



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **314182**

(13) B1

(51) Int Cl⁷

C 07 D 213/82, 401/12, 405/12, 409/14,
C 07 D 413/12, A 61 K 31/44

Patentstyret

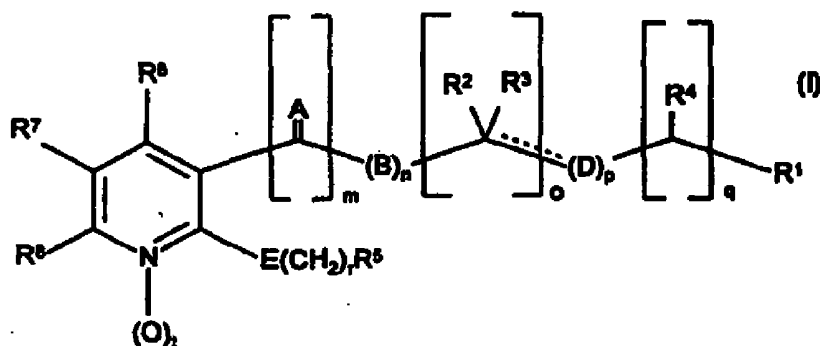
(21) Søknadsnr	19994791	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1998.03.10, PCT/IB98/00315
(22) Inng. dag	1999.10.01	(85) Videreføringsdag	1999.10.01
(24) Løpedag	1998.03.10	(30) Prioritet	1997.04.04, US, 43403
(41) Alm. tilgj.	1999.12.01		
(45) Meddelt dato	2003.02.10		
(71) Patenthaver	Pfizer Products Inc, Eastern Point Road, Groton, CT 06340, US		
(72) Oppfinner	Anthony Marfat, Mystic, CT, US Robert James Chambers, Mystic, CT, US John Wesley Watson, Ledyard, CT, US John Bin Cheng, Waterford, CT, US Allen Jacob Duplantier, Ledyard, CT, US Edward Fox Kleinman, Pawcatuck, CT, US		
(74) Fullmektig	Bryn Aarflot AS, 0104 Oslo		

(54) Benevnelse **Nikotinamid-derivater, anvendelse derav, samt farmasøytisk blanding**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

En forbindelse med formel (1) hvor m, n, o, p, q, r, A, B, D, E, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ og R⁸ er som definert i beskrivelsen, og som kan brukes ved behandlingen av respiratoriske, allergiske, reumatiske, kroppsvektregulerende, inflammatoriske og sentralnervesystemlidelser så som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, respiratorisk sykdomssyndrom hos voksne pasienter, sjokk, fibrose, lungehypersensitivitet, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, psoriasis, vektkontroll, reumatisk artritt, kakeksi, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, artrittiske tilstander og andre inflammatoriske sykdommer, depresjon, multi-infarkt dementia og AIDS.



Foreliggende oppfinnelse angår nikotinamidderivater som er selektive inhibitorer av fosfodiesterase type 4 (PDE4) og som sådan kan brukes ved behandlingen av respiratoriske, allergiske, reumatiske, kroppsvektregulerende, inflammatoriske og sentralnervesystemlidelser så som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, respiratorisk sykdoms-
 5 syndrom hos voksne, sjokk, fibrose, lungehypersensitivitet, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, psoriasis, vektkontroll, reumatisk artritt, kakeksi, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, artrittiske tilstander og andre inflammatoriske sykdommer, depresjon, multi-infarkt dementia og AIDS.

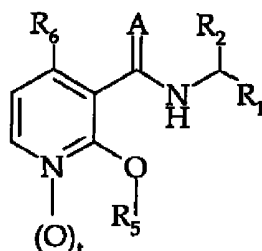
10 Foreliggende oppfinnelse angår også anvendelse av nikotinamid-derivatene og farmasøytiske blandinger og preparater som inneholder slike forbindelser.

Etter at en ble klar over at cyklisk adenosin-trifosfat (cAMP) er en intra-cellulær annen budbringer, så har inhiberingen av fosfodiesterasene vært et mål for modulering, eventuelt kontroll og følgelig, terapeutiske inngrep i en rekke sykdomsprosesser. I den
 15 senere tid, er det blitt oppdaget flere distinkte klasser eller grupper av PDE, og deres selektive inhibering har ført til bedre medisinsk terapi. Mer spesielt har en oppdaget at inhiberingen av PDE4 kan føre til inhibering av frigjøringen av inflammatorisk kontrollerende forbindelser, foruten en avslapning i de glatte luftveismusklene. Forbindelser som inhiberer eller hemmer PDE4, men som har dårlig aktivitet mot andre PDE-typer, vil
 20 således kunne hemme frigjøringen av inflammatorisk kontrollerende forbindelser og føre til en avslapning i de glatte luftveismusklene uten å frembringe kardiovaskulære effekter eller antiblodplateeffekter.

Nyere molekylære kloningsforsøk har vist en kompleksitet og diversitet med hensyn til PDE4-enzym. Det er nå kjent at det er fire distinkte PDE4-isozymer (A, B,
 25 C og D), som hver er kodet av et separat gen. Kinetiske undersøkelser av humant rekombinant materiale antyder at disse fire isozymene kan skille seg i sine K_m -verdier og V_{max} -verdier for hydrolyse av cAMP. Analyse av vevsfordelingen av PDE4-mRNA antyder at hvert isozym kan være lokalisert et celledisjunkt mønster. I motsetning til humane skjelettmuskelhumane perifere blodleukocytter som ikke uttrykker PDE4C-
 30 budskap, så har det for eksempel vist seg at marsvin-eosinofiler uttrykker i alt vesentlig PDE4D-budskap. Den strukturelle og fordelingsdiversiteten med hensyn til PDE4-isozymer, gir en mulighet for å oppdage en isozymselektiv inhibitor som bare blokkerer funksjonen av inflammatoriske celler. Ved å bruke PDE4D-isozymselektive inhibitorer, har en kunnet påvise at PDE4D-isozymer spiller en nøkkelrolle med hensyn til

reguleringen av aktivering og degranulering av humane eosinofiler. I en primat modell med hensyn til astma, så har det vist seg at PDE4D-isozymselektive forbindelser inhiberer antigenindusert lunge-eosinofilia. Ved selektivt å blokkere D-isozymer, vil følgelig PDE4D-inhibitorer gi reduserte sideeffekter samtidig som en har beholdt den anti-astmatiske (anti-inflammatoriske) effekt.

