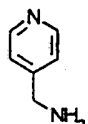
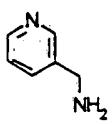
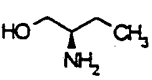
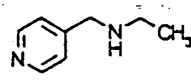
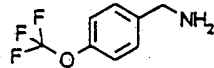
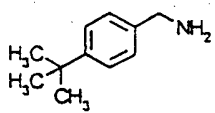
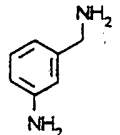
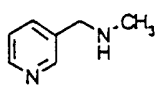
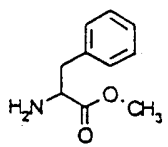
L-Prolinol 	4-Hydroxypiperidin 	1-Amino-2-propanol 
Furfurylamin 	2-Methoxyisopropylamin 	L-Isoleucin 
3-Aminopentan 	2-Piperidin ethanol 	3-Amino-1,2-propan diol 
Cyclopropylamin 	Ethylen diamin 	1-Benzyl-3-Aminopyrrolidin 
3-Pyrrolidinol 	2-Aminocyclohexanol 	Morpholin 
3-Merkaptopropioninsäure <i>lyseline</i> 	Glycin tert butylester 	3-Merkaptopropioninsäure ethyl ester <i>lyseline</i> 
Ethylamin 	Methylamin 	2-Aminoethanol 
Isopropylamin 	Isopentylamin 	Dimethylamin 

Propylamin 	Cyclopentylamin 	2-Furanylmethylamin 
2-Methylimidazol 	3-Amino-5-merapto-1,2,4-triazol 	Kaptopril 
2,2-Dimethylpropylamin 	N,N-Dimethylethylen - diamin 	2,4-Dimethylimidazol 
3-Merkapto-1H-1,2,4-triazol 	Cyklopropylmethylamin 	Cyklobutylamin 
4-Merkaptopyridin 	Thiazolidin 	Isopropylmeraptan 
4-(4-Trifluoromethylphenyl)- 4-piperidinol 	4-(2-Thienyl)-4-piperidinol 	4-(3-Trifluoromethylphenyl)- 3-piperidinol 

Glutamo-~~ns~~ kys. di <u>tert</u> butylester 	2,2,2-Trifluoroethylamin 	S-1-amino-2-propanol 
4-(Aminomethyl)-piperidin 	D-Valinol 	Thiophen -2-ethylamin 
Tetrahydro-3-thio f .enamin 1,1-dioxide 		
2,3-Dimethoxybenzylamin 	Alfa-methylbenzylamin 	1,2,3,4-Tetrahydroiso~~ch~~ inolin 
1,2,3,4-Tetrahydro-1-na~~f~~ t ylamini 	N-Benzylethanolamin 	4-Methoxybenzylamin 

N'-Benzyl-N,N-dimethylethylenediamine 	2-Benzylamino-1-propanol 	
N-Isopropylbenzylamine 	1,2-Dimethylpropylamine 	D-(-)-alpha-phenylglycinol 
4-Fluorobenzylamine 	N-Ethylbenzylamine 	N-(n-propyl) Benzylamine 
2-Amino-2-methyl-1-propanol 	Piperonylamine 	4-(Trifluoromethyl)benzylamine 
(-)-Norephedrine 	2-Methylaminoethanol 	2-Butylamine 
Benzylmethylamine 	Diisobutylamine 	Cyclohexylamine 
N-Benzylhydroxylamine 	Methylaminoacetonitrile 	N,N-Diethyl nipekotamid 

4-Aminocyclohexanol 	2-Isopropylaminoethanol 	1,3-Dimethylbutanamin 
4-Methylcyclohexylamin 	Alfa-methyl-4-chlorobenzyl-amin 	4-Methoxybenzylhydroxyl-amin 
2-Fenylglycinonitril 	3-(Benzylamino)propionitril 	3-Methoxybenzylamin 
1-Methyl-2-fenoxyethylamin 	3-Fluor benzylamin 	1-Aminoindan 
3-Piperidin methanol 	3,4-Dimethoxybenzylamin 	2-Merapto-5-methylthiadiazol 
1-Methyl-5-merkaptotetra-zol 	3-Methylaminopropionitril 	Isopropylmethylamin 
2-Merkaptothiazol 	2-Amino-1-propanol 	exo-2-Aminonorboman 

4-Aminobenzylamin 	2-Merkaptoimidazol 	2-Merkapto-1-methylimidazol 
3-Merkapto-4-methyl-1,2,4-triazol 	2-Methyl-4-amino-5-aminomethylpyrimidin 	2-Phenylpiperidin 
3-benzylamino-1-propanol 	4-Aminomethylpyridin 	3-Aminomethylpyridin 
R-2-Amino-1-propanol 	4-(Ethylaminomethyl)pyridin 	4-Trifluoromethoxybenzylamin 
4-tert-Butylbenzylamin 	3-Aminobenzylamin 	3-(Methylaminomethyl)-pyridin 
DL-Phenylalanin methyl ester 		

Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1]

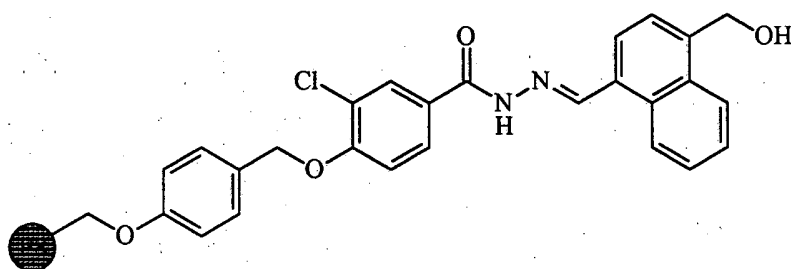
Tato pryskyřice byla připravena způsobem, který již byl popsán.

Příprava 4-hydroxymethylnaftaldehydu ([Stavební blok 2])

Příprava této sloučeniny již byla v předkládaném vynálezu popsána.

Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]

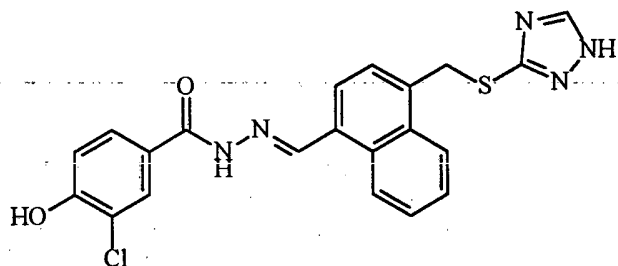
Příprava pryskyřice, na které byl vázaný (4-hydroxymethyl-naftylmethylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Pryskyřice-[Stavební blok 1] (4 g) byl suspendován v DMF (40 ml) a byl nechán bobtnat po dobu 15 minut a pak byl promyt DMF (2 x 40 ml), DCM (3 x 40 ml) a DMSO (2 x 40 ml). Rozpouštědlo bylo odfiltrováno. Ve 40 ml DMSO bylo rozpuštěno 1,488 g (8 mmolů) 4-hydroxymethylnaftaldehydu a vzniklý roztok byl přidán k pryskyřici spolu se 4 ml ledové kyseliny octové. Získaná suspenze byla protřepávána po dobu 16 hodin při teplotě 25 °C. Pak byla pryskyřice postupně promyta DMSO (2 x 40 ml), THF (3 x 40 ml), CH₃OH (40 ml), CH₂Cl₂ (40 ml), CH₃OH (40 ml), CH₂Cl₂ (40 ml) a sušena za sníženého tlaku při teplotě 40 °C po dobu 16 hodin, čímž byla získána pryskyřice, na které byl vázaný (4-hydroxymethylnaftylmethylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny.

Příklad 825

[4-(1H-1,2,4-triazol-3-ylsulfanylmethyl)naftylmethylen]-
hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Pryskyřice, na které byl vázaný (4-hydroxymethylnaftyl-methylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]), (2 g, 2 mmoly) byla nechána bobtnat po dobu 15 minut v CH_2Cl_2 (20 ml) a pak byla dvakrát promyta CH_2Cl_2 (20 ml). K pryskyřici bylo přidáno 8 ml CH_2Cl_2 a 8 ml diisopropylethylaminu a vzniklá suspenze byla ochlazená na teplotu 0°C . Pak byl k suspenzi přidán methansulfonylchlorid (2 ml) rozpuštěný v CH_2Cl_2 (6 ml). Vzniklá směs byla nechána reagovat při teplotě 0°C po dobu 30 minut a pak po dobu 1 hodiny při teplotě 25°C . Pryskyřice byla odfiltrována a promyta CH_2Cl_2 (2 x 20 ml) a N-methyl-2-pyrrolidonem (2 x 20 ml). 1H-1,2,4-triazol-3-thiol (0,8 g) a KI (0,4 g) byly rozpuštěny ve směsi 10 ml N-methyl-2-pyrrolidonu a 10 ml dimethylsulfoxidu a pak byly přidány k pryskyřici. Pak byly přidány 4 ml diisopropylethylaminu a vzniklá směs byla protřepávána po dobu 2 dnů při teplotě 25°C . Pak bylo odfiltrováno rozpouštědlo a pryskyřice byla promyta N-methyl-2-pyrrolidonem (3 x 20 ml), THF (3 x 20 ml), CH_3OH (20 ml), CH_2Cl_2 (20 ml), CH_3OH (20 ml), CH_2Cl_2 (4 x 20 ml). Sloučenina byla odštěpena z pryskyřice protřepáváním s 50% roztokem kyseliny trifluoroctové v CH_2Cl_2 , vyjádřeno v procentech objemových, (20 ml) po dobu 1 hodiny při teplotě 25°C . Vzniklá směs byla přefiltrována a pryskyřice byla extrahována acetonitrilem (20 ml). Spojené extrakty byly odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl opět rozpuštěn ve

směsi CH_3OH (10 ml) a acetonitrilu (10 ml) a odpařeny za sníženého tlaku. K odparku byl při teplotě $25\text{ }^\circ\text{C}$ přidán CH_3OH (4 ml), čímž byla získána bílá pevná látka, která byla odfiltrována. Tato látka byla promyta CH_3OH (3 x 2 ml) a vysušena za sníženého tlaku při teplotě $40\text{ }^\circ\text{C}$.

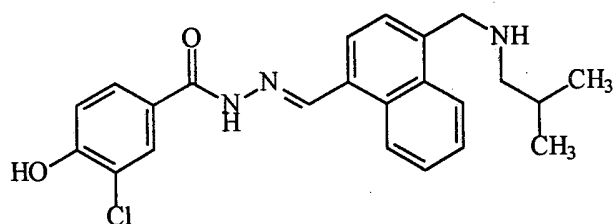
Tak bylo získáno 275 mg sloučeniny uvedené v titulu.

HPLC-MS (Způsob B) $R_f = 2,48$ minut; $m/z = 438$ (M+1).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) $\delta = 4,9$ (2H,s), 7,1 (1H,d), 7,5 až 7,9 (5H,m), 8,0 (1H,s), 8,25 (1H,d), 8,9 (1H,d), 9,1 (1H,s), 11,0 (1H,s), 11,8 (1H,s).

Příklad 826

[4-(isobutylaminomethyl)naftylmetylen]hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



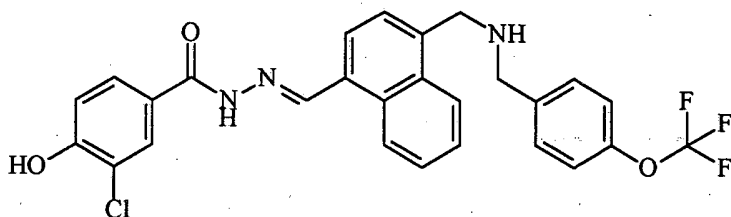
Pryskyřice, na které byl vázaný (4-hydroxymethylnaftylmetylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]), (50 mg, 0,05 mmolu) byla nechána bobtnat po dobu 15 minut v CH_2Cl_2 (1 ml) a pak byla promyta CH_2Cl_2 (2 x 0,5 ml). K pryskyřici bylo přidáno 0,4 ml CH_2Cl_2 a 0,4 ml diisopropylethylaminu a vzniklá suspenze byla ochlazená na teplotu $0\text{ }^\circ\text{C}$. Pak byl k suspenzi přidán methansulfonylchlorid (0,1 ml) rozpuštěný v CH_2Cl_2 (0,3 ml). Vzniklá směs byla nechána reagovat při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ po dobu 30 minut a pak po dobu 1 hodiny při teplotě $25\text{ }^\circ\text{C}$. Pryskyřice byla odfiltrována a promyta CH_2Cl_2 (2 x 0,5 ml) a DMSO (0,5 ml). Pak bylo přidáno DMSO (0,5 ml) a 50 μl isobutylaminu a 100 μl diisopropylethylaminu. Vzniklá směs byla protřepávána po dobu 16 hodin při teplotě $25\text{ }^\circ\text{C}$, přefiltrována a pryskyřice byla postupně promyta DMSO (2 x 0,5 ml), THF (3 x 0,5 ml), CH_3OH (0,5 ml), CH_2Cl_2

(0,5 ml), CH_3OH (0,5 ml), CH_2Cl_2 (4 x 0,5 ml). Sloučenina byla odštěpena z pryskyřice protřepáváním s 50% roztokem kyseliny trifluoroctové v CH_2Cl_2 , vyjádřeno v procentech objemových, (1 ml) po dobu 1 hodiny při teplotě 25 °C. Vzniklá směs byla přefiltrována a pryskyřice byla extrahována acetonitrilem (1 ml). Spojené extrakty byly odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl opět rozpuštěn ve směsi CH_3OH (0,5 ml) a acetonitrilu (0,5 ml) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu.

HPLC-MS (Způsob B) $R_f = 4,20$ minut; $m/z = 410$ (M+1).

Příklad 827

{[4-(4-trifluormethoxybenzylamino)methyl]naftylmethylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Pryskyřice, na které byl vázaný (4-hydroxymethylnaftyl-methylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]), (50 mg) byla nechána bobtnat po dobu 15 minut ve směsi CH_2Cl_2 N-methyl-2-pyrrolidon (1 : 1, 0,5 ml) a pak byla promyta CH_2Cl_2 (3 x 0,5 ml). K pryskyřici bylo přidáno 800 μl směsi CH_2Cl_2 a diisopropylethylaminu (1 : 1) a vzniklá suspenze byla ochlazena na teplotu -3 °C. Pak byl k suspenzi přidán methansulfonylchlorid (100 μl) rozpuštěný ve 300 μl CH_2Cl_2 . Vzniklá směs byla nechána reagovat při teplotě -3 °C po dobu 30 minut a pak po dobu 1 hodiny při teplotě 25 °C. Pryskyřice byla odfiltrována a promyta CH_2Cl_2 (2 x 1 ml) a N-methyl-2-pyrrolidonem (2 x 0,5 ml). Pak bylo k pryskyřici přidáno 600 μl roztoku 4-trifluormethoxybenzylaminu (45,8 mg, 0,24 mmolu, 0,4 M) a KI (10 mg, 0,06 mmolu, 0,1 M) v N-methyl-2-pyrrolidonu (0,5 ml) a diisopropylethylamin

(0,1 ml) a vzniklá směs byla ponechána reagovat po dobu 16 hodin při teplotě 25 °C. Pryskyřice pak byla odfiltrována a postupně byla promyta N-methyl-2-pyrrolidonem (5 x 0,5 ml), THF (3 x 0,8 ml), CH₃OH (0,8 ml), CH₂Cl₂ (0,8 ml), CH₃OH (0,8 ml) a CH₂Cl₂ (3 x 0,8 ml). Sloučenina byla odštěpena z pryskyřice protřepáváním s 50% roztokem kyseliny trifluoroctové v CH₂Cl₂, vyjádřeno v procentech objemových, (1 ml) po dobu 1 hodiny při teplotě 25 °C. Vzniklá směs byla přefiltrována a pryskyřice byla extrahována acetonitrilem (1 ml). Spojené extrakty byly odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl opět rozpuštěn ve směsi CH₃OH (0,5 ml) a acetonitrilu (0,5 ml) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu.

HPLC-MS (Způsob A) R_f = 10,07 minut; m/z = 528 (M+1).

Příklady 828 až 875

Knihovna sloučenin ze všech možných kombinací uvedených stavebních bloků ([stavební blok 1], [stavební blok 2] a [stavební blok 3]) byla připravena najednou jako jednotlivé entity analogicky jako v předchozím příkladu na Advanced ChemTech Model 384 HTS za použití následujícího ChemFile pro ovládání operací syntetizéru. Předpokládá se, že všechny sloučeniny jsou v příslušných jamkách.

Pryskyřice, na které je vázaný (4-hydroxymethyl-naftyl-methylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny, (Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]) (50 mg) ve směsi CH₂Cl₂ a N-methyl-2-pyrrolidonu (1 : 1, 0,5 ml) byla rovnoměrně rozdělena do jamek syntetizéru před inicializací celého zařízení.

ChemFile C:\ACT_1328\MAIN.CHM

- 1 REM Nucleophilic displacement of benzylic alcohol
- 2 REM via mesylation
- 3
- 4
- 5 REM Dipense resin bound benzylic alcohol to wells

6
7
8 REM Setup Diluter1=DCM, D2=NMP (N-methyl-2-pyrrolidone),
D3=NMP, D4=DCM
9 REM Adjust pressure
10 REM Add 100 mL DIEA/DCM 1:1 mixture to Reagent1
11 REM Add 70 mL MsCl/DCM 1:3 mixture to Reagent2
12 REM Add 100 mL TFA/DCM 1:1 mixture to Reagent3
13 REM Add 100 mL CH3CN to Reagent4
14 REM Nitrogen for cooling
15
16 Pause
17 REM Initialising...
18
19 REM Subroutine Empty1_72_3min is called twice to remove
DCM/NMP from dispensed resin
20 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
21 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
22
23 Flush Arm1 with Flush Diluter1 and Flush Diluter 2 , Arm2
with Flush Diluter 3 and with Flush Diluter 4
24
25 REM Washing with DCM, 3 times
26 Dispense System Fluid Disdul_4* 500ul to RB1_1to96[1-72]
27 Mix "RB1_1to96" for 3.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
28 REM Subroutine Empty1_72_3min
29 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
30 Repeat from step 26, 2 times
31
32 REM Adding DCM/DIEA mixture from Reagent1
33 Transfer 800ul from REAGENT_1[1] (DCM/DIEA) to
RB1_1to96[1-72] using Flush Diluter1
34 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.