Foreliggende oppfinnelsen angår følgelig en forbindelse med formelen



eller farmasøytisk akseptabelt salt derav,

t er 0 eller 1;

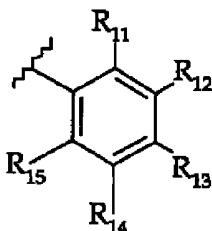
A er oksygen;

R¹ (C₃-C₇)cykloalkyl, fenyl, eller en heterocyklisk gruppe valgt blant tiofenyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, furyl, oksaspirononenyl, benzotienyl, tiazolyl, oksodihydroindolyl, kromanyl, indolyl, dihydrooksazolyl, indazolyl, pyridyl, okosdihydrobenzoksazolyl, benzodioksazolyl, dihydropyranyl, pyrazinyl og benzofuranyl;

hvor hver av nevnte cykloalkyl, fenyl og heterocykliske grupper eventuelt er substituert med én til tre av halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoksy, hydroksy(C₁-C₆)-alkyl, amino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino eller hydroksy(C₁-C₆)alkyl-amino; NO₂, OH, halogen-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoksykarbonyl eller karboksy;

R² er hydrogen eller (C₁-C₆)alkyl;

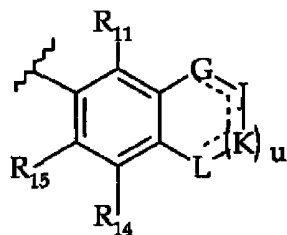
R⁵ er en gruppe med formel:



hvor R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ og R¹⁵ er hver substituerter uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, cyano, karboksy, amino, nitro, hydroksy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)-alkoksy, hydroksy(C₁-C₆)alkyl, trifluormetyl, (C₁-C₆)alkylamino; ((C₁-C₆)alkyl)₂amino,

karbamoyl, C₁-C₆alkyltio, trifluoracetyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, halogen-hydroksy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆alkanoylamino eller di-C₁-C₆-alkyl-N-C(O)-,

eller R¹² og R¹³ kan tas sammen med karbonene som de er koblet til for å danne en gruppe med formel:



hvor u er 0 eller 1; og G, J, K og L er hver uavhengig oksygen; svovel; NR⁹ hvor R⁹ er H eller C₁-C₆alkyl; karbonyl eller CHR¹⁶; hvor de stiplede linjene repræsenterer dobbeltbindinger og hvor det skal forstås at når en dobbeltbinding eksisterer mellom G og J, J og K eller K og L er R⁹ fraværende, CHR¹⁶ er CR¹⁶ hvor R¹⁶ er H, C₁-C₆-alkyl eller halogen; og G, J, K eller L kan ikke være karbonyl;

og R⁶ er hydrogen eller halogen;

med den forutsetning at t er 0, A er oksygen, R² er hydrogen, R¹ er fenyl substituert med metyl, metoksy, klor eller fluor, og R⁵ er fenyl eventuelt substituert med en eller to fluor eller klor; må R¹ være ytterligere substituert med minst en ytterligere substituent

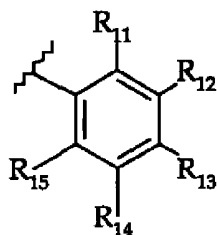
angitt ovenfor som ikke er metyl, metoksy eller halogen;

med den forutsetning at når t er 1 er forbindelsen med formel I et N-oksid;

med den forutsetning at ved sidenliggende posisjoner definert ved G, J, K og L ikke begge kan bli definert som oksygen;

med den forutsetning at når t er 0, A er oksygen, R² og R⁶ er hydrogen, og

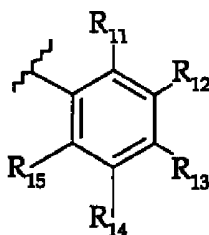
R¹ er en fenyl eventuelt substituert med en eller to substituenten valgt fra (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy og halogen, da er R⁵ ikke en gruppe med formel:



hvor;

1) R¹² er metoksy, trifluormetyl, cyano eller karboksy; R¹³ er hydrogen, fluor eller klor; og R¹¹, R¹⁴ og R¹⁵ er hydrogen; eller

- 2) R^{11} er metoksy eller fluor og R^{12} til R^{15} er hydrogen; eller
 3) R^{13} er metoksy og R^{11} , R^{12} , R^{14} og R^{15} er hydrogen; eller
 4) R^{11} til R^{13} og R^{15} er hydrogen og R^{14} er halogen, trifluormetyl eller (C_1-C_3) alkyl;
 og med den forutsetning at når t er 0, A er oksygen, R^2 er metyl, R^6 er
 5 hydrogen, og R^1 er fenyl da er R^5 ikke en gruppe med formel



hvor R^{11} , R^{14} og R^{15} er hydrogen; R^{12} er hydrogen, fluor, klor, metoksy, trifluormetyl, cyano eller karboksy; og R^{13} er hydrogen, fluor eller klor.

Begrepet "alkyl" slik det brukes her hvis intet annet er angitt, innbefatter mettede
 10 monovalente hydrokarbonradikaler med rette, grenete eller cykliske grupper eller kombinasjoner av disse.

Begrepet "alkoksy" slik det brukes her, innbefatter O-alkylgrupper hvor "alkyl" er som definert ovenfor.

Forbindelsene med formel I kan ha kirale sentra og kan derfor eksistere i forskjel-
 15 lige enantiomere former. Foreliggende oppfinnelse innbefatter alle optiske isomerer og stereoisomerer av forbindelsene med formel I og blandinger av disse.

Foretrukne forbindelser med formel I innbefatter de hvor R^2 er hydrogen og R^1 er fenyl eventuelt er substituert med en til tre halogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) alkoksy, hydroksy (C_1-C_6) alkyl, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino eller hydroksy-
 20 (C_1-C_6) alkylamino.

Mer foretrukne forbindelser med formel I er de hvor R^1 er er fenyl substituert med hydroksy (C_1-C_6) alkyl.

Spesifikke foretrukne forbindelser med formel I innbefatter de følgende:

- 2-(4-fluorfenoksy)-N-tiofen-2-ylmetyl-nikotinamid;
 25 2-(4-fluorfenoksy)-N-furan-2-ylmetyl-nikotinamid;
 (R)(-)-2-(4-fluorfenoksy)-N-[1-(4-metoksyfenyl)-etyl]-nikotinamid;
 (S)(+)-2-(4-fluorfenoksy)-N-[1-(4-metoksyfenyl)-etyl]-nikotinamid;
 N-(2-klor-6-fluorbenzyl)-2-(4-fluorfenoksy)nikotinamid;
 (S)(-)-2-(4-fluorfenoksy)-N-[1-tiofen-2-yl-etyl]-nikotinamid;
 30 (R)(+)-2-(4-fluorfenoksy)-N-[1-tiofen-2-yl-etyl]-nikotinamid;

- N-[1-(5-klortiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-(5-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-(4-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-(5-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 5 N-(2,3-difluorbenzyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-benzo[b]tiofen-2-ylmetyl-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-(3,5-difluorbenzyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(2,4,6-trifluorbenzyl)-nikotinamid;
 N-(3,4-diklortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 10 N-(3-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(4-nitrobenzyl)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-benzooksazol-6-yl)-nikotinamid;
 15 2-(4-fluorfenoksy)-N-[5-(1-hidroksy-1-metyletyl)-furan-2-ylmetyl]-nikotinamid;
 N-[5-(1-etyl-1-hidroksypropyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-[4-klor-5-(1-hidroksy-1-metyletyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-[1-(4-bromfenyl)-etyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-[3-klor-5-(1-hidroksy-1-metyletyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 20 N-[2-klor-4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-[4-[2-hidroksy-2-metylpropyl)-metylamino]-benzyl]-nikotinamid;
 N-(4,5-diklortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-(3,5-diklortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-N-[2-fluor-4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 25 2-(3-nitrofenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid;
 N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-nitrofenoksy)-nikotinamid;
 N-(5-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(3-nitrofenoksy)-nikotinamid;
 N-(2-klorbenzyl)-2-(3-cyanofenoksy)-nikotinamid;
 N-(5-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(3-cyanofenoksy)-nikotinamid;
 30 2-(3-cyanofenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid;
 2-(3-cyanofenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 N-[3-klor-5-(1-hidroksy-1-metyletyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(3-cyanofenoksy)-nikotinamid;
 N-[2-klor-4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-cyanofenoksy)-nikotinamid;
 N-(2-klorbenzyl)-2-(3-dimetylamino-fenoksy)-nikotinamid;

- N-(2-klorbenzyl)-2-(4-cyanofenoksy)-nikotinamid;
 2-(4-cyanofenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 N-(4-aminobenzyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 (-)-N-[1-(5-klortiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 5 (+)-N-[1-(5-klortiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(3-aminofenoksy)-N-(2-klorbenzyl)-nikotinamid;
 N-(2-klorbenzyl)-2-(1H-indol-4-yloksy)-nikotinamid;
 N-(5-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(1H-indol-4-yloksy)-nikotinamid;
 N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-trifluormetylfenoksy)-nikotinamid;
 10 N-(2-klorbenzyl)-2-(3-trifluormetylfenoksy)-nikotinamid;
 2-(3-klorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)benzyl]-nikotinamid;
 N-[3,4-dihydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(3-klorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)cykloheksylmetyl]-nikotinamid;
 N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-metoksyfenoksy)-nikotinamid;
 15 2-(3-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)benzyl]-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(5-metylpyrazin-2-ylmetyl)-nikotinamid;
 2-(3-cyanofenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(5-okso-morfolin-2-ylmetyl)-nikotinamid;
 2-(3-cyanofenoksy)-N-(5-metylpyrazin-2-ylmetyl)-nikotinamid;
 20 2-[3-(1-hidroksy-1-metyletyl)-fenoksy]-N-pyridin-4-ylmetyl-nikotinamid;
 N-(2-klorbenzyl)-2-[3-(1-hidroksy-1-metyletyl)-fenoksy]-nikotinamid;
 N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-[3-(1-hidroksy-1-metyletyl)-fenoksy]-
 nikotinamid;
 N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-trifluormetoksyfenoksy)-nikotinamid;
 25 2-(2,4-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 2-(3,4-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 N-[2-klor-4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3,4-difluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(3,5-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksymetyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 trans-2-(2,4-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksymetyletyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid;
 30 trans-2-(3,4-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksymetyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 2-(3-cyano-4-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksymetyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 N-[2-klor-4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksymetyletyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid;
 N-[[4-dimetylamino)fenyl]metyl]-2-(4-fluorfenoksy)-3-pyridinkarboksamid;

- N-(2-klorbenzyl)-2-(3-metoksyfenoksy)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(4-oksoheksylmetyl)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hydroksyetyl)benzyl]-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(4-hydroksyheksylmetyl)-nikotinamid;
 5 N-(4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(3-oksoindan-5-yl)-nikotinamid;
 N-(4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(2-metylbenzotiazol-5-yl)-nikotinamid;
 N-(4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(2-metylbenzotiazol-6-yl)-nikotinamid;
 2-(benzotiazol-6-yl)-N-(4-(1-hydroksy-1-metyletyl)benzyl)-2-benzyl)-nikotinamid;
 N-(4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(3-metylbenzo(d)isozazol-7-yl)-nikotinamid;
 10 N-(4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-heksylmetyl)-2-(3-metylbenzo(d)-isoksazol-5-yl)-
 oksy)-nikotinamid;
 N-(4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(3-metylbenzo(d)-isoksazol-7-yl)-
 nikotinamid;
 N-(4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-heksylmetyl)-2-(3-metylbenzo(d)-isoksazol-7-yl)-
 15 oksy)-nikotinamid;
 N-(4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-heksylmetyl)-2-(3-nitrofenoksy)-nikotinamid;
 (±)-2-(benzo[1,3]dioksol-5-yl)-N-[4-(1-hydroksyetyl)heksylmetyl]-nikotinamid;
 (-)-2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hydroksyetyl)-heksylmetyl]-nikotinamid;
 (+)-2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hydroksyetyl)-heksylmetyl]-nikotinamid;
 20 2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-heksylmetyl]-
 nikotinamid;
 2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-yl)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-benzyl]-
 nikotinamid;
 (+)-2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-yl)-N-[4-(1-hydroksyetyl)-heksylmetyl]-
 25 nikotinamid;
 2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-yl)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-heksylmetyl]-
 metyl]-nikotinamid;
 (-)-2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-yl)-N-[4-(1-hydroksyetyl)-heksylmetyl]-
 nikotinamid;
 30 2-(benzo[1,3]dioksol-5-yl)-N-[2-fluor-4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotin-
 amid;

Foreliggende oppfinnelse angår også en farmasøytisk blanding for behandling av respiratoriske, allergiske, reumatiske, kroppsvektregulerende, inflammatoriske og sentralnervesystemlidelser og sykdommer så som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom,

respiratorisk sykdomssyndrom hos voksne, sjokk, fibrose, lungehypersensitivitet, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, psoriasis, vektkontroll, reumatisk artritt, kakeksi, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, artrittiske tilstander og andre inflammatoriske sykdommer, depresjon, multi-infarkt dementia og AIDS i et pattedyr, og heri inngår et menneske, kjennetegnet ved

5 at det omfatter en en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Foreliggende oppfinnelse angår også en farmasøytisk blanding for selektiv inhibering av PDE4 D-isozymer som regulerer aktiveringen og degranuleringen av humane eosinofiler og som kan anvendes ved behandlingen av respiratoriske, allergiske,

10 reumatiske, kroppsvektregulerende, inflammatoriske og sentralnervesystemlidelser og sykdommer så som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, respiratorisk sykdomssyndrom hos voksne, sjokk, fibrose, lungehypersensitivitet, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, psoriasis, vektkontroll, reumatisk artritt, kakeksi, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, artrittiske tilstander og andre inflammatoriske sykdommer, depresjon, multiinfarkt