13.03.00

454

35 Set Temperature of rack "RB1_1to96" to -3.0 degrees Celsius
and wait for Temperature to reach setpoint
36 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
37 REM Ensure complete cooling
38 Wait for 15.000 minute(s)
39
40 REM Adding mesylchloride
41 Transfer 400ul from REAGENT_2[1] (MsCl/DCM) to
RB1_1to96[1-72] using Flush Diluter1
42 REM Reacts 30 min @ -3 °C
43 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
44 Wait for 4.000 minute(s)
45 Repeat from step 43, 5 times
46
47 REM Reacts 60 min @ 25 C
48 Set Temperature of rack "RB1_1to96" to 25.0 degrees Celsius
and wait for Temperature to reach setpoint
49 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
50 Wait for 4.000 minute(s)
51 Repeat from step 46, 11 times
52
53 REM Subroutine Empty1_72_3min
54 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
55
56 REM Initiate washing procedure, 2XDCM
57 Dispense System Fluid Disdu1_4* 1000ul to RB1_1to96[1-72]
58 Mix "RB1_1to96" for 3.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
59 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
60 Repeat from step 57, 1 times
61
62 REM NMP wash
63
64 Dispense System Fluid Disdu2_3* 500ul to RB1_1to96[1-72]
65 Mix "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.

66 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
67
68 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
69 Repeat from step 64, 1 times
70
71 REM Make sure that nucleophiles are dissolved and ready for
addition
72 Pause
73
74 Dispense sequence C:\ACT_1328\R2-A.DSP with 600 ul to
RB1_1to96 rack using Flush Diluter 2
75 REM Nucleophiles react @ 25 C for 16 hr
76 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
77 Wait for 4.000 minute(s)
78 Repeat from step 76, 11 times
79 Repeat from step 76, 15 times
80
81 REM End of reaction
82 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
83 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
84
85 REM Commence final washing procedure
86 Dispense System Fluid Disdu2_3* 500ul to RB1_1to96[1-72]
87 Mix "RB1_1to96" for 10.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
88 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
89 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
90 Repeat from step 86, 4 times
91
92 REM Change systemfluids:
93 REM * Diluter2: THF
94 REM * Diluter3: MeOH
95 Pause
96

13.03.00

456

97 Flush Arm1 with Flush Diluter1 and Flush Diluter 2 , Arm2
with Flush Diluter 3 and Flush Diluter 4
98 REM THF wash 3 times
99 Dispense System Fluid Flush Diluter 2 800ul to
RB1_1to96[1-72]
100 Mix "RB1_1to96" for 10.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
101 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
102 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
103 Repeat from step 99, 2 times
104
105 REM Alternating MeOH/DCM wash, 2 cycles
106 Dispense System Fluid Flush Diluter 3 800ul to
RB1_1to96[1-72]
107 Mix "RB1_1to96" for 3.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
108 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
109
110 Dispense System Fluid Disdul_4* 800uI to RB1_1to96[1-72]
111 Mix "RB1_1to96" for 10.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
112 Go to ChemFile MTY72 3M.CHM, line 1
113 Go to ChemFile MTY72 3M.CHM, line 1
114
115 Repeat from step 106, 1 times
116
117 Dispense System Fluid Disdul_4* 800ul to RB1_1to96[1-72]
118 Mix "RB1_1to96" for 10.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
119 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
120 Repeat from step 117, 1 times
121
122 REM Washing procedure has ended
123
124 REM Setup for cleavage:
125 REM * Cleavage vials
126 REM * Lower pressure
127 REM * Add 100 mL TFA/DCM 1:1 mixture to Reagent3

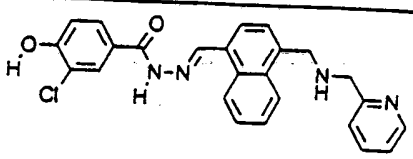
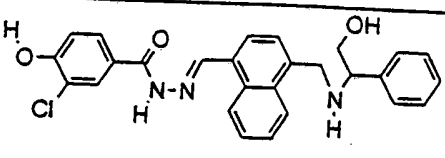
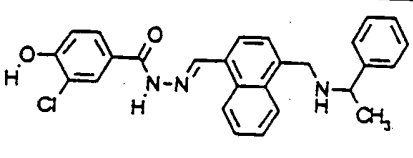
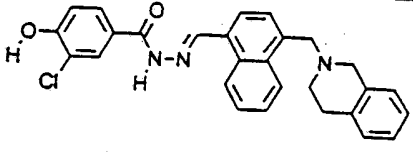
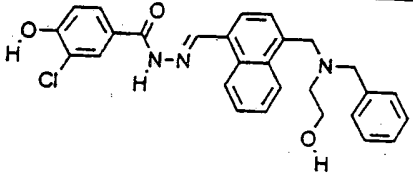
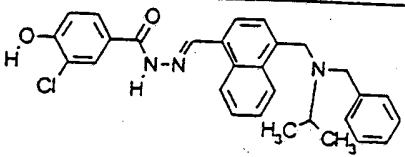
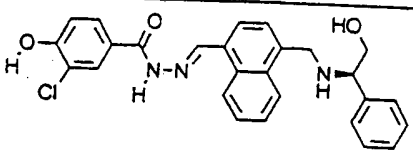
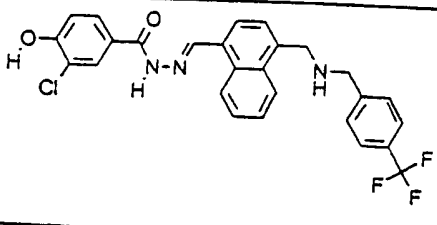
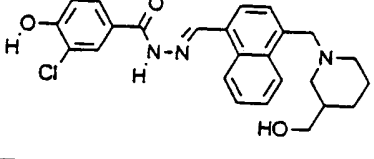
128 REM * Add 100 mL CH3CN to Reagent4
129 Pause
130
131 REM Adding cleavage solution, 1 hr
132 Transfer 1000ul from REAGENT 3[1] (TFA/DCM) to
RB1_1to96[1-72] using Flush Diluter1
133 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
134 Wait for 4.000 minute(s)
135 Repeat from step 133, 11 times
136 REM PULSE EMPTY!
137 Go to ChemFile PULSEMP1.CHM, line 1
138
139 REM Washing with CH3CN
140 Transfer 500ul from REAGENT_4[1] (CH3CN) to RB1_1to96[1-72]
using Flush Diluter1
141 Mix "RB1_1to96" for 10.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
142 REM PULSE EMPTY!
143 Go to ChemFile PULSEMP1.CHM, line 1
144
145 REM The End
146

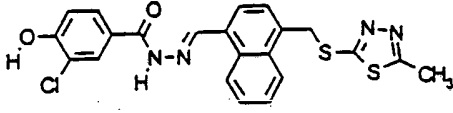
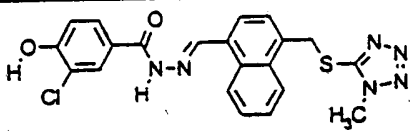
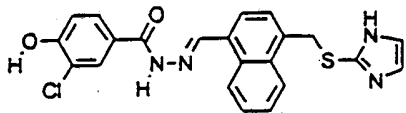
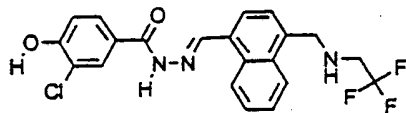
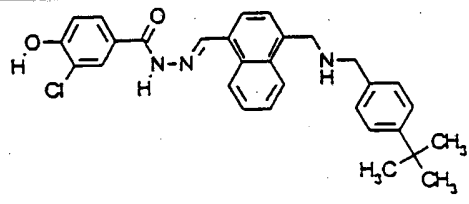
Aby se vyprázdnily jamky reakčního bloku je volán
následující chemfile:

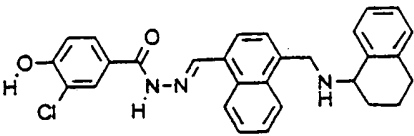
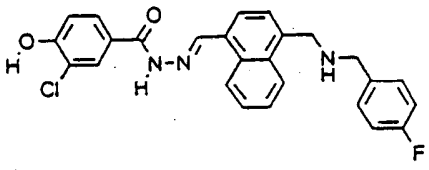
ChemFile C:\ACT_1328\MTY72_3M.CHM
1 REM Subroutine Empty1_72_3min
2 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)
3 Return

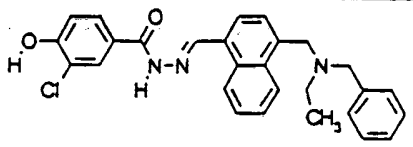
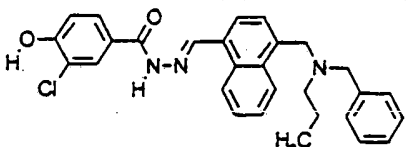
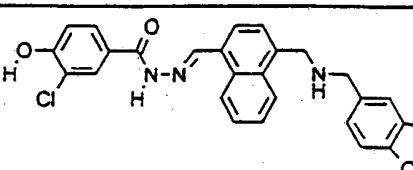
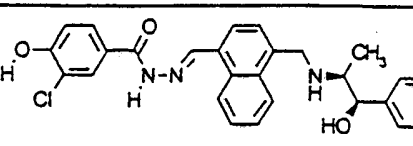
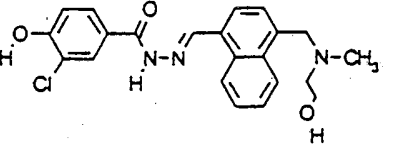
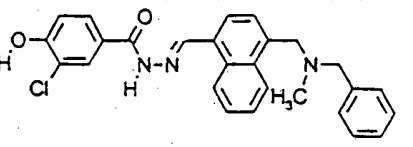
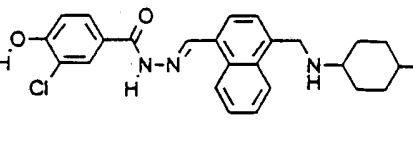
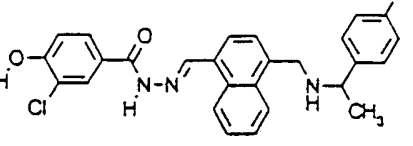
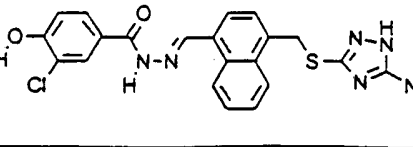
Aby se kontrolovaným způsobem vyprázdnily jamky reakčního
bloku do štěpicích vialek obsahujících konečný produkt je
volán následující chemfile:

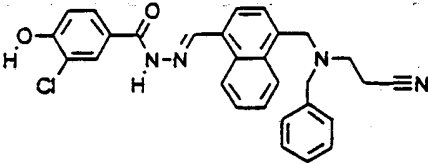
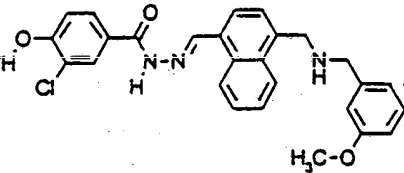
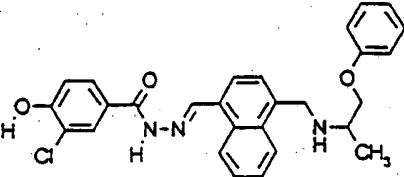
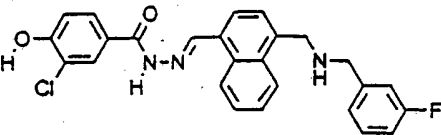
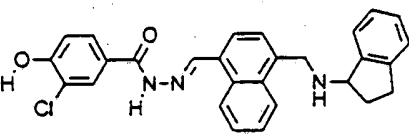
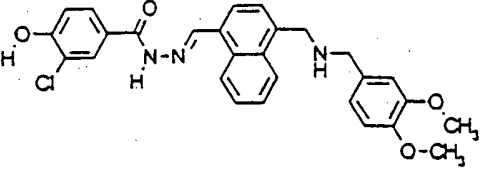
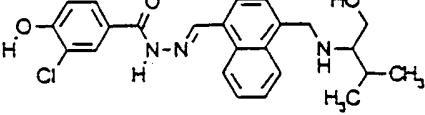
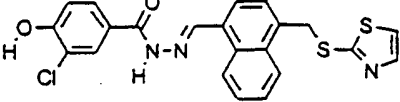
ChemFile C:\ACT 1328\PULSEMP1.CHM
1 Empty RB1_1to96 for 1 second(s)
2 Wait for 4 second(s)
3 Repeat from step 1, 11 times

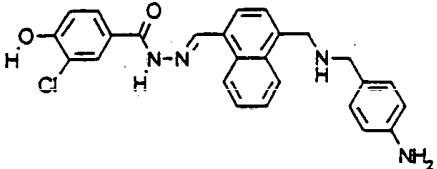
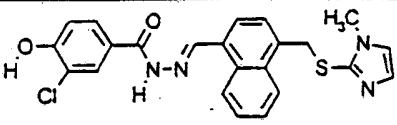
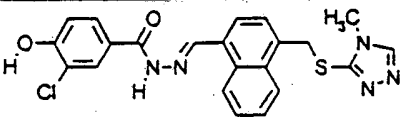
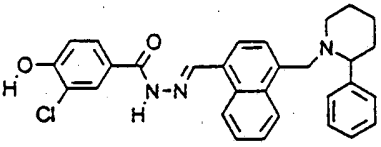
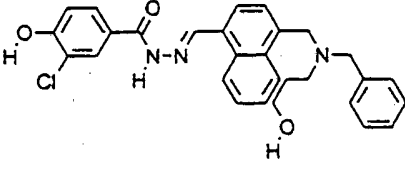
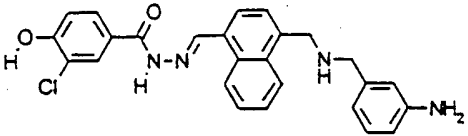
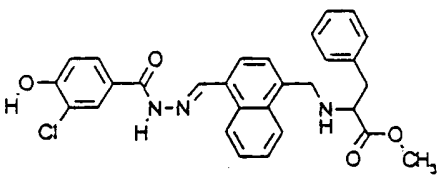
834		474	6,10
835		445	3,32
836		458	9,55
837		470	14,13
838		488	9,85
839		486	17,00
840		474	6,35
841		512	12,82
842		452	3,25

843		468	6,25
844		453	4,87
845		437	2,68
846		436	7,88
847		500	14,12

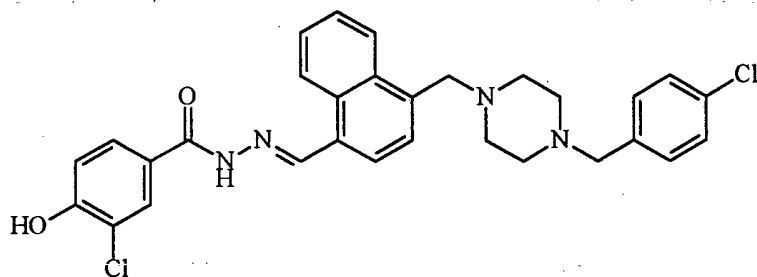
Př. č.	Struktura	HPLC-MS (Způsob A) m/z (M+1)	HPLC-MS (Způsob A) R _t (minut)
848		484	9,80
849		462	9,38

850		472	9,37
851		486	9,55
852		488	9,18
853		488	9,37
854		412	7,83
855		458	9,30
856		450	9,62
857		492	10,03
858		453	8,90

859		497	10,73
860		474	9,15
861		488	9,55
862		462	9,27
863		470	9,43
864		504	8,98
865		440	8,35
866		454	12,90

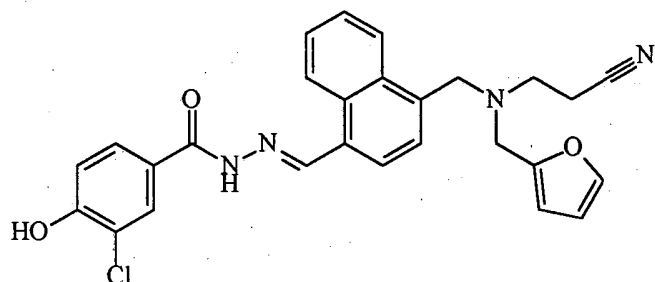
867		459	7,63
868		451	8,45
869		452	9,31
870		498	9,65
871		502	9,03
872		459	7,60
873		516	9,33

Příklad 874



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,37 (m, 8H), 3,44 (s, 2H), 3,90 (s, 2H), 7,10 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,81 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,02 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 8,36 (dd, $J=1,7$ Hz, 7,0 Hz, 1H), 8,83 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 9,08 (s, 1H), 10,99 (s, 1H), 11,78 (s, 1H). MS (APCI, pozitivní): 547,1, 550,1

Příklad 875



^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,66 až 2,75 (m, 4H), 3,69 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 6,36 (m, 1H), 6,40 (m, 1H), 7,06 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 7,51 až 7,66 (m, 4H), 7,77 (d, $J=8,0$ Hz, 1H), 7,83 (d, $J=7,1$ Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,26 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 8,80 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 9,04 (s, 1H), 10,94 (s, 1H), 11,77 (s, 1H). MS (APCI, pozitivní): 485,1, 487,1

Obecný postup pro příklady 876 až 877

Sloučeniny byly připraveny jako jedinečné entity podle následující rovnice:

Pryskyřice-[Stavební blok 1]->

Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]->

Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]

a byly najednou odchráněny a odštěpeny z pryskyřice pomocí 50% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu, vyjádřeno v

procentech objemových, čímž byly získány požadované sloučeniny jako jednotlivé entity obecného vzorce (XVIII):