15 dementia og AIDS i et pattedyr, og heri inngår et menneske, kjennetegnet ved at det inneholder en PDE4 D-isozyminhiberende forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

Foreliggende oppfinnelse angår også anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til fremstilling av terapeutiske preparater for

20 behandling av respiratoriske, allergiske, reumatiske, kroppsvektregulerende, inflammatoriske og sentralnervesystemlidelser og sykdommer så som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, respiratorisk sykdomssyndrom hos voksne, sjokk, fibrose, lungehypersensitivitet, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, psoriasis, vektkontroll, reumatisk artritt, kakeksi, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, artrittiske tilstander og andre inflammatoriske

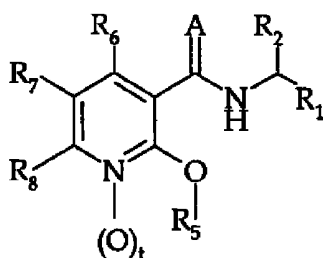
25 sykdommer, depresjon, multi-infarkt dementia og AIDS hos et pattedyr, og herunder et menneske.

Foreliggende oppfinnelse angår anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til fremstilling av terapeutiske preparater for selektiv inhibering av PDE4 D-isozymer som regulerer aktiveringen og degranuleringen av humane

30 eosinofiler og som kan anvendes ved behandlingen av respiratoriske, allergiske, reumatiske, kroppsvektregulerende, inflammatoriske og sentralnervesystemlidelser og sykdommer så som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, respiratorisk sykdomssyndrom hos voksne, sjokk, fibrose, lungehypersensitivitet, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, psoriasis, vektkontroll, reumatisk artritt, kakeksi, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt,

artrittiske tilstander og andre inflammatoriske sykdommer, depresjon, multi-infarkt
dementia og AIDS hos et pattedyr og herunder et menneske.

Foreliggende oppfinnelse vedrører videre forbindelse, kjennetegnet ved at den har
formel (I):



5

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

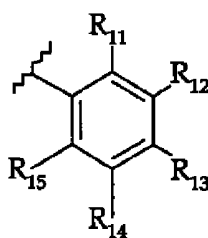
t er 0;

A er oksygen;

10 R⁶, R⁷, R⁸ og R² er hydrogen;

R¹ er fenyl eventuelt substituert med en eller to substituerter valgt fra (C₁-C₄)-alkyl,
(C₁-C₄)alkoksy og halogen; og

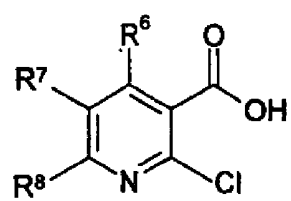
R⁵ er en gruppe med formel



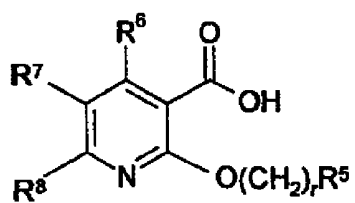
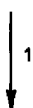
15

hvor R¹¹, R¹², R¹³ og R¹⁵ er hydrogen og R¹⁴ er valgt fra halogen, (C₁-C₃)alkyl og trifluor-
metyl for anvendelse som et medikament.

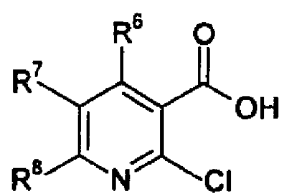
20 De følgende reaksjonsskjema illustrerer fremstillingen av ovennevnte forbindelser.

SKJEMA 1

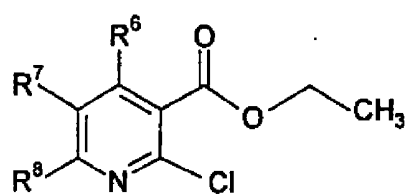
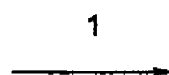
IV



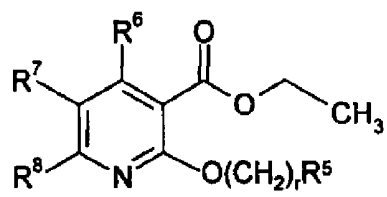
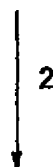
III

SKJEMA 2

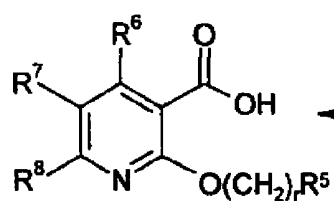
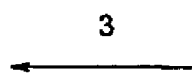
IV