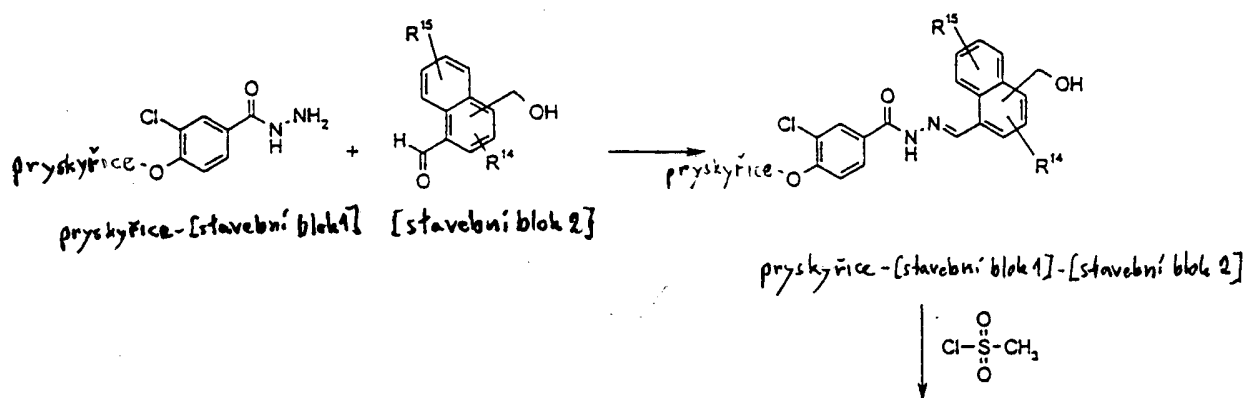
Pryskyřice-[Stavební blok1]-[Stavební blok2]-[Stavební blok3]
(XVIII)

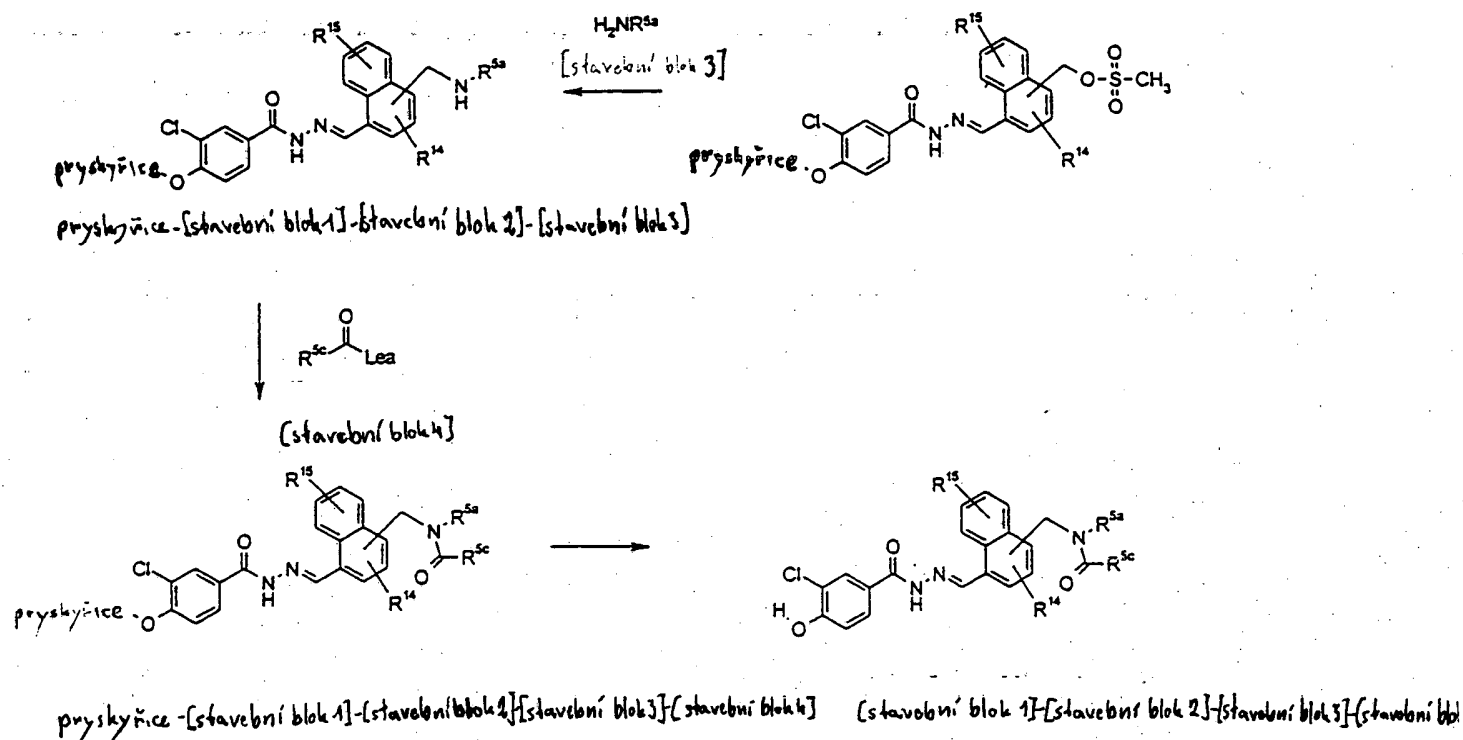
Následující sloučeniny byly připraveny jako jedinečné entity paralelní syntézou na pevném nosiči. Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2] bylo provedeno ručně, zatímco připojení [Stavebního bloku 3], připojení [Stavebního bloku 4] a odštěpení z pryskyřice bylo provedeno na přístroji Advanced ChemTech Model 384 HTS.

Výchozí pryskyřice, Pryskyřice-[Stavební blok 1], byla připravena postupem, který již byl popsán.

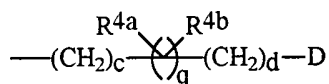
Jako pryskyřice byla použita polystyrenová pryskyřice s Wangovým raménkem a substituční kapacitou 0,9 mmolu na gram.

Všechny sloučeniny jsou založeny na postupném připojení [Stavebního bloku 2] a [Stavebního bloku 3] ke zbytku Pryskyřice-[Stavební blok 1] plně kombinatorickým způsobem pomocí nukleofilní substituční reakce a následné acylaci při připojování [Stavebního bloku 4] podle následujícího reakčního schématu:





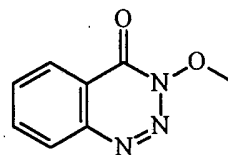
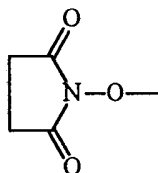
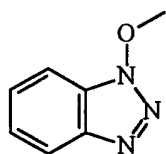
kde R^{5a} , R^{14} , R^{15} odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) a R^{5c} je



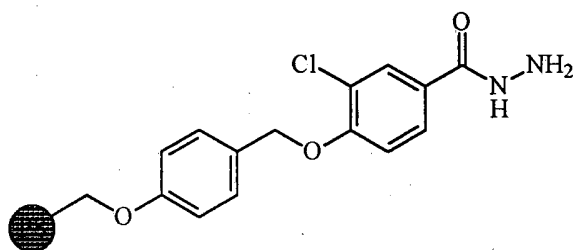
kde R^{4a} , R^{4b} , c , q , d a D odpovídají definici uvedené u sloučeniny obecného vzorce (I) nebo

-D' kde -D' odpovídá definici podskupiny -D, která obsahuje aktivovanou karboxylovou kyselinu, která může reagovat jako eletrofil a

Lea je odstupující skupina, jako je chlór, bróm, jó^d, karboxylát,

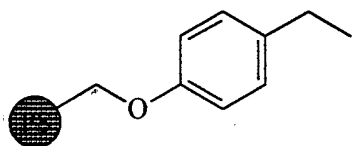


Byly použity následující pryskyřice, označované v předkládaném vynálezu jako Pryskyřice-[Stavební blok 1].



kde PS je polystyren. V následujícím textu je "pryskyřice" polystyrenová pryskyřice s Wangovým raménkem

kde

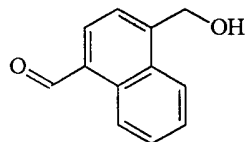


= Pryskyřice

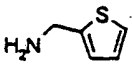
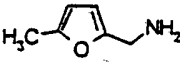
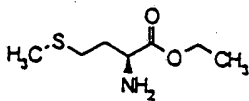
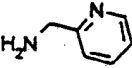
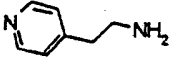
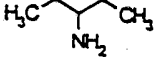
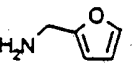
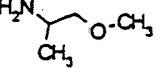
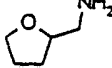
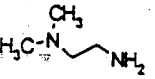
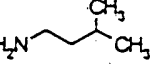
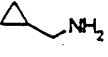
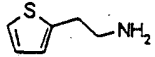
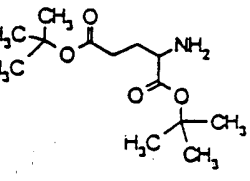
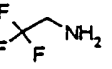
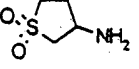
Byly použity následující stavební bloky.

[Stavební blok 2]

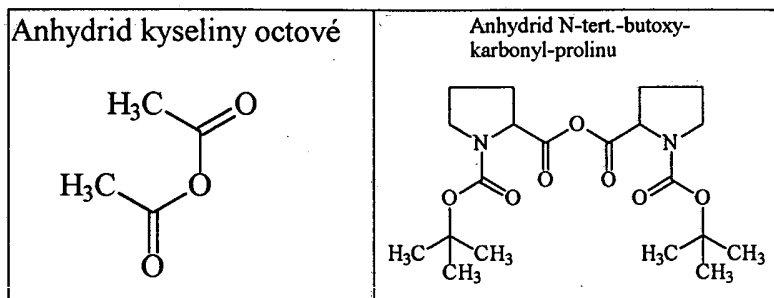
4-Hydroxymethylnaftalen-1-karbaldehyd



[Stavební blok 3]

2-Thiofenylmethylamin 	5-Methyl-2-furanmethylamin 	L-Methionin ethyl ester 
2-(Aminomethyl)pyridin 	4-(2-Aminoethyl)pyridin 	3-Aminopentan-2-ol 
Furfurylamin 	2-Methoxyisopropylamin 	Cyklopropylamin 
Glycin 	2-Furanylmethylamin 	N,N-Dimethylethylen diamin 
Ethylamin 	Methylamin 	Propylamin 
Isopropylamin 	Isopentylamin 	Cyklopentylamin 
Cyklopropylmethylamin 	Cyklobutylamin 	Thiofen-2-ylmethylamin 
Glutaminsäure di-tert-butylester 	2,2,2-Trifluoroethylamin 	Tetrahydro-3-thiofennamin 1,1-dioxid 

[Stavební blok 4]



Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1]

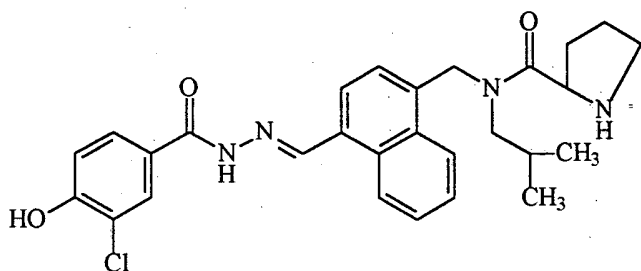
Pryskyřice byla připravena postupem, který již byl popsán.

Příprava Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]

Pryskyřice byla připravena postupem, který již byl popsán.

Příklad 876

N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]naftyl-methyl}-N-isobutylprolinamid



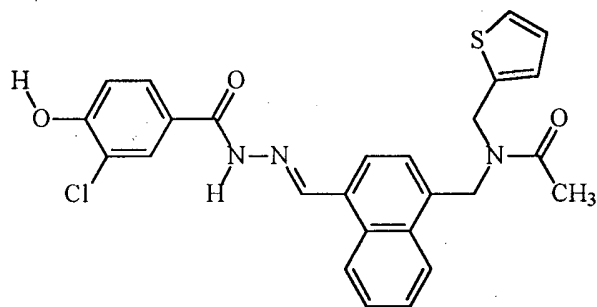
Pryskyřice, na které byl vázaný (4-hydroxymethylnaftyl-methylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]), (50 mg, 50 mmolů) byla nechána bobtnat po dobu 15 minut v CH_2Cl_2 (0,5 ml) a pak byla dvakrát promyta CH_2Cl_2 (0,5 ml). K pryskyřici bylo přidáno 0,4 ml CH_2Cl_2 a 0,4 ml diisopropylethylaminu a vzniklá suspenze byla ochlazená na teplotu 0 °C. Pak byl k suspenzi přidán methansulfonylchlorid (0,1 ml) rozpuštěný v CH_2Cl_2 (0,3 ml). Vzniklá směs byla nechána reagovat při teplotě 0 °C po dobu 30 minut a pak po dobu 1 hodiny při teplotě 25 °C. Pryskyřice byla odfiltrována a promyta CH_2Cl_2 (2 x 0,5 ml) a DMSO (0,5 ml). Pak bylo přidáno DMSO (0,5 ml) a isobutylamin (50 μl) a diisopropylethylamin (100 μl). Vzniklá směs byla protřepávána po dobu 16 hodin při

teplotě 25 °C. Pryskyřice byla odfiltrována a promyta DMSO (2 x 0,5 ml) a THF (3 x 0,5 ml). Do roztoku N-tert.-butoxykarbonyl-prolinu (46 mg, 0,21 mmolu) v THF (0,5 ml) byl přidán diisopropylkarbodiimid (16 µl, 0,2 mmolu). Vzniklý roztok byl ponechán reagovat po dobu 10 minut při teplotě 25 °C a pak byl přidán k pryskyřici. Suspenze byla protřepávána po dobu 16 hodin při teplotě 25 °C a pak byla pryskyřice odfiltrována a promyta THF (3 x 0,5 ml), DMF (3 x 0,5 ml), THF (3 x 0,5 ml), CH₃OH (0,5 ml), CH₂Cl₂ (0,5 ml), CH₃OH (0,5 ml) a CH₂Cl₂ (4 x 0,5 ml). Sloučenina byla odštěpena z pryskyřice protřepáváním s 50% roztokem kyseliny trifluoroctové v CH₂Cl₂, vyjádřeno v procentech objemových, (1 ml) po dobu 1 hodiny při teplotě 25 °C. Vzniklá směs byla přefiltrována a pryskyřice byla extrahována acetonitrilem (1 ml). Spojené extrakty byly odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl opět rozpuštěn ve směsi CH₃OH (0,5 ml) a acetonitrilu (0,5 ml) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu.

HPLC-MS (Způsob B) R_f = 3,90 minut; m/z = 507 (M+1).

Příklad 877

{[4-(4-trifluormethoxybenzylamino)methyl]naftylmetylen}hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny



Pryskyřice, na které byl vázaný (4-hydroxymethylnaftylmetylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny (Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]), (50 mg) byla nechána bobtnat po dobu 15 minut ve směsi CH₂Cl₂ N-methyl-2-pyrrolidon (1 : 1, 0,5 ml) a pak byla promyta CH₂Cl₂.

(3 x 0,5 ml). K pryskyřici bylo přidáno 800 μ l směsi CH_2Cl_2 a diisopropylethylaminu (1 : 1) a vzniklá suspenze byla ochlazená na teplotu -3°C . Pak byl k suspenzi přidán methansulfonfylchlorid (100 μ l) rozpuštěný ve 300 μ l CH_2Cl_2 a vzniklá směs byla nechána reagovat při teplotě -3°C po dobu 30 minut a pak po dobu 1 hodiny při teplotě 25°C . Pryskyřice byla odfiltrována a promyta CH_2Cl_2 (2 x 1 ml) a N-methyl-2-pyrrolidonem (2 x 0,5 ml). Pak bylo k pryskyřici přidáno 600 μ l roztoku 4-trifluormethoxybenzylaminu (45,8 mg, 0,24 mmolu, 0,4 M) a KI (10 mg, 0,06 mmolu, 0,1 M) v N-methyl-2-pyrrolidonu (0,5 ml) a diisopropylethylamin (0,1 ml) a vzniklá směs byla ponechána reagovat po dobu 16 hodin při teplotě 25°C . Pryskyřice pak byla odfiltrována a postupně byla promyta N-methyl-2-pyrrolidonem (5 x 0,5 ml) a THF (3 x 0,5 ml). Pak bylo k pryskyřici přidáno 600 μ l roztoku anhydridu kyseliny octové (120 μ l, 130 mg, 1,27 mmolu) v THF (480 μ l). Vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat po dobu 16 hodin při teplotě 25°C . Pryskyřice byla odfiltrována a postupně promyta THF (2 x 0,8 ml), CH_3OH (0,8 ml), CH_2Cl_2 (0,8 ml), CH_3OH (0,8 ml) a CH_2Cl_2 (3 x 0,8 ml). Sloučenina byla odštěpena z pryskyřice protřepáváním s 50% roztokem kyseliny trifluoroctové v CH_2Cl_2 , vyjádřeno v procentech objemových, (1 ml) po dobu 1 hodiny při teplotě 25°C . Vzniklá směs byla přefiltrována a pryskyřice byla extrahována acetonitrilem (1 ml). Spojené extrakty byly odpařeny za sníženého tlaku. Odparek byl opět rozpuštěn ve směsi CH_3OH (0,5 ml) a acetonitrilu (0,5 ml) a odpařen za sníženého tlaku, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu.

HPLC-MS (Způsob B) R_f = 6,42 minut; m/z = 492 (M+1).

Příklady 878 až 881

Knihovna sloučenin ze všech možných kombinací uvedených stavebních bloků ([stavební blok 1], [stavební blok 2], [stavební blok 3] a anhydrid kyseliny octové jako [stavební

blok 4)) byla připravena najednou jako jednotlivé entity analogicky jako v předchozím příkladu na Advanced ChemTech Model 384 HTS za použití následujícího ChemFile pro ovládání operací syntetizéru. Předpokládá se, že všechny sloučeniny jsou v příslušných jamkách.