VI

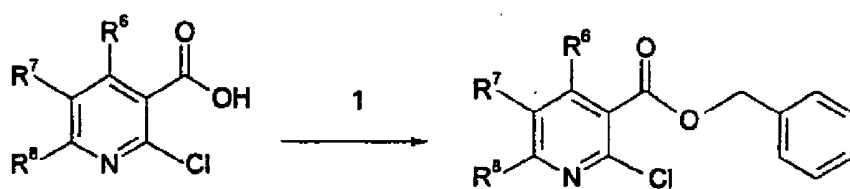


V

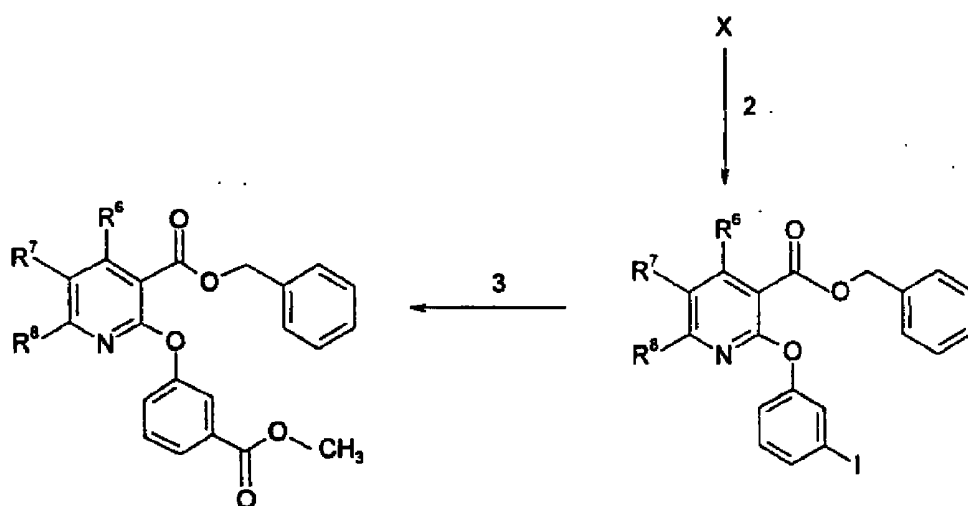


III

SKJEMA 3

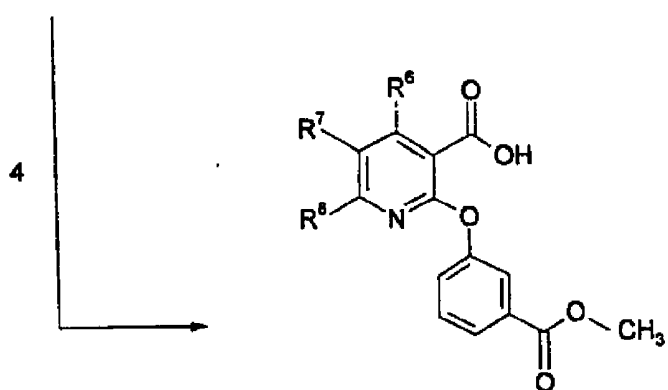


VI

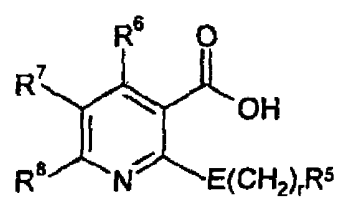


VIII

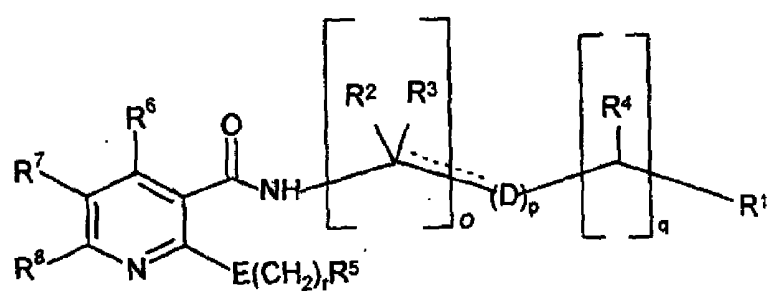
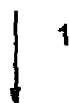
IX



VII

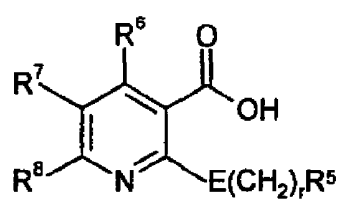
SKJEMA 4

III

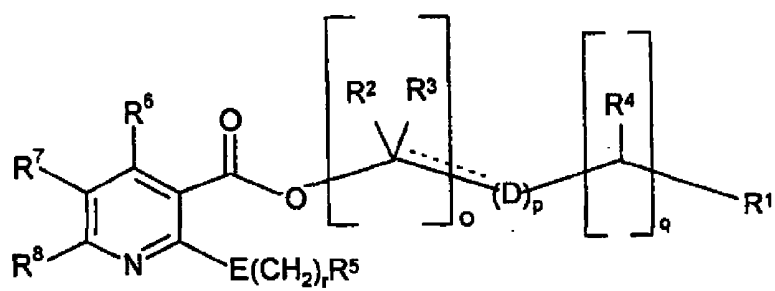


XI

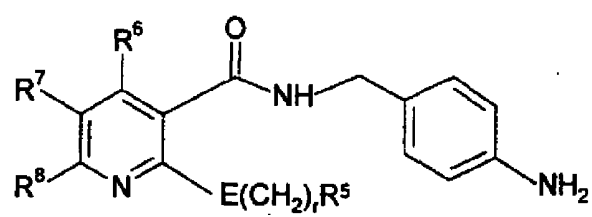
SKJEMA 5



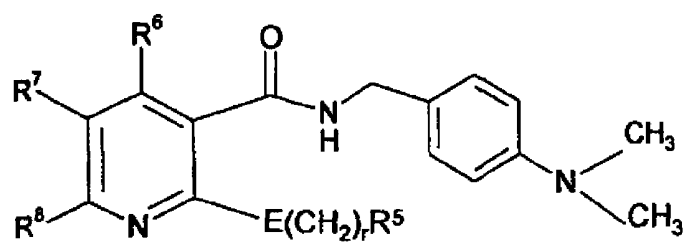
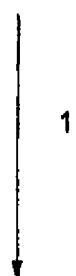
III



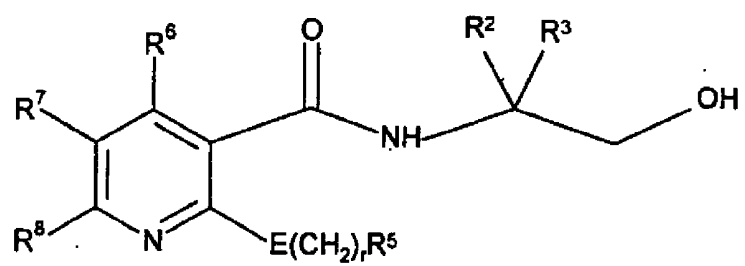
XIII

SKJEMA 6

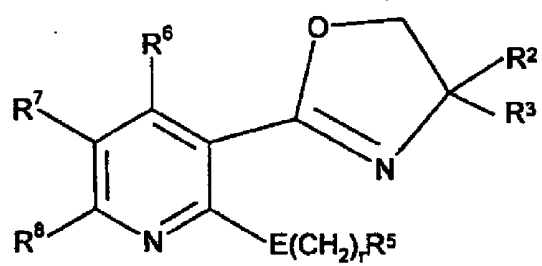
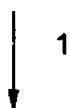
XVI



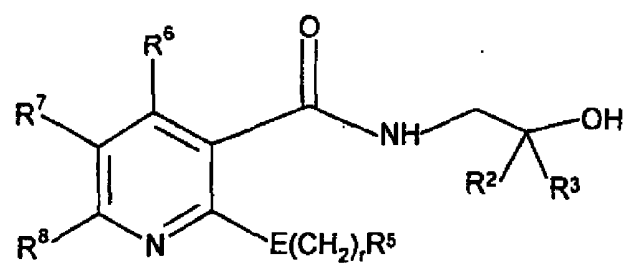
XV

SKJEMA 7

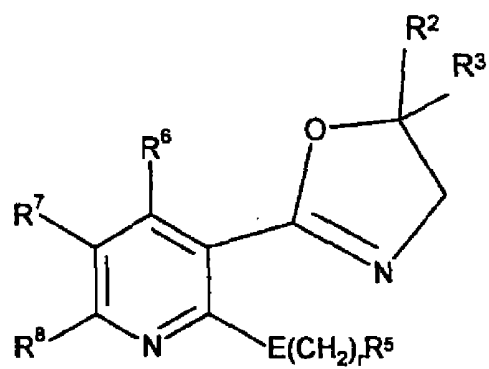
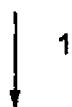
XVII