Suspenze pryskyřice, na které je vázaný (4-hydroxymethyl-naftylmethylen)hydrazid 3-chlor-4-hydroxybenzoové kyseliny, (Pryskyřice-[Stavební blok 1]-[Stavební blok 2]) (50 mg) ve směsi CH_2Cl_2 a N-methyl-2-pyrrolidonu (1 : 1, 0,5 ml) byla rovnoměrně rozdělena do jamek syntetizéru před inicializací celého zařízení.

ChemFile C:\ACT_1328\MAIN.CHM

```
1 REM Nucleophilic displacement of benzylic alcohol
2 REM via mesylation
3
4
5 REM Dipense resin bound benzylic alchohol to wells
6
7
8 REM Setup Diluter1=DCM, D2=NMP (N-methyl-2-pyrrolidone),
D3=NMP, D4=DCM
9 REM Adjust pressure
10 REM Add 100 mL DIEA/DCM 1:1 mixture to Reagent1
11 REM Add 70 mL MsCl/DCM 1:3 mixture to Reagent2
12 REM Add 100 mL TFA/DCM 1:1 mixture to Reagent3
13 REM Add 100 mL CH3CN to Reagent4
14 REM Nitrogen for cooling
15
16 Pause
17 REM Initialising...
18
19 REM Subroutine Empty1_72_3min is called twice to remove
DCM/NMP from dispensed resin
20 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
```

13.03.00

473

```
21 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
22
23 Flush Arm1 with Flush Diluter1 and Flush Diluter 2 , Arm2
with Flush Diluter 3 and with Flush Diluter 4
24
25 REM Washing with DCM, 3 times
26 Dispense System Fluid Disdul_4* 500ul to RB1_1to96[1-72]
27 Mix "RB1_1to96" for 3.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
28 REM Subroutine Empty1_72_3min
29 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
30 Repeat from step 26, 2 times
31
32 REM Adding DCM/DIEA mixture from Reagent1
33   Transfer   800ul   from   REAGENT_1[1] (DCM/DIEA)   to
RB1_1to96[1-72] using Flush Diluter1
34 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
35 Set Temperature of rack "RB1_1to96" to -3.0 degrees Celsius
and wait for Temperature to reach setpoint
36 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
37 REM Ensure complete cooling
38 Wait for 15.000 minute(s)
39
40 REM Adding mesylchloride
41   Transfer   400ul   from   REAGENT_2[1] (MsCl/DCM)   to
RB1_1to96[1-72] using Flush Diluter1
42 REM Reacts 30 min @ -3 °C
43 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
44 Wait for 4.000 minute(s)
45 Repeat from step 43, 5 times
46
47 REM Reacts 60 min @ 25 C
48 Set Temperature of rack "RB1_1to96" to 25.0 degrees Celsius
and wait for Temperature to reach setpoint
49 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
```

13.03.00

474

50 Wait for 4.000 minute(s)
51 Repeat from step 46, 11 times
52
53 REM Subroutine Empty1_72_3min
54 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
55
56 REM Initiate washing procedure, 2XDCM
57 Dispense System Fluid Disdu1_4* 1000ul to RB1_1to96[1-72]
58 Mix "RB1_1to96" for 3.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
59 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
60 Repeat from step 57, 1 times
61
62 REM NMP wash
63
64 Dispense System Fluid Disdu2_3* 500ul to RB1_1to96[1-72]
65 Mix "RB1_1to96" for 5.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
66 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
67
68 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
69 Repeat from step 64, 1 times
70
71 REM Make sure that nucleophiles are dissolved and ready for
addition
72 Pause
73
74 Dispense sequence C:\ACT_1328\R2-A.DSP with 600 ul to
RB1_1to96 rack using Flush Diluter 2
75 REM Nucleophiles react @ 25 C for 16 hr
76 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
77 Wait for 4.000 minute(s)
78 Repeat from step 76, 11 times
79 Repeat from step 76, 15 times
80
81 REM End of nucleophilic substitution reaction

13.03.00

475

```
82 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
83 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
84
85 REM Commence washing procedure
86 Dispense System Fluid Disdu2_3* 500ul to RB1_1to96[1-72]
87 Mix "RB1_1to96" for 10.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
88 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
89 Go to ChemFile MTY72_3CHM, line1
90 Repeat from step 86, 4 times
91
92 REM Change systemfluids:
93 REM * Diluter2: THF
94 REM * Diluter3: MeOH
95 Pause
96
97 Flush Arm1 with Flush Diluter1 and Flush Diluter 2, Arm2
with Flush Diluter 3 and Flush Diluter 4
98 REM THF wash 3 times
99 Dispense System Fluid Flush Diluter 2 800ul to
RB1_1to96[1-72]
100 Mix "RB1_1to96" for 10.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
101 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
102 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
103 Repeat from step 99, 2 times
104 Go to ChemFile Acylation.CHM, line 1
105 Go to ChemFile WASH.CHM, line 1
106 Go to ChemFile Cleavage.CHM, line 1
107 REM The End

Pro acylaci aminů je volán následující chemfile:
ChemFile C:\ACT_1328\Acetyl.CHM
1 REM Acetylation procedure
2 REM Charge REAGENT_5 with 100 mL Acetic anhydride/THF 1:4
v/v
3 REM * Diluter2: THF
```


13.03.00

476

```
4 REM Addition of acylation reagent
5 Dispense Sequence C:\R3-A.DSP with 600 µl to RB1_to96 rack
  using Flush Diluter 2
6 Mix for 1.00 minutes at 300 rpm(s)
7 Wait for 5.000 minute(s)
8 Repeat from step 6, 60 times
9 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
10 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
11 Return
```

Pro vymytí produktů vázaných na pryskyřici je volán
následující chemfile:

ChemFile C:\ACT_1328\WASH.CHM

```
1 REM Washing procedure
2 REM Systemfluids:
3
4 REM * Diluter2: THF
5 REM * Diluter3: MeOH
6
7 Flush Arm1 with Flush Diluter1 and Flush Diluter 2, Arm2
  with Flush Diluter 3 and Flush Diluter 4
8 REM THF wash 3 times
9 Dispense System Fluid Flush Diluter 2 800ul to
  RB1_1to96[1-72]
10 Mix "RB1_1to96" for 10.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
11 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
12 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
13 Repeat from step 9, 2 times
14
15 REM Alternating MeOH/DCM wash, 2 cycles
16 Dispense System Fluid Flush Diluter 3 800ul to
  RB1_1to96[1-72]
17 Mix "RB1_1to96" for 3.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
18 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1
```

13.03.00

477

19

20 Dispense System Fluid Disdul_4* 800ul to RB1_1to96(1-72)

21 Mix "RB1_1to96" for 10.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.

22 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1

23 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1

24

25 Repeat from step 16, 1 times

26

27 Dispense System Fluid Disdul_4* 800ul to RB1_1to96[1-72]

28 Mix "RB1_1to96" for 10.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.

29 Go to ChemFile MTY72_3M.CHM, line 1

30 Repeat from step 117, 1 times

31

32 REM Washing procedure has ended.

33 Return

Pro odštěpení produktů z pryskyřice je volán následující chemfile:

ChemFile C:\ACT_1328\Cleavage.CHM

1 REM Setup for cleavage:

2 REM * Cleavage vials

3 REM * Lower pressure

4 REM * Add 100 mL TFA/DCM 1:1 mixture to Reagent3

5 REM * Add 100 mL CH3CN to Reagent4

6 Pause 35

7

8 REM Adding cleavage solution, 1 hr

9 Transfer 1000ul from REAGENT_3[1] (TFA/DCM) to RB1_1to96[1-72] using Flush Diluter1

10 Mix "RB1_1to96" for 1.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.

11 Wait for 4.000 minute(s)

12 Repeat from step 133, 11 times

13 REM PULSE EMPTY!

14 Go to ChemFile PULSEMP1.CHM, line 1

15

16 REM Washing with CH₃CN
17 Transfer 500ul from REAGENT_4[1](CH₃CN) to RB1_1to96[1-72]
using Flush Diluter1
18 Mix "RB1_1to96" for 10.00 minutes at 300 rpm(s) and wait.
19 REM PULSE EMPTY!
20 Go to ChemFile PULSEMP1.CHM, line 1
21 Return

Pro vyprázdnění jamek reakčního bloku je volán následující chemfile:

ChemFile C:\ACT_1328\MTY72_3M.CHM Page 1

1 REM Subroutine Empty1_72_3min
2 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)
3 Return

Pro vyprázdnění jamek reakčního bloku do štěpicích vialek obsahujících konečný produkt kontrolovaným způsobem je volán následující chemfile.

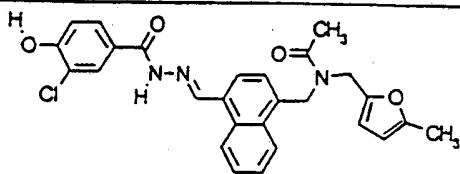
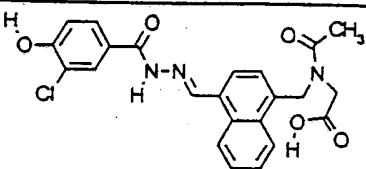
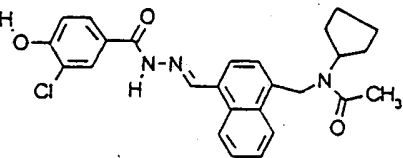
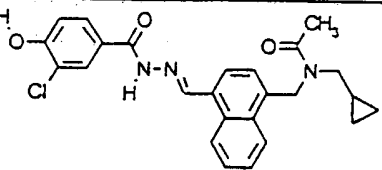
ChemFile C:\ACT_1328\PULSEMP1.CHM Page 1

1 Empty RB1_1to96 for 1 second(s)
2 Wait for 4 second(s)
3 Repeat from step 1, 11 times
4 Empty RB1_1to96 for 5.000 minute(s)
5 Return

Rozdělovací sekvence C:\ACT_1328\R2-A.DSP je podprogram, který ovládá kombinatorické přidávání aminů do reakčního bloku v syntetizéru.

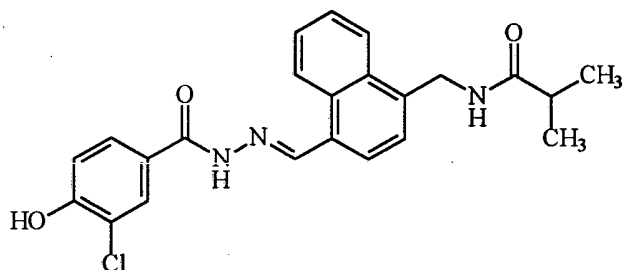
Rozdělovací sekvence C:\ACT_1328\R3-A.DSP je podprogram, který ovládá kombinatorické přidávání acylačních činidel do reakčního bloku v syntetizéru.

Příklady sloučenin z této knihovny byly charakterizovány HPLC-MS (molekulová hmotnost a retenční čas) a zahrnují následující příklady 878 až 881.

Pr.č.	Struktura	HPLC-MS (Způsob B) m/z (M+1)	HPLC-MS (Způsob B) R _t (minut)
878		490	6,22
879		454	1,05
880		464	6,33
881		450	5,30

Příklad 882

N-{4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftyl}-methylisopropylamid



Příprava N-4-formyl-naftylmethylisopropylamidu

Směs 4-brommethyl-1-naftaldehydethylenacetalu (447 mg, 1,52 mmolu) a NaN_3 (221 mg, 3,4 mmolu) v 10 ml DMF byla zahřáta na teplotu 100 °C a míchána po dobu 30 minut. Během této doby roztok zoranžověl. Reakční směs byla přefiltrována a čirý roztok byl odpařen, čímž bylo získáno 391 mg žlutého oleje. Tento olej (249 mg) byl spolu s trifenylyfosfinem (260 mg, 0,99 mmolu) rozpuštěn v 10 ml THF. Reakční směs byla ponechána stát přes noc a pak do ní byla přidána voda. Podle ninhydrinového testu se prokázal vznik aminu. Tento amin byl extrahován do ethylacetátu a vysušen, čímž byl získán olej. Tento olej byl rozpuštěn v CH_2Cl_2 a byl k němu přidán EDC, DMAP a kyselina 2-methylaminopropionová. Vzniklá reakční směs byla ponechána stát po dobu 2 dnů. Kolonovou chromatografií mobilní fází ethylacetátem byl získán amid. Odchránění diethylenacetalu bylo provedeno 10% HCl v THF, vyjádřeno v procentech objemových, čímž byla získána sloučenina uvedená v titulu (50 mg).

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,2 (d, 6H), 2,4 (m, 1H), 4,9 (d, 2H), 6,1 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,8 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 9,2 (d, 1H), 10,3 (s, 1H).

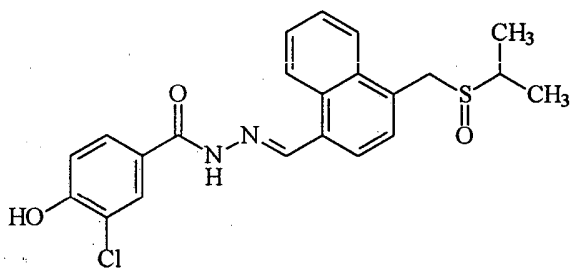
Sloučenina uvedená v titulu byla připravena postupem, který již byl popsán.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$): δ 1,0 (d, 6H), 2,4 (m, 1H), 4,7 (s, 2H), 7,0 (d, 1H), 7,4 (d, 1H), 7,6 (m, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,8 (d, 1H), 7,9

(s,1H), 8,1 (d,1H), 8,3 (s,1H), 8,8 (d,1H), 9,0 (s,1H), 10,8 (s,1H), 11,7 (s,1H); MS (APCI, negativní): 422.

Příklad 883

4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftylmethyl isopropylsulfoxid



4-ethylenacetal-4-formylnaftylmethylisopropylthioether

Směs 4-brommethyl-1-naftaldehdehydenacetalu (232 mg, 0,79 mmolu) a isopropylthioalkoholu (0,08 ml, 0,81 mmolu) a 0,12 ml triethylaminu byla ponechána reagovat po dobu 12 h za laboratorní teploty. Pak byla reakční směs odpařena a odparek byl čištěn kolonovou chromatografií mobilní fází ethylacetát s hexanem (1/5), čímž bylo získáno 93 mg požadovaného produktu ve formě světle rezavého produktu.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,3 (d,6H), 2,9 (m,1H), 4,2 (m,6H), 6,5 (s,1H), 7,4 (d,1H), 7,6 (m,2H), 7,7 (d,1H), 8,2 (m,1H).

4-ethylenacetalnaftylmethylisopropylsulfoxid

Do směsi 4-ethylenacetalnaftylmethylisopropylthioetheru (79 mg, 0,27 mmolu) v 5 ml dichlormethanu byla při teplotě -78°C přidána m-chlorperoxybenzoová kyselina (82 mg, čistota 55 % hmotnostních, 0,28 mmolu). Vzniklá reakční směs byla ponechána reagovat po dobu 1 hodiny a 40 minut za laboratorní teploty. Pak byl přidán roztok NaHSO_3 a NaHCO_3 . Vzniklá směs byla extrahována vodou a dichlormethanem. Organická vrstva byla vysušena MgSO_4 . Rozpouštědlo bylo odpařeno a odparek byl čištěn kolonovou chromatografií mobilní fází ethylacetátem, čímž bylo získáno 56 mg požadovaného produktu ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3): δ 1,3 (d,6H), 1,4 (d,3H), 2,7 (m,1H), 4,2 (m,4H), 4,4 (dd,2H), 6,5 (s,1H), 7,5 (d,1H), 7,6 (m,2H), 7,7

(d,1H), 8,1 (m,1H), 8,2 (m,1H). Tato sloučenina byla hydrolyzována ve vodné kyselině chlorovodíkové (10%, vyjádřeno v procentech hmotnostních) v THF po dobu 1 hodiny, čímž byl získán odpovídající aldehyd.

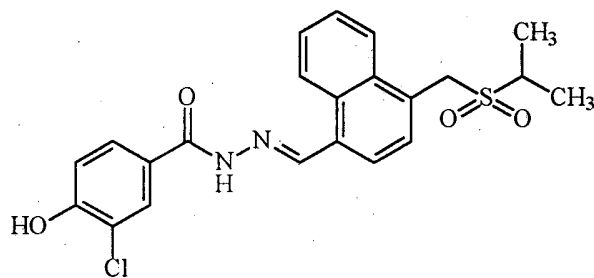
4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftylmethyl isopropylsulfoxid

Sloučenina uvedená v titulu byla připravena postupem, který již byl popsán.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,3 (dd,6H), 3,0 (m,1H), 4,3 (d,1H), 4,7 (d,1H), 7,1 (d,1H), 7,6 (m,3H), 7,8 (d,1H), 7,9 (d,1H), 8,0 (s,1H), 8,2 (d,1H), 8,8 (d,1H), 9,1 (s,1H), 11,0 (s,1H), 11,8 (s,1H); MS (APCI, negativní): 427, 337.

Příklad 884

4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftylmethyl isopropylsulfon

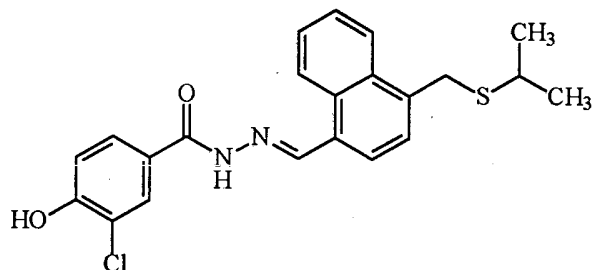


Sloučenina uvedená v titulu byla připravena stejným způsobem.

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 1,3 (d,6H), 3,4 (m,1H), 5,0 (s,2H), 7,0 (d,1H), 7,6 (m,3H), 7,7 (d,1H), 7,9 (d,2H), 8,2 (d,1H), 8,7 (d,1H), 9,0 (s,1H), 10,9 (s,1H), 11,8 (s,1H); MS (APCI, negativní): 443, 336.