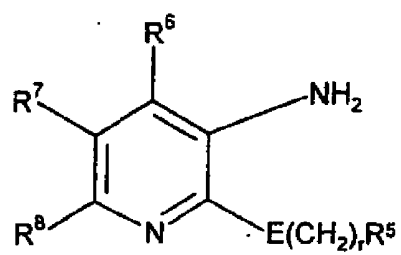
XVI

SKJEMA 8

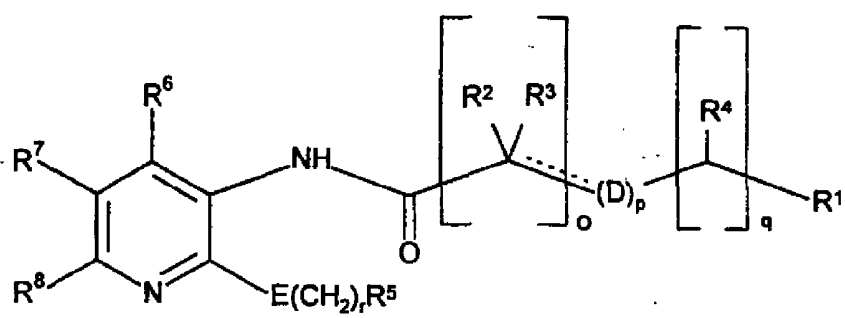
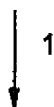
XIX



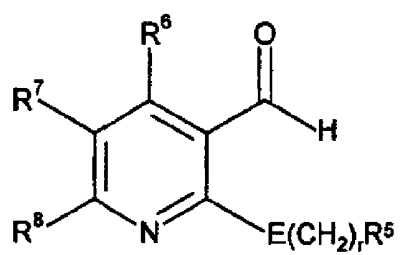
XVIII

SKJEMA 9

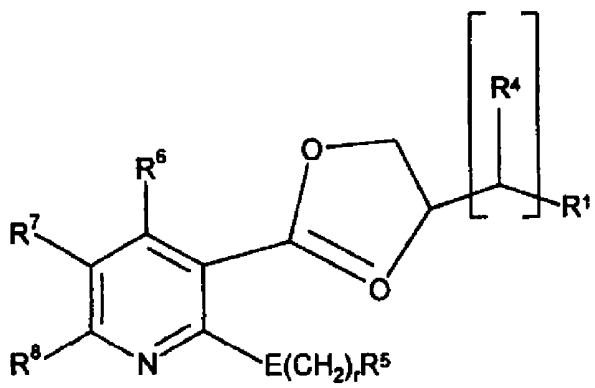
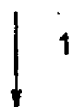
XXI



XX

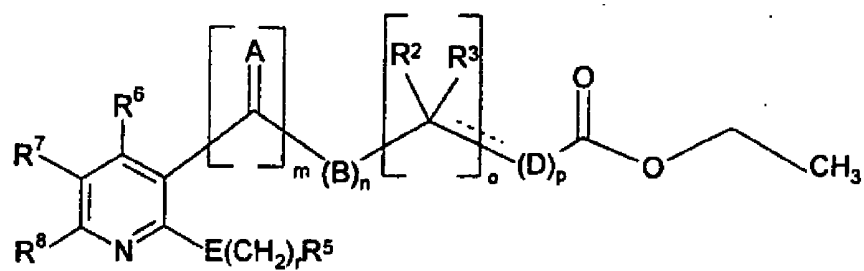
SKJEMA 10

XXIII

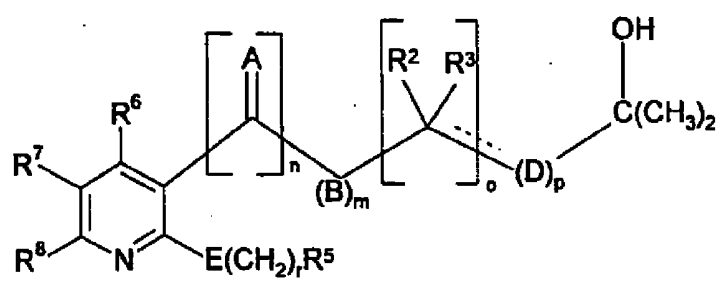
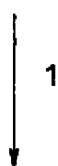


XXII

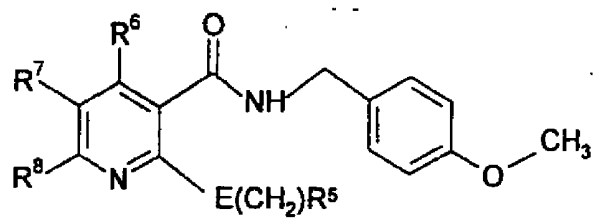
SKJEMA 11



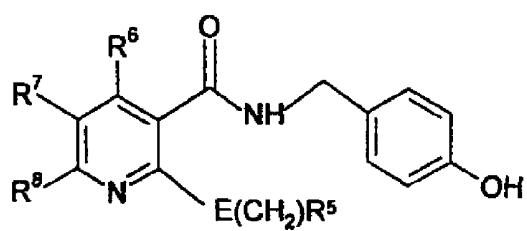
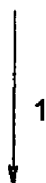
XXVI



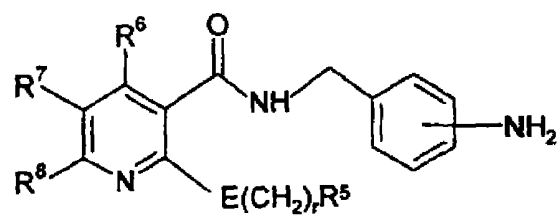
XXV

SKJEMA 12

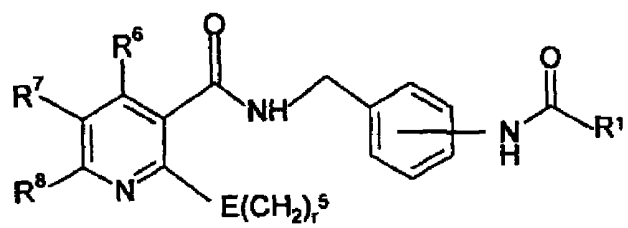
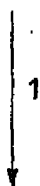
XXVIII



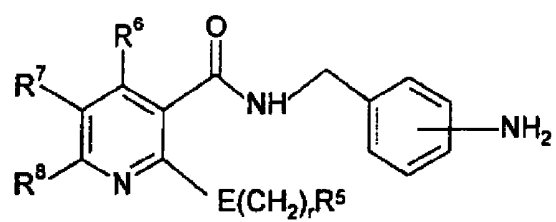
XXVII

SKJEMA 13

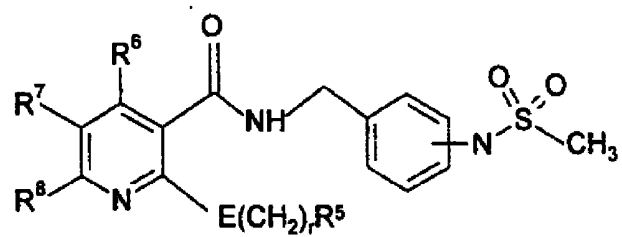
XXX



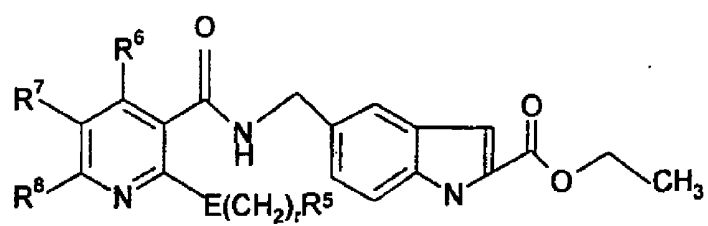
XXIX

SKJEMA 14

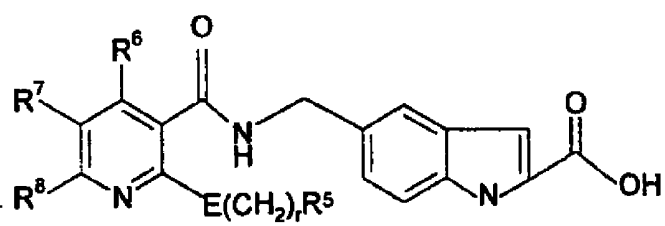
XXX



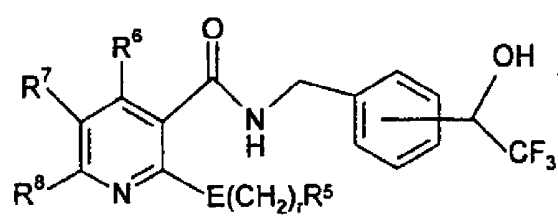
XXXII

SKJEMA 15

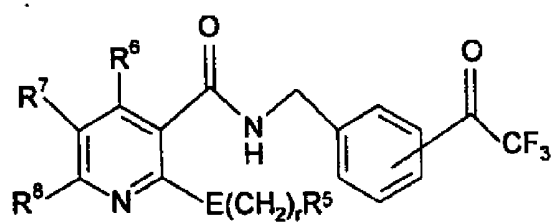
XXXV



XXXIV

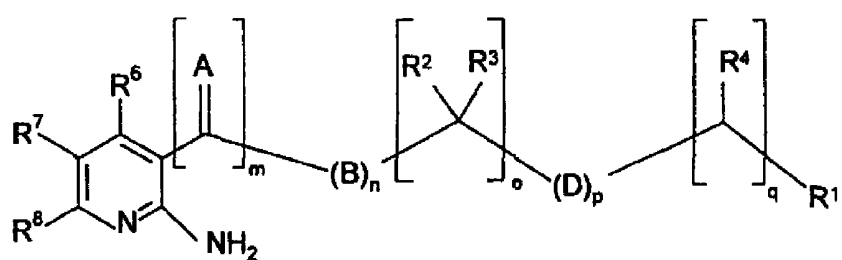
SKJEMA 16

XXXVII

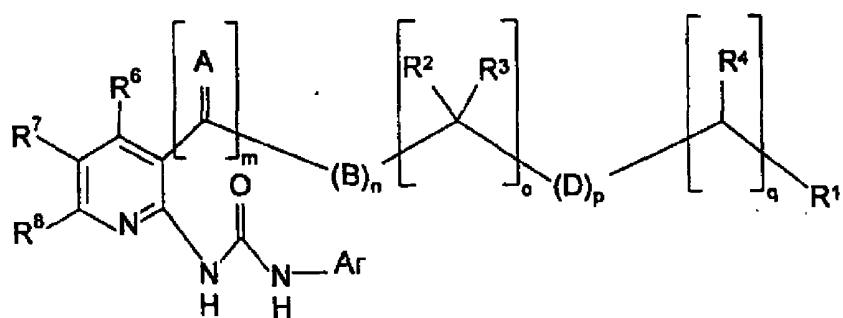


XXXVI

SKJEMA 17

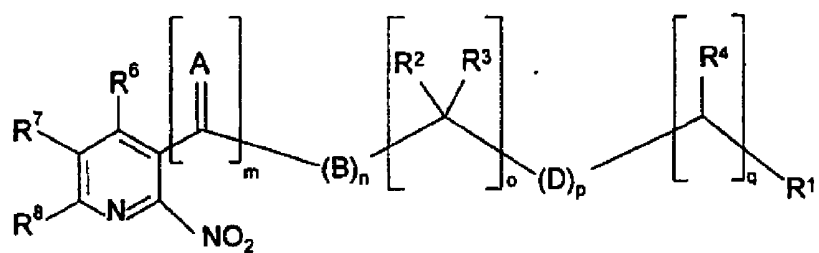


XXXIX