Příklad 885

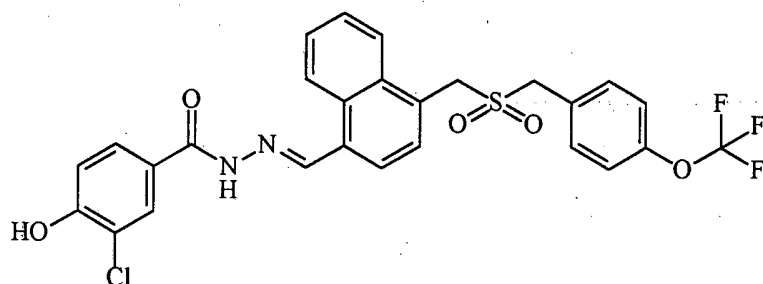
4-[(3-chlor-4-hydroxybenzoyl)hydrazonomethyl]-1-naftylmethyl
isopropylsulfid



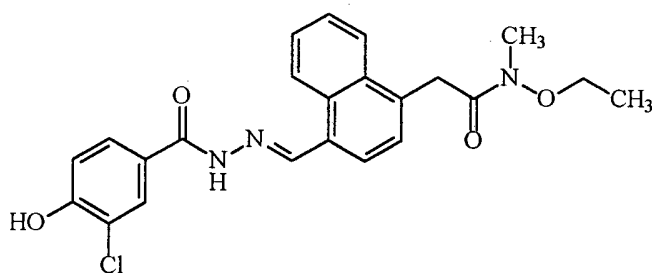
Sloučenina uvedená v titulu byla připravena stejným způsobem.

Další příklady podle předkládaného vynálezu jsou následující sloučeniny.

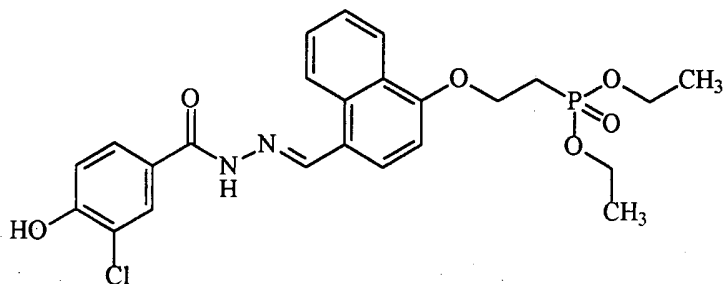
Příklad 886



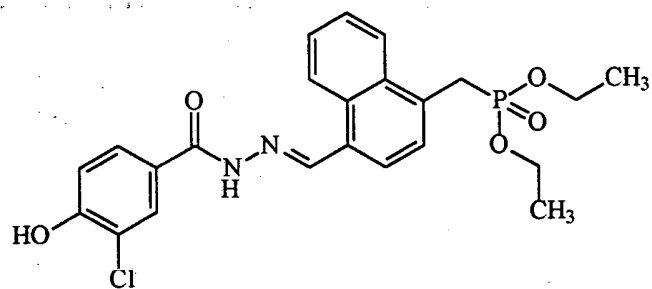
Příklad 887



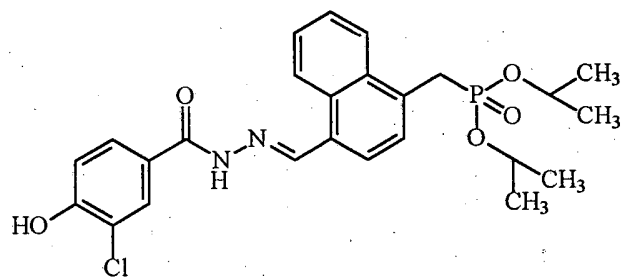
Příklad 888



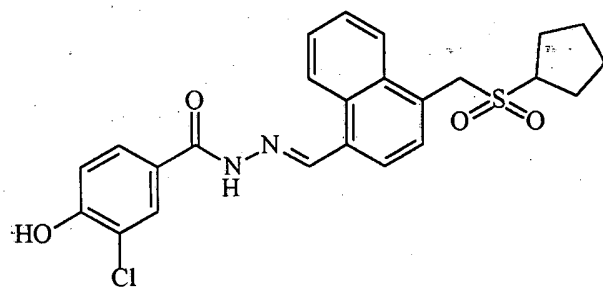
Příklad 889



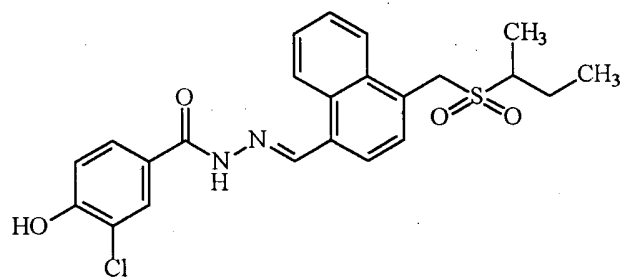
Příklad 890



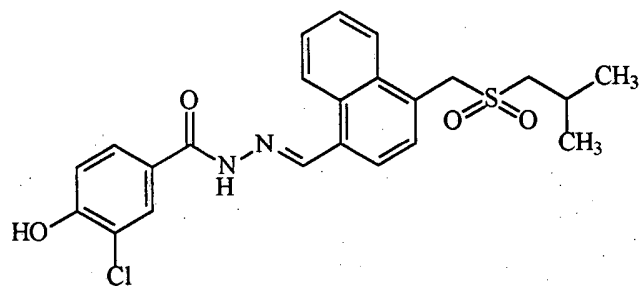
Příklad 891



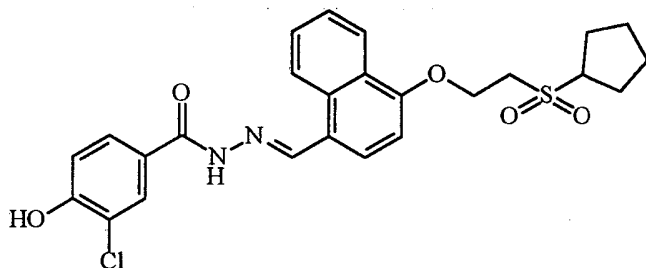
Příklad 892



Příklad 893



Příklad 894



Z uvedeného popisu je zřejmé, že v uvedených postupech pro přípravu všech sloučenin podle předkládaného vynálezu lze použít i jiné výchozí látky a jiné meziprodukty. Popsané postupy jsou založeny na zavedených chemických technikách, což je odborníkům zcela zřejmé, a proto jsou všechny sloučeniny podle předkládaného vynálezu na základě předešlého popisu snadno přístupné.

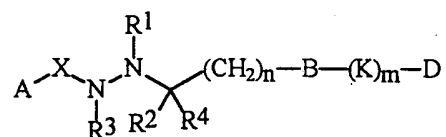
Předkládaný vynález má na základě popisu i další provedení bez odklonu od jeho rámce a vyznačujících vlastností. Popsaná provedení je třeba pokládat ve všech ohledech za ilustrativní a nijak neomezuující a rámec vynálezu je, proto, více vyznačen patentovými nároky než předchozím popisem. Všechny úpravy, které spadají do významu a rozsahu zákonné patentové ochrany spadají do rámce předkládaného vynálezu.

Průmyslová využitelnost

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou průmyslově využitelné pro výrobu léků, které působí antagonisticky na vliv glukagonového peptidového hormonu, a to zejména nepeptidových glukagonových antagonistů nebo inverzních agonistů, které jsou použitelné jako doplněk k běžnému protihyperglykemickému léčení cukrovky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I:



(I)

kde

R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl nebo dohromady tvoří vazbu,

R^3 a R^4 jsou nezávisle vodík nebo nižší alkyl,

n je 0, 1, 2 nebo 3,

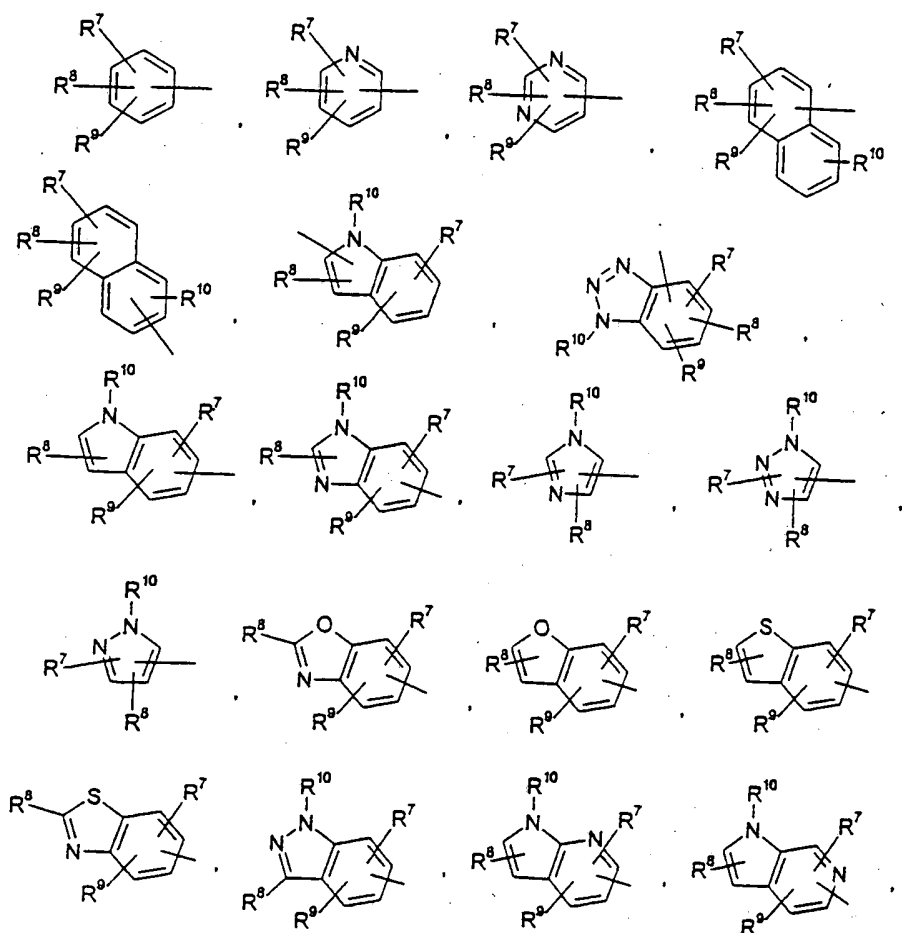
m je 0 nebo 1,

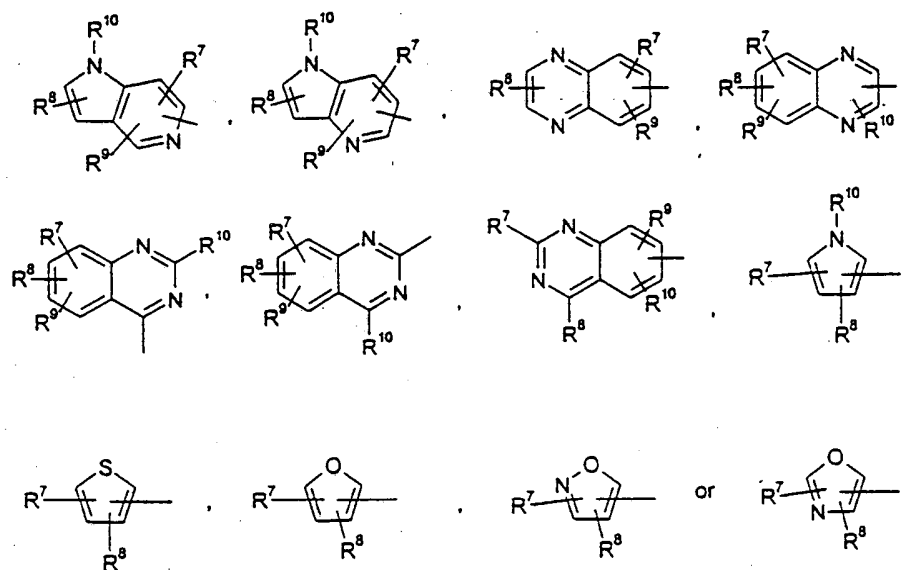
X je $>C=O$, $>C=S$, $>C=NR^5$ nebo $>SO_2$,

kde R^5 je vodík, nižší alkyl, aryl-nižší alkyl nebo $-OR^6$,

kde R^6 je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

A je





kde

R^7 je vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OCOR}^{13}$ nebo $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$,

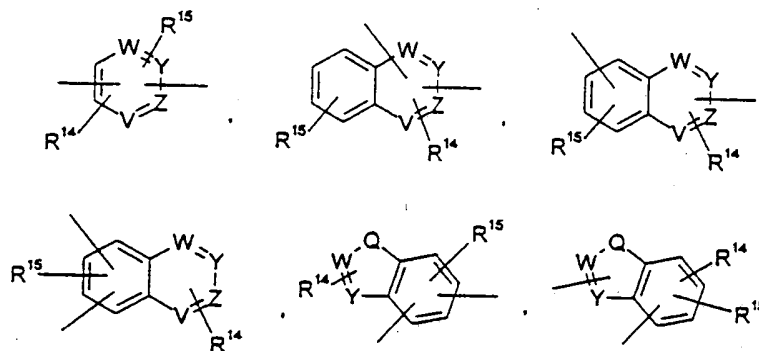
R^8 a R^9 jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$, nižší alkyl, aryl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{11}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{11}$, $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{11}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$, $-\text{OCOR}^{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{13}$ nebo $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$ nebo R^8 a R^9 dohromady tvoří můstek $-\text{OCH}_2\text{O}-$ nebo $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$,

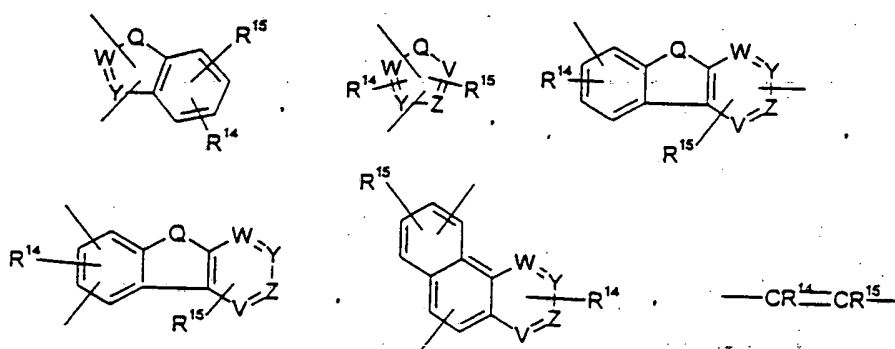
kde R^{11} a R^{12} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{13}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{13}$, nižší alkyl nebo aryl,

kde R^{13} je vodík, nižší alkyl, aryl-nižší alkyl nebo aryl a

R^{10} je vodík, nižší alkyl, aryl-nižší alkyl nebo aryl,

B je





nebo vazba,

kde

R^{14} a R^{15} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{16}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{COR}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{COR}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{OR}^{16}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{OR}^{16}$, $-(\text{CH}_2)_1\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OCOR}^{16}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CO}_2\text{R}^{18}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{CN}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{Cl}$ nebo R^{14} a R^{15} dohromady tvoří můstek $-\text{O}(\text{CH}_2)_1\text{O}-$ nebo $-(\text{CH}_2)_1-$,

kde l je 1, 2, 3 nebo 4,

R^{16} a R^{17} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{18}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{18}$, nižší alkyl, aryl nebo R^{16} a R^{17} dohromady tvoří cyklický alkylový můstek sestávající ze 2 až 7 atomů uhlíku,

kde R^{18} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

W je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{19}=$,

Y je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{20}=$,

Z je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{21}=$,

V je $-\text{N}=$ nebo $-\text{CR}^{22}=$ a

Q je $-\text{NR}^{23}$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

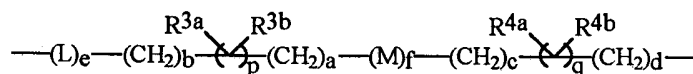
kde

R^{19} , R^{20} , R^{21} a R^{22} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{24}$, $-\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{24}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{24}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{25}$, $-\text{OCOR}^{24}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{24}$ nebo R^{19} a R^{20} , R^{20} a R^{21} nebo R^{21} a R^{22} dohromady tvoří můstek $-\text{OCH}_2\text{O}-$,

kde R^{24} a R^{25} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{26}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

kde R^{26} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl a

R^{23} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,
K je



kde:

R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} a R^{4b} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{OR}^{24a}$, $-\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{24a}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{24a}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{24a}\text{R}^{25a}$, $-\text{OCOR}^{24a}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{24a}$,

kde R^{24a} a R^{25a} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{26a}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{26a}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

kde R^{26a} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl
nebo

R^{3a} a R^{3b} , R^{4a} a R^{4b} nebo R^{3a} a R^{4b} dohromady tvoří můstek $-(\text{CH}_2)_i-$,

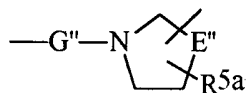
kde i je 1, 2, 3 nebo 4,

a , b , c a d jsou nezávisle 0, 1, 2, 3 nebo 4,

e , f a p jsou nezávisle 0 nebo 1,

q je 0, 1 nebo 2 a

L a M jsou nezávisle $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{NR}^{5a}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{5a}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{OCO}-$, $-\text{COO}-$, $-\text{CONR}^{5a}-$, $-\text{CONR}^{5b}-$, $-\text{NR}^{5a}\text{CO}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{OSO}_2-$, $-\text{SO}_2\text{NR}^{5a}-$, $-\text{NR}^{5a}\text{SO}_2-$, $-\text{NR}^{5a}\text{CONR}^{5b}-$, $-\text{CONR}^{5a}\text{NR}^{5b}-$, $-\text{NR}^{5a}\text{CSNR}^{5b}-$, $-\text{OCONR}^{5b}-$, $-\text{CH}_2\text{CONR}^{5b}-$, $-\text{OCH}_2\text{CONR}^{5b}-$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^{5a})\text{O}-$, $-\text{NR}^{5a}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ nebo



kde R^{5a} a R^{5b} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{OR}^{6a}$, $-\text{COR}^{6a}$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{CH}(\text{OR}^{6a})_2$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{CN}$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, aryl, aryl-nižší alkyl, $-(\text{CH}_2)_g-\text{COOR}^{43}$ nebo $-(\text{CH}_2)_g-\text{CF}_3$,

kde k je 1, 2, 3 nebo 4,

R^{6a} a R^{6b} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

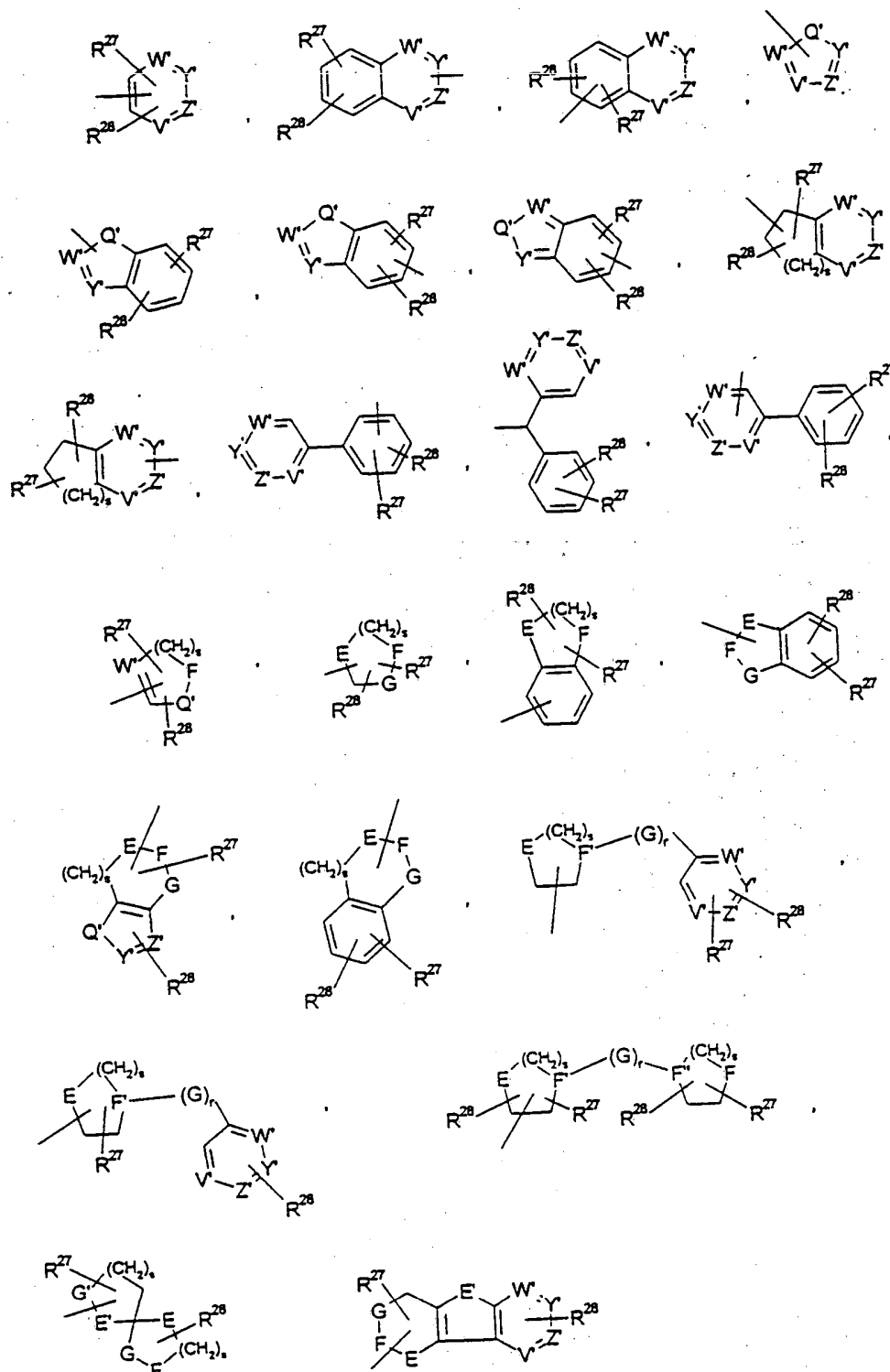
g je 0, 1, 2, 3 nebo 4,

R^{43} je vodík nebo nižší alkyl,

G" je $-OCH_2CO-$, $-CH_2CO-$, $-CO-$ nebo vazba a

E" je $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, $-CH_2NH-$ nebo $-CH_2CH_2NH-$,

D je vodík,



kde r je 0 nebo 1,

s je 0, 1, 2 nebo 3

E , E' , F , G a G' jsou nezávisle $-\text{CHR}^{38}-$, $>\text{C}=\text{O}$, $>\text{NR}^{39}$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

F' je $>\text{CR}^{38}-$ nebo $>\text{N}-$,

Y' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{32}=\text{}$,

Z' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{33}=\text{}$,

V' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{34}=\text{}$,

W' je $-\text{N}=\text{}$ nebo $-\text{CR}^{35}=\text{}$ a

Q' je $-\text{NR}^{36}$, $-\text{O}-$ nebo $-\text{S}-$,

kde

R^{27} , R^{28} , R^{32} , R^{33} , R^{34} a R^{35} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_y\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_y\text{NHCOCF}_3$, $-\text{NO}_2$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{29}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{OSO}_2\text{R}^{29}$, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_y\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_y\text{CONR}^{29}\text{R}^{30}$, $-(\text{CH}_2)_y\text{OR}^{29}$, $-(\text{CH}_2)_y\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, $-\text{OCOR}^{29}$, $-\text{COR}^{29}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{29}$ nebo

R^{27} a R^{28} , R^{32} a R^{33} , R^{33} a R^{34} nebo R^{34} a R^{35} dohromady tvoří můstek $-\text{O}(\text{CH}_2)_y\text{O}-$,

kde y je 1, 2, 3 nebo 4 a

R^{29} a R^{30} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{31}$, $-\text{CO}_2\text{R}^{31}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{31}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

kde R^{31} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

R^{36} a R^{39} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl a

R^{38} je vodík, $-\text{OR}^{40}$, $-\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{SCF}_3$, $-\text{SR}^{40}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OCF}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CONR}^{40}\text{R}^{41}$, $-(\text{CH}_2)_x\text{CONR}^{40}\text{R}^{41}$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{CONR}^{40}\text{R}^{41}$, $-(\text{CH}_2)_x\text{OR}^{40}$, $-(\text{CH}_2)_x\text{NR}^{40}\text{R}^{41}$, $-\text{OCOR}^{40}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{40}$,

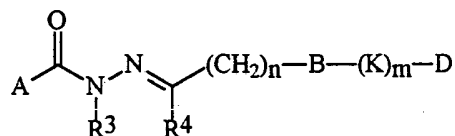
kde x je 1, 2, 3 nebo 4,

R^{40} a R^{41} jsou nezávisle vodík, $-\text{COR}^{42}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{42}$, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

kde R^{42} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl,

stejně jako jejich jakékoliv optické nebo geometrické izomery nebo tautomerní formy včetně jejich směsí nebo jejich farmaceuticky přijatelných solí.

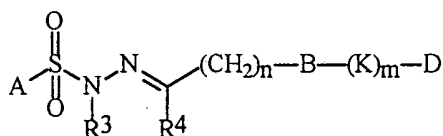
2. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce II:



(II)

kde A, B, K, D, R³, R⁴, n a m odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

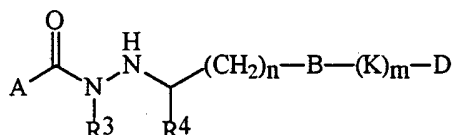
3. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce III:



(III)

kde A, B, K, D, R³, R⁴, n a m odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

4. Sloučenina podle nároku 1 obecného vzorce IV:



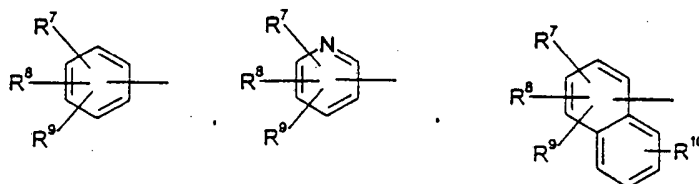
(IV)

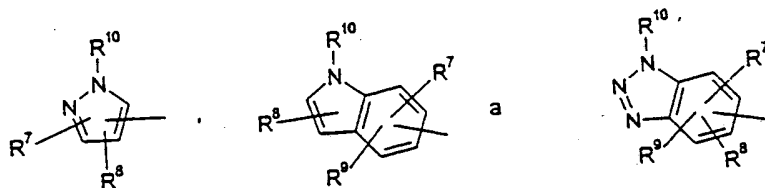
kde A, B, K, D, R³, R⁴, n a m odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

5. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde R³ je vodík.

6. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde R⁴ je vodík.

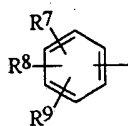
7. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde A je vybráno ze skupiny sestávající z:





kde R⁷, R⁸, R⁹ a R¹⁰ odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde A je



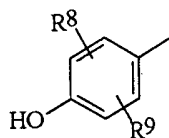
kde R⁷, R⁸ a R⁹ odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

9. Sloučenina podle nároku 7 nebo 8, kde R⁷ je halogen, nižší alkyl, -OH, -NO₂, -CN, -CO₂H, -O-nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, -CO₂CH₃, -CONH₂, -OCH₂CONH₂, -NH₂, -N(CH₃)₂, -SO₂NH₂, -OCHF₂, -CF₃ nebo -OCF₃.

10. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 7 až 9, ve které R⁸ a R⁹ jsou nezávisle vodík, halogen, -OH, -NO₂, -NH₂, -CN, -OCF₃, -SCF₃, -CF₃, -OCH₂CF₃, -O-nižší alkyl, nižší alkyl nebo fenyl a R¹⁰ je vodík, nižší alkyl nebo fenyl.

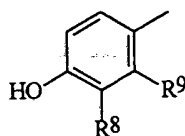
11. Sloučenina podle nároku 10, kde R⁸ a R⁹ jsou nezávisle vodík, halogen, -O-nižší alkyl, -NH₂, -CN nebo -NO₂ a R¹⁰ je vodík.

12. Sloučenina podle nároku 8, kde A je



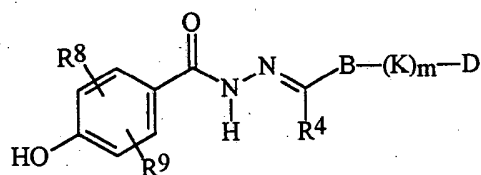
kde R⁸ a R⁹ nezávisle odpovídají definici podle kteréhokoliv z nároků 10 nebo 11.

13. Sloučenina podle nároku 12, kde A je



kde R^8 je vodík, halogen, -O-nižší alkyl, $-NH_2$, $-CN$ nebo $-NO_2$
a R^9 je vodík nebo halogen.

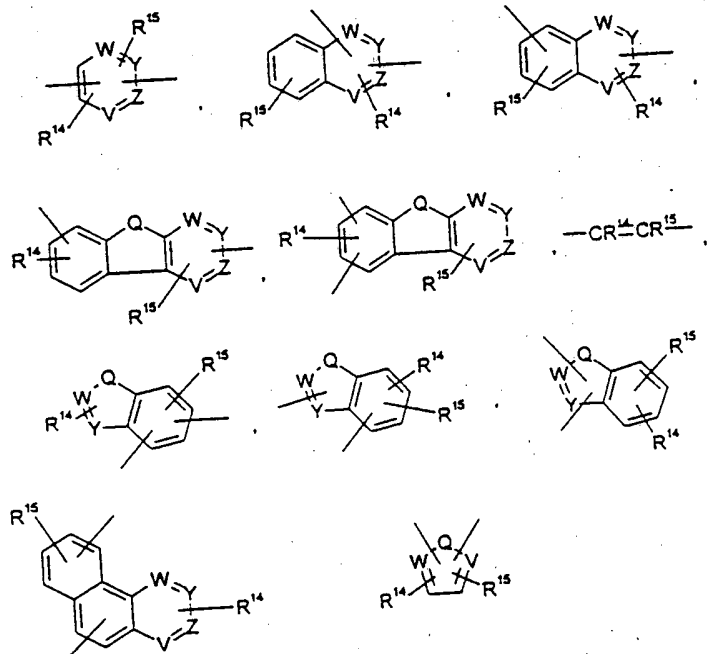
14. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 7 až 13 obecného
vzorce V:



(V)

kde R^8 a R^9 odpovídají definici podle kteréhokoliv z nároků
1, 10, 11 nebo 13 a R^4 , B, K, D a m odpovídají definici uvedené
v patentovém nároku 1.

15. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků,
kde B je



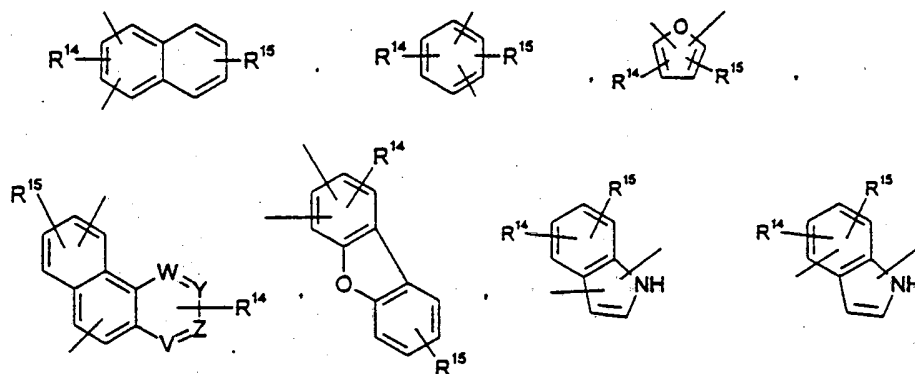
kde V, W, Z, Y a Q odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1 a

R^{14} a R^{15} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{CF}_3$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OR}^{16}$, $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, nižší alkyl, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$, $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{CH}_2\text{OR}^{16}$, $-\text{CH}_2\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, $-\text{OCOR}^{16}$ nebo $-\text{CO}_2\text{R}^{18}$, nebo R^{14} a R^{15} dohromady tvoří můstek $-\text{OCH}_2\text{O}-$ nebo $-(\text{CH}_2)_1-$,

kde l , R^{16} , R^{17} a R^{18} odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

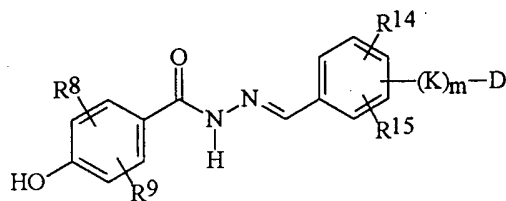
16. Sloučenina podle nároku 15, kde Q je $-\text{O}-$ nebo $-\text{NH}-$.

17. Sloučenina podle nároku 15, kde B je



kde R^{14} a R^{15} odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 15 a V, W, Z a Y odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

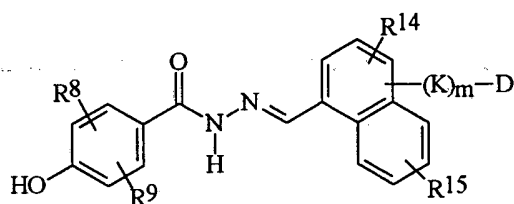
18. Sloučenina podle nároku 17 obecného vzorce VI:



(VI)

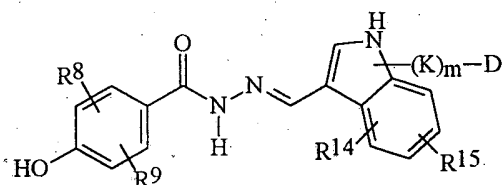
kde R^{14} a R^{15} odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 15, R^8 a R^9 odpovídají definici podle kteréhokoliv z nároků 1, 10, 11 nebo 13 a K, D a m odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

19. Sloučenina podle nároku 17 obecného vzorce VII:

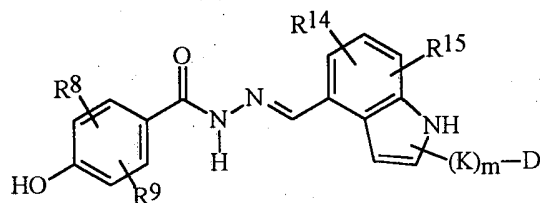


kde R^{14} a R^{15} odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 15, R^8 a R^9 odpovídají definici podle kteréhokoliv z nároků 1, 10, 11 nebo 13 a K, D a m odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

20. Sloučeniny podle nároku 17 obecného vzorce VIII nebo obecného vzorce IX:



(VIII)

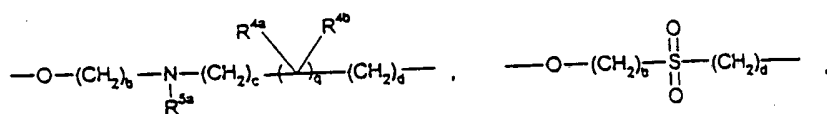
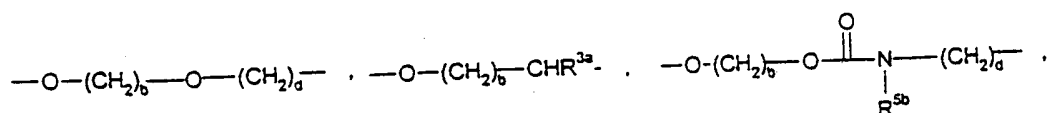
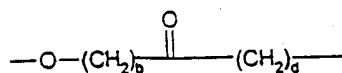
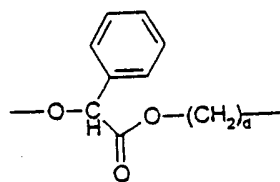
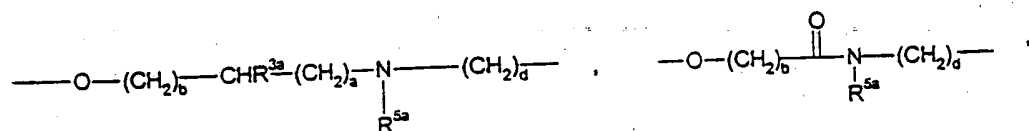
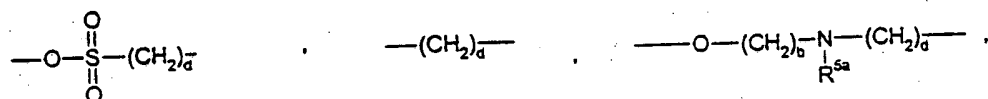
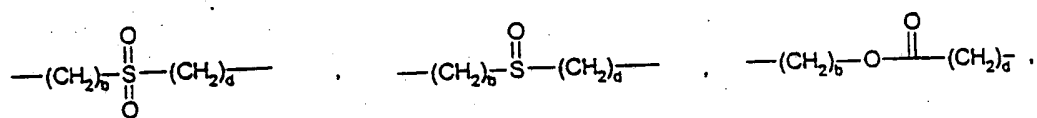
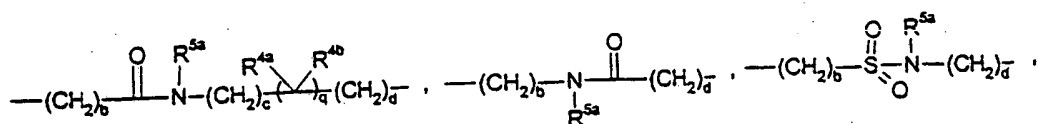
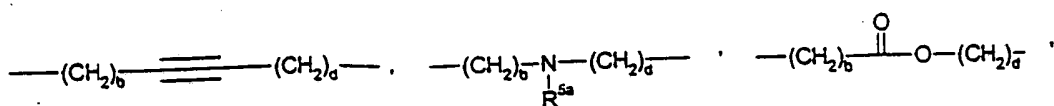
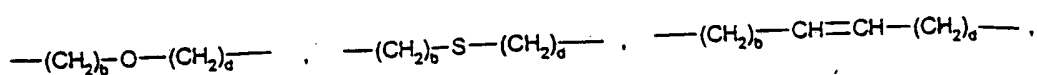


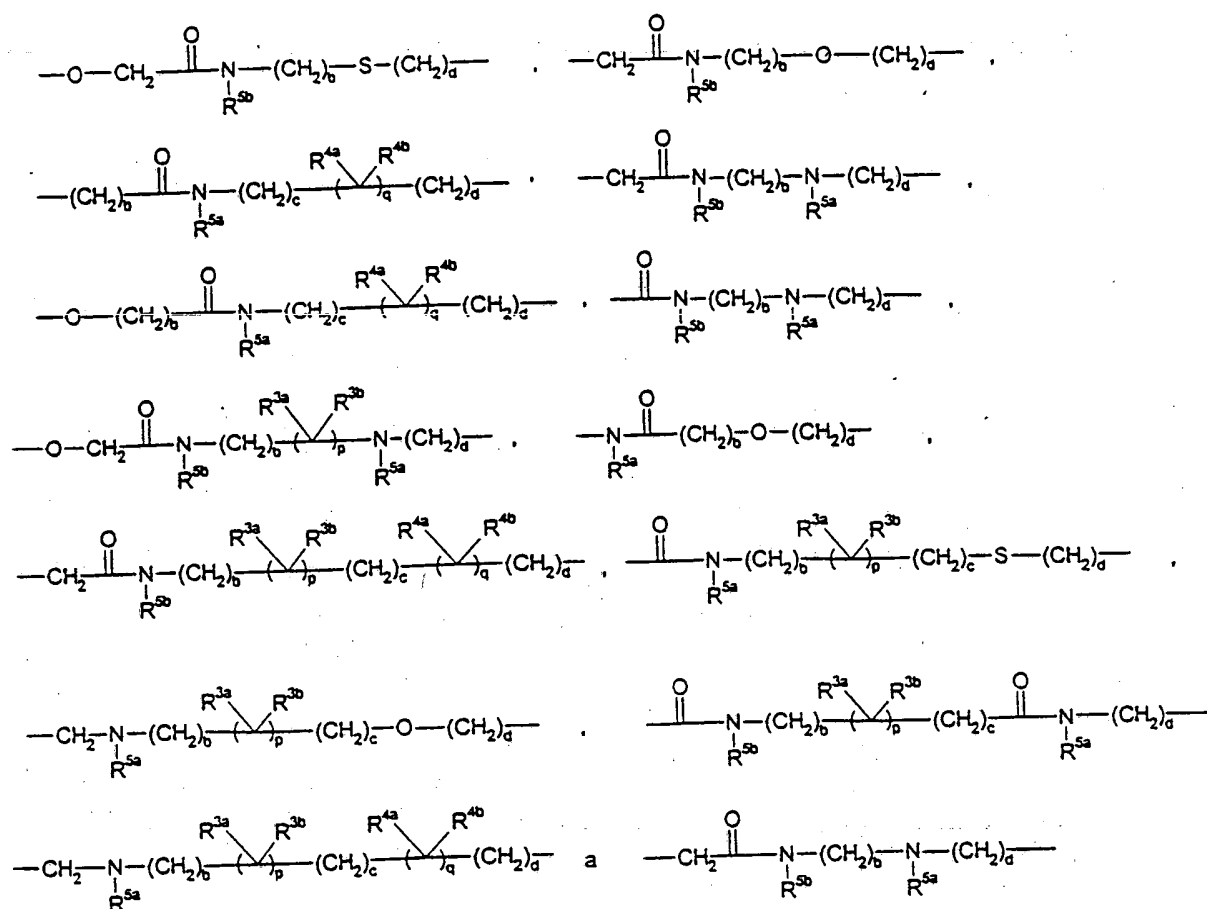
(IX)

kde R^{14} a R^{15} odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 15, R^8 a R^9 odpovídají definici podle kteréhokoliv z nároků 1, 10, 11 nebo 13 a K, D a m odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

21. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 15 až 20, kde R^{14} a R^{15} jsou s výhodou nezávisle vodík, halogen, nižší alkyl, -O-nižší alkyl nebo aryl.

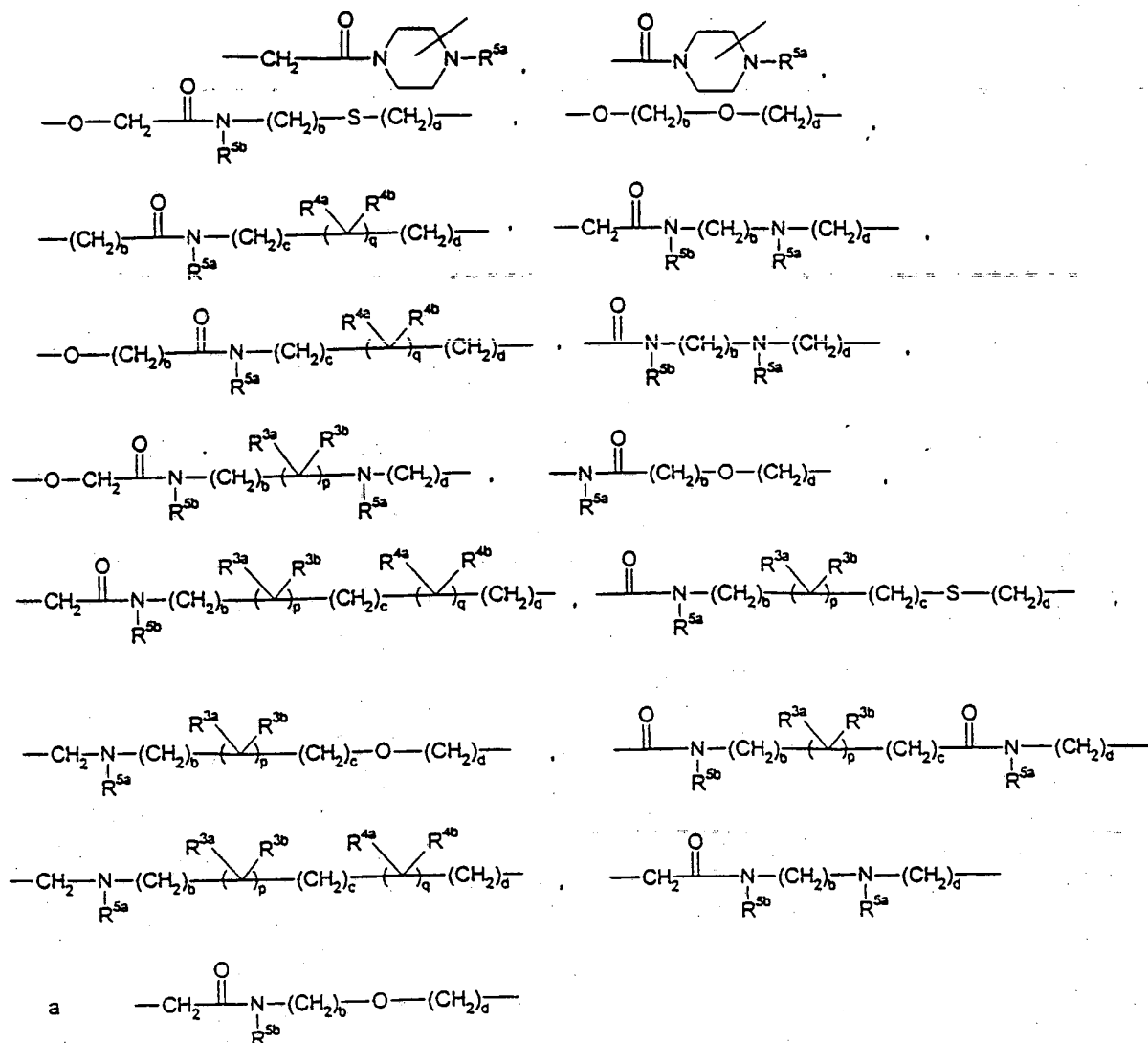
22. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde K je vybráno ze skupiny sestávající z





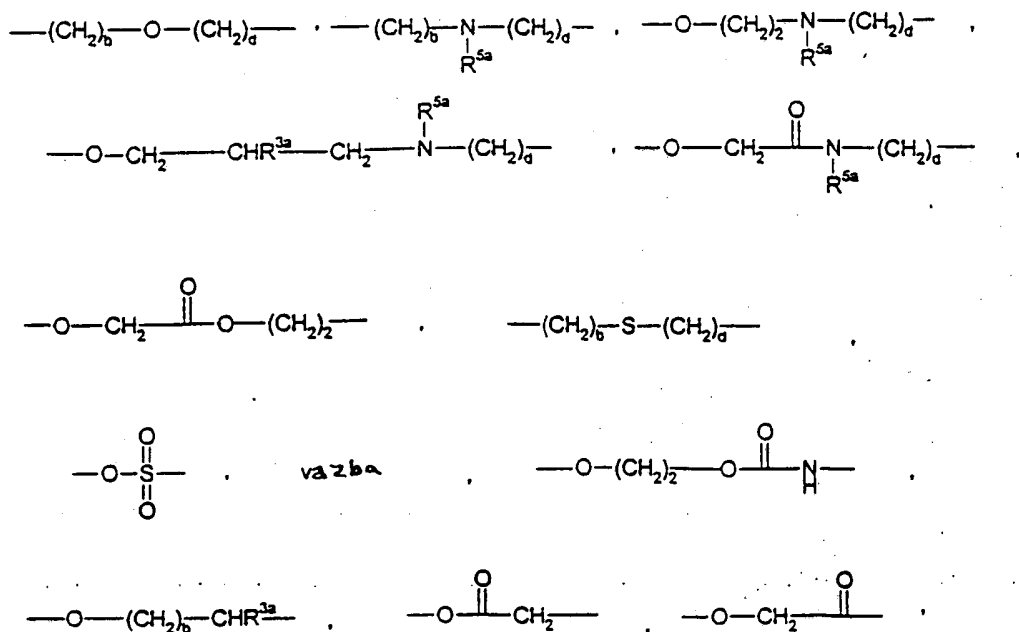
kde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , a , b , c , d , p a q odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

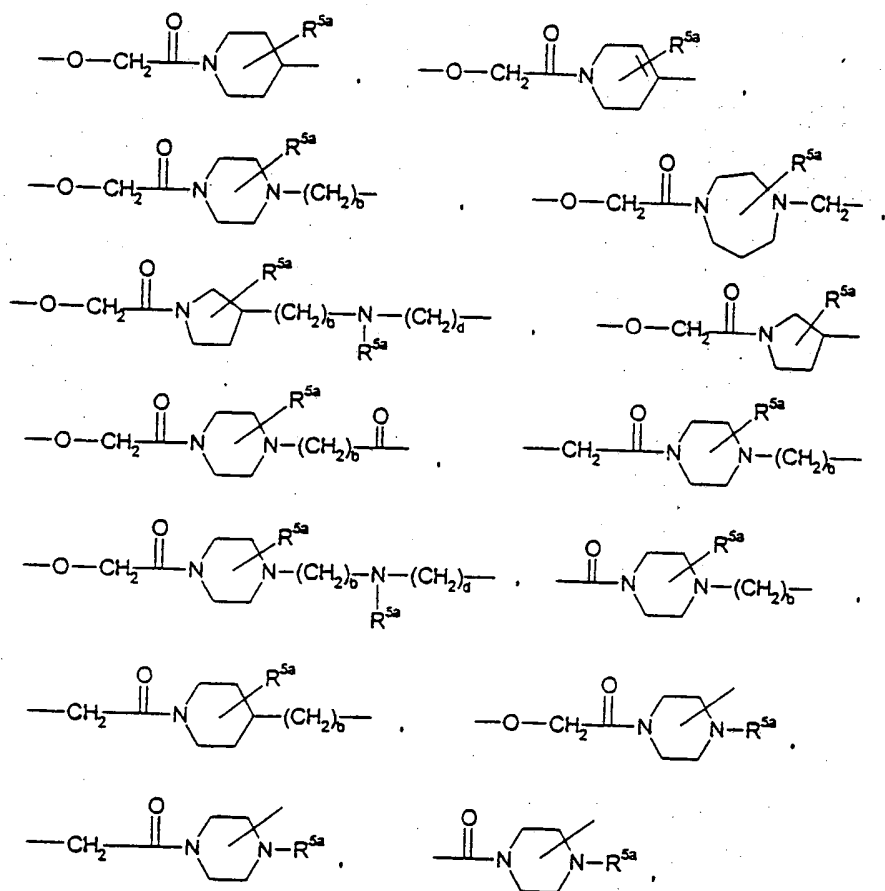
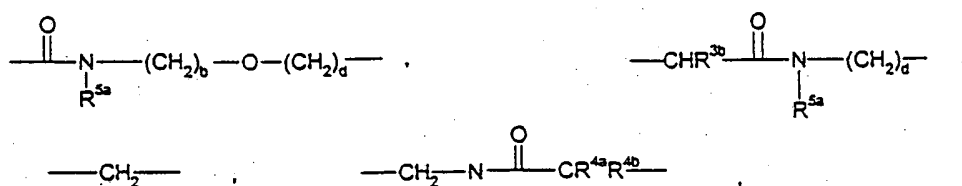
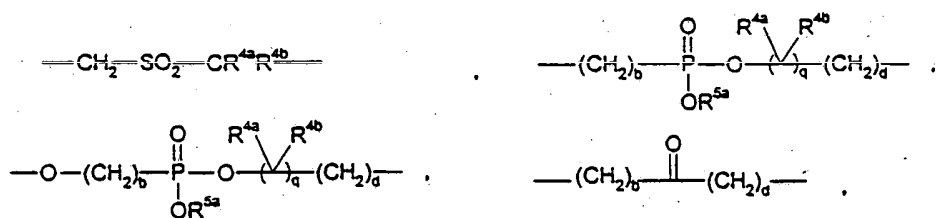
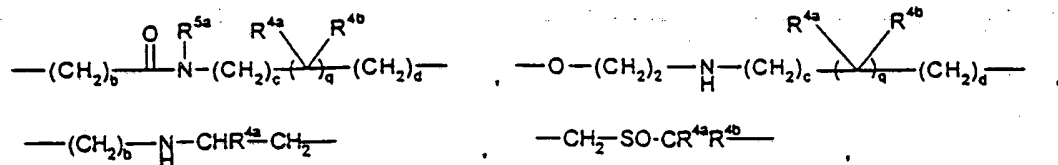
23. Sloučenina podle nároku 22, kde K je vybráno ze skupiny sestávající z

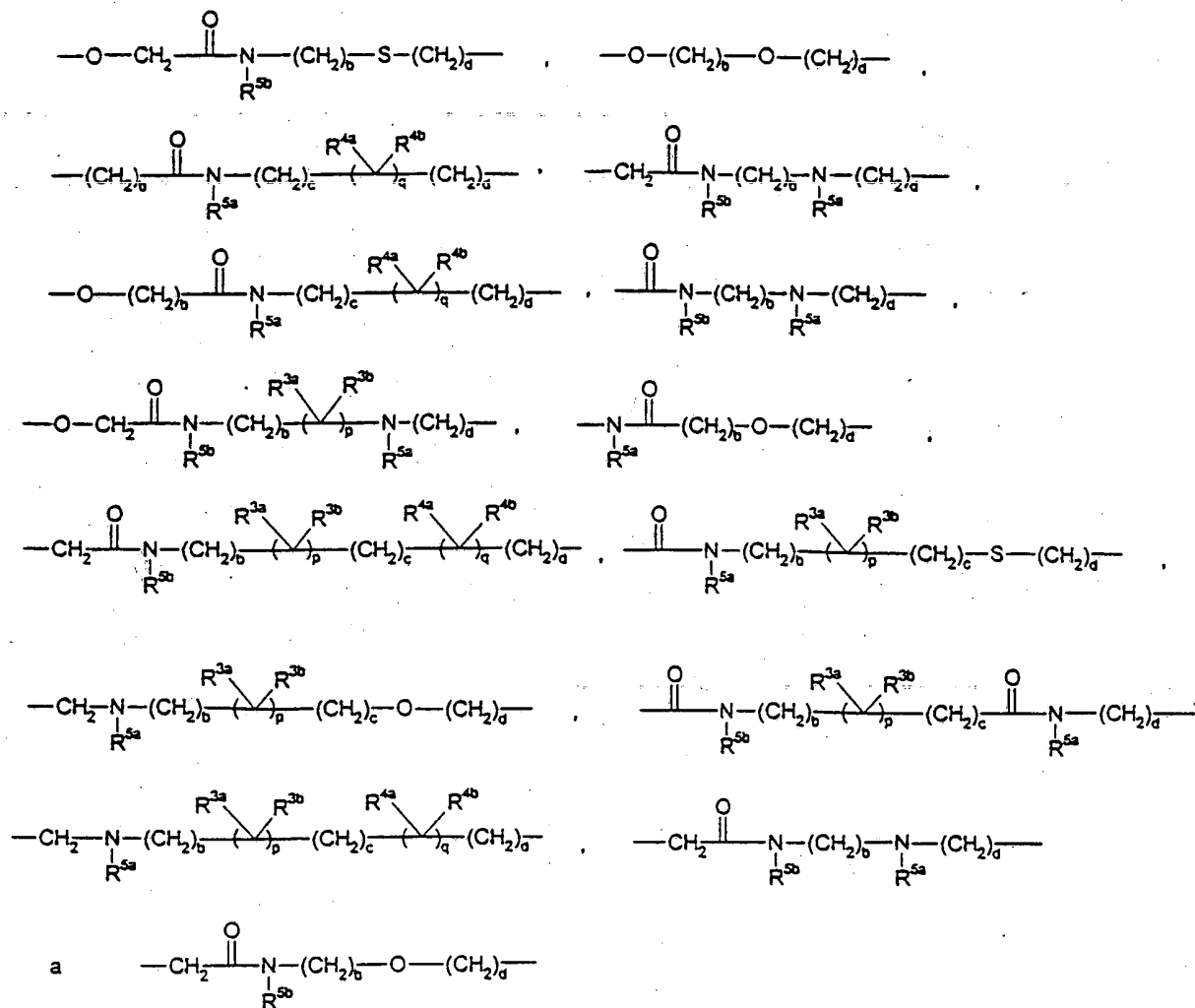


kde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , a, b, c, d, p a q odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

24. Sloučenina podle nároku 23, kde K je vybráno ze skupiny sestávající z







kde R^{3a} , R^{3b} , R^{4a} , R^{4b} , R^{5a} , R^{5b} , a, b, c, d, p a q odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

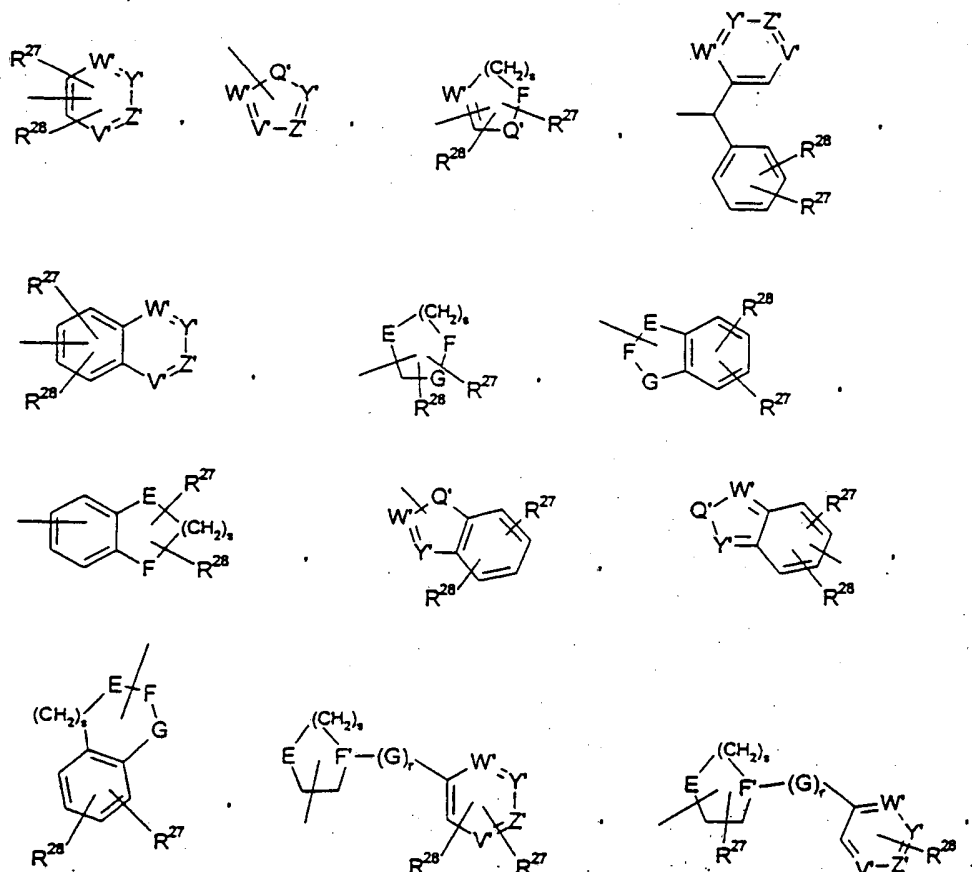
25. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 22 až 24, kde R^{5a} a R^{5b} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, $-\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_k\text{OR}^{6a}$, aryl, aryl-nižší alkyl, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-(\text{CH}_2)_g-\text{COOR}^{43}$, $-\text{COOR}^{43}$, $-(\text{CH}_2)_k-\text{CN}$ nebo $-(\text{CH}_2)_k-\text{NR}^{6a}\text{R}^{6b}$, kde g, k, R^{43} , R^{6a} a R^{6b} odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

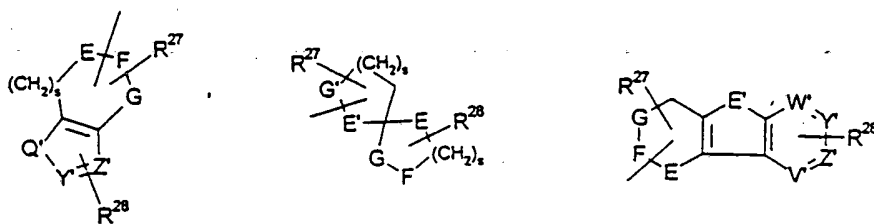
26. Sloučenina podle nároku 25, kde g a k jsou nezávisle 1, 2 nebo 3, R^{6a} a R^{6b} jsou nezávisle vodík, nižší alkyl, jako je methyl nebo ethyl, nebo aryl, jako je fenyl.

27. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 22 až 26, kde R^{3a} a R^{3b} jsou nezávisle vodík, halogen, $-\text{OH}$, $-\text{O}$ -nižší alkyl, $-\text{COO}$ -nižší alkyl, nižší alkyl nebo aryl-nižší alkyl.

28. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 22 až 27, kde R^{4a} a R^{4b} jsou nezávisle vodík, $-\text{CN}$, $-\text{CONH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{O}$ -nižší alkyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{O}$ -aryl, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{OH}$, $-\text{CO}_2$ -nižší alkyl nebo nižší alkyl.

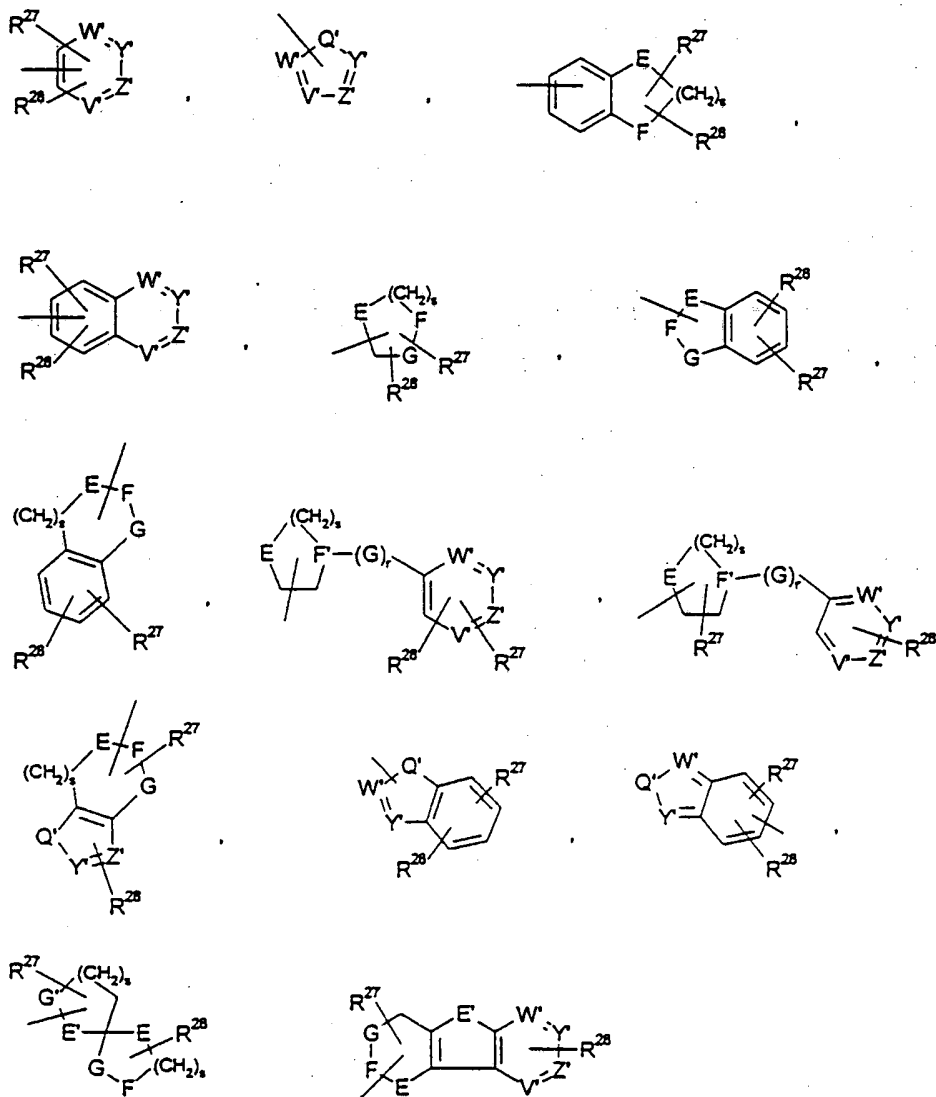
29. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde D je vodík,





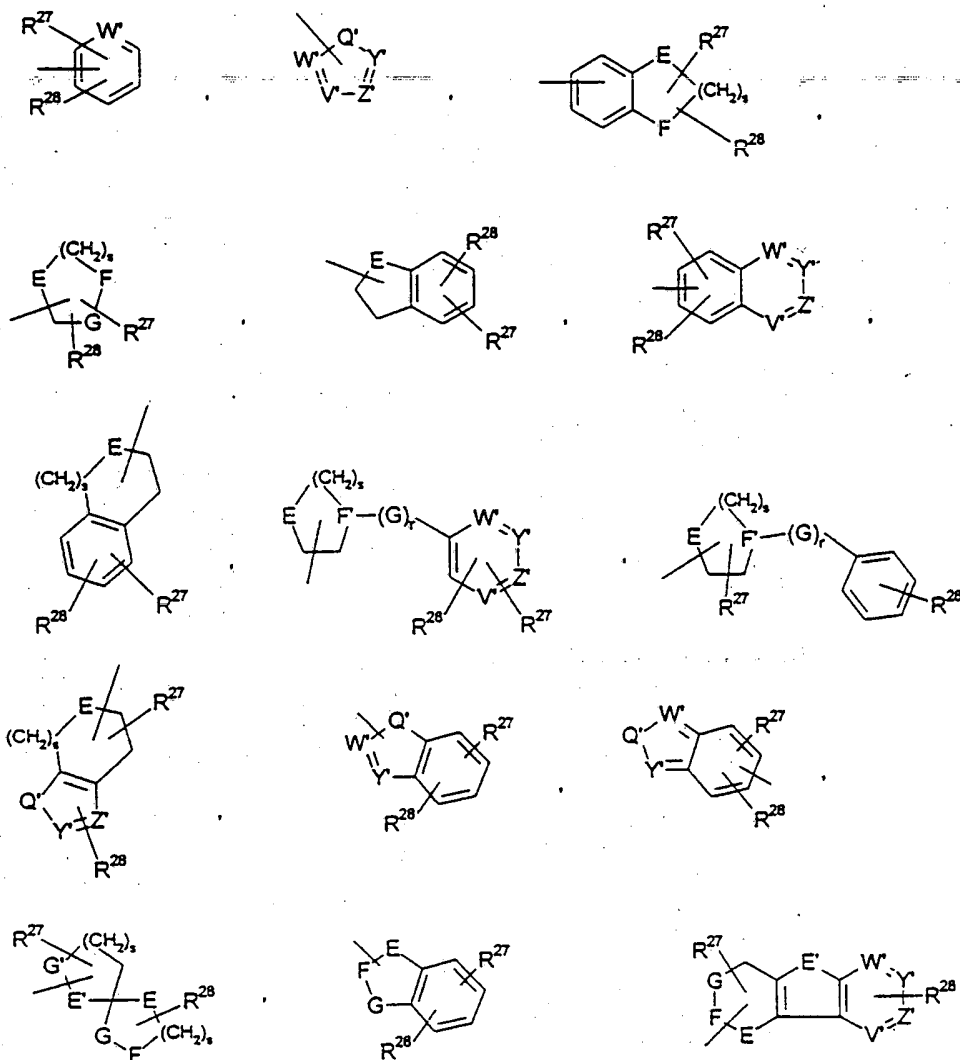
kde s , r , R^{27} , R^{28} , V' , Y' , Q' , Z' , W' , E , E' , F , F' , G a G' odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

30. Sloučenina podle nároku 29, kde D je vodík,



kde s , r , R^{27} , R^{28} , V' , Y' , Q' , Z' , W' , E , E' , F , F' , G a G' odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

31. Sloučenina podle nároku 29, kde D je vodík,



kde E a E' jsou nezávisle $>CHR^{38}$, $>NR^{39}$ nebo $-O-$; F , G a G' jsou nezávisle $>CHR^{38}$, $>C=O$ nebo $>NR^{39}$; F' je $>CR^{38}-$ nebo $>N-$ a s , r , R^{27} , R^{28} , R^{38} , R^{39} , V' , Y' , Q' , Z' a W' odpovídají definici uvedené v patentovém nároku 1.

32. Sloučenina podle kteréhokoli z nároků 29 až 31, kde R^{27} a R^{28} jsou s výhodou nezávisle vodík, halogen, jako je $-Cl$, $-Br$ nebo $-F$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCHF_2$, $-OCH_2CF_3$, $-(CH_2)_yNHCOCF_3$, $-NHCOCF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-COR^{29}$, $-COOR^{29}$, $-(CH_2)_yOR^{29}$ nebo $-OR^{29}$, kde R^{29} je vodík, aryl nebo nižší alkyl a y je 1, 2, 3 nebo 4, nižší alkyl, jako je methyl, ethyl, 2-propenyl, isopropyl,

tert.-butyl nebo cyklohexyl, nižší alkylthiol, $-\text{SCF}_3$, aryl, jako je fenyl, $-(\text{CH}_2)_y\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$ nebo $-\text{NR}^{29}\text{R}^{30}$, kde R^{29} a R^{30} jsou nezávisle vodík, $-\text{COO}$ -nižší alkyl nebo nižší alkyl a y je 1, 2, 3 nebo 4, nebo $-\text{CONH}_2$, nebo R^{27} a R^{28} společně tvoří můstek $-\text{OCH}_2\text{O}-$, R^{38} je vodík, $-\text{OCHF}_2$, $-\text{OR}^{40}$, kde R^{40} je vodík nebo nižší alkyl, nižší alkyl, jako je methyl, isopropyl nebo tert.-butyl, nižší alkylthiol, $-\text{SCF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{COO}$ -nižší alkyl nebo $-\text{CONH}_2$, a R^{39} je vodík, nižší alkyl, aryl nebo aryl-nižší alkyl.

33. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se používá jako léčivo.

34. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje jako aktivní složku přinejmenším jednu sloučeninu podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32 spolu s jedním nebo více farmaceuticky přijatelnými nosiči nebo excipienty.

35. Farmaceutický prostředek podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m, že je v jednotkové dávkovací formě obsahující 0,05 mg až 1000 mg, s výhodou 0,1 mg až 500 mg a ještě výhodněji 0,5 mg až 250 mg sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32.

36. Způsob léčení cukrovky typu I nebo cukrovky typu II, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se potřebnému subjektu podává účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32.

37. Způsob léčení hyperglykémie, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se potřebnému subjektu podává účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32.

38. Způsob snížení množství krevní glukosy u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se potřebnému subjektu podává účinné množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32.

39. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 36 až 38, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se potřebnému subjektu

podává množství sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 33 v rozsahu 0,05 mg až 1000 mg, s výhodou 0,1 mg až 500 mg a ještě výhodněji 0,5 mg až 250 mg sloučeniny jednou nebo vícekrát denně jako je jednou až třikrát denně.

40. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32 pro výrobu léků určených pro léčení cukrovky typu I nebo cukrovky typu II.

41. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32 pro výrobu léků určených pro léčení hyperglykémie.

42. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32 pro výrobu léků určených pro snížení množství krevní glukosy u savců.

43. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 32, která má antagonistickou aktivitu ke glukagonu, která byla stanovena Vazebným testem na glukagon I nebo Vazebným testem na glukagon II, který je popsán v předkládaném vynálezu, kdy hodnotě IC_{50} odpovídá méně než 1 μM , s výhodou méně než 500 nM a ještě výhodněji méně než 100 nM.