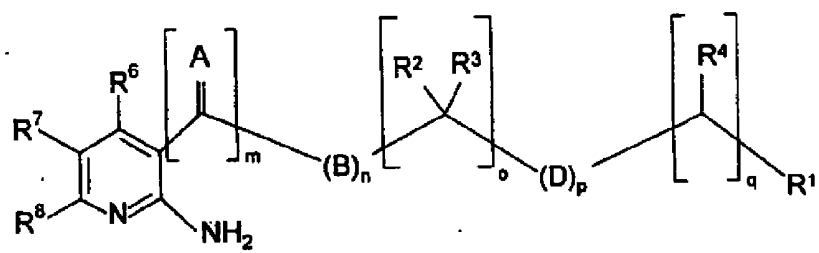


XXXVIII

SKJEMA 18

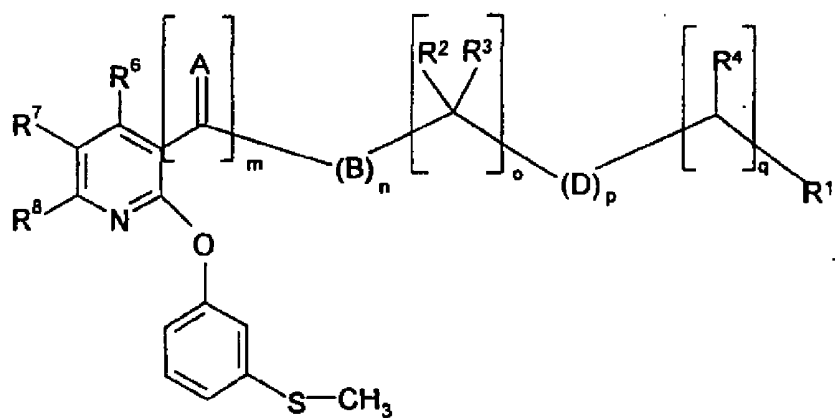


XLI

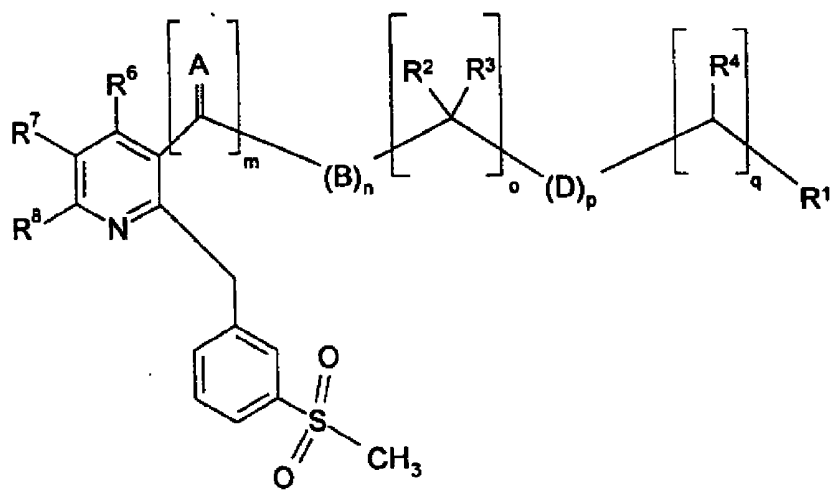


XL

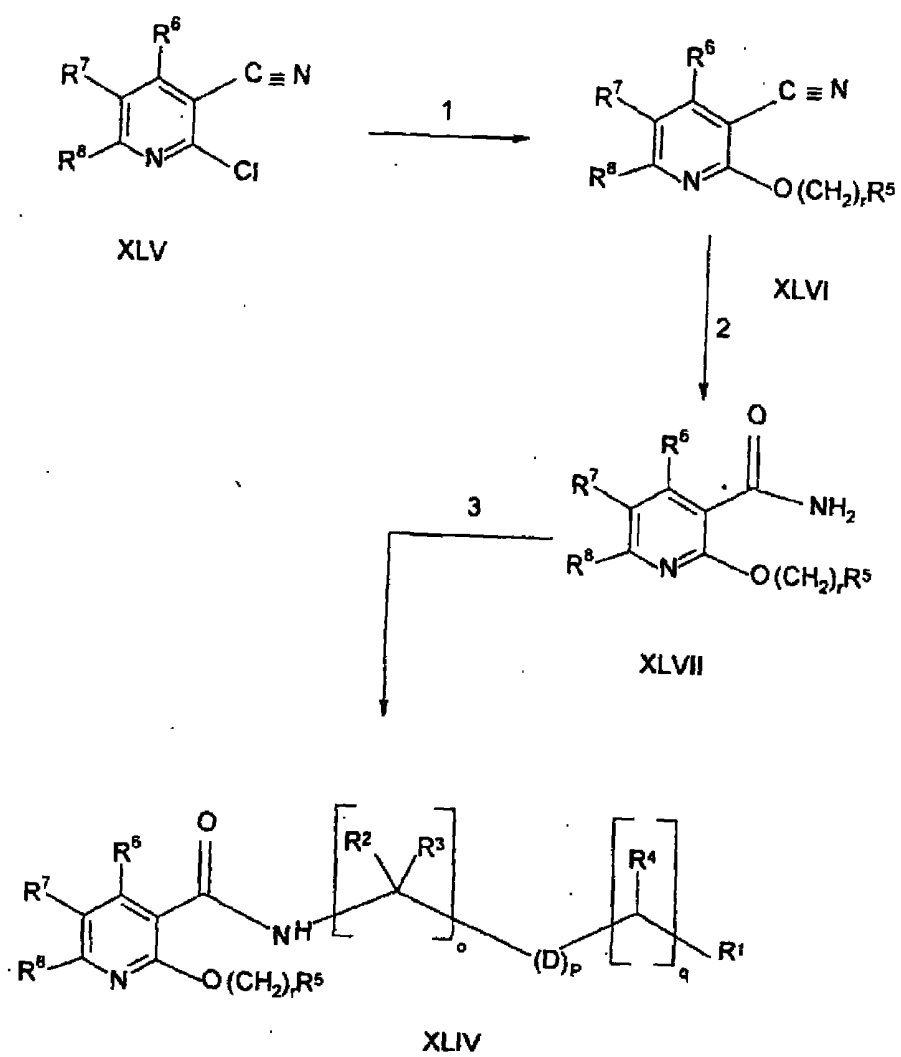
SKJEMA 19



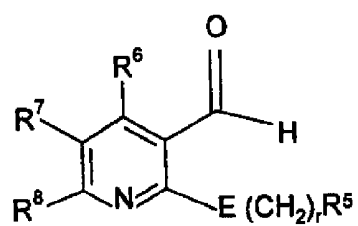
XLIII



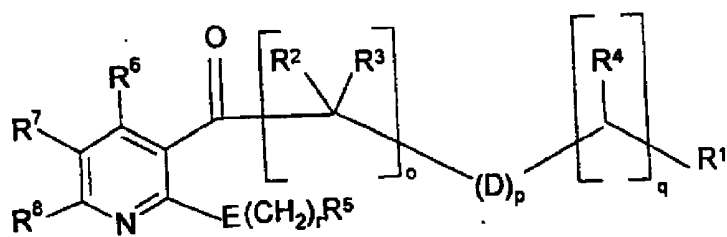
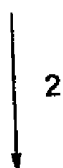
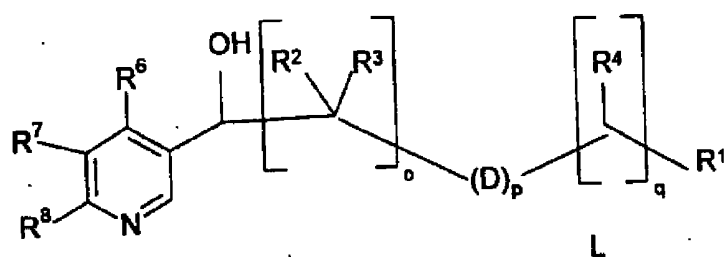
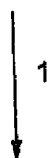
XLII



SKJEMA 21

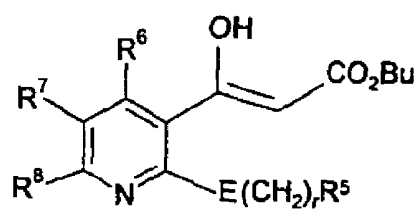


XLIX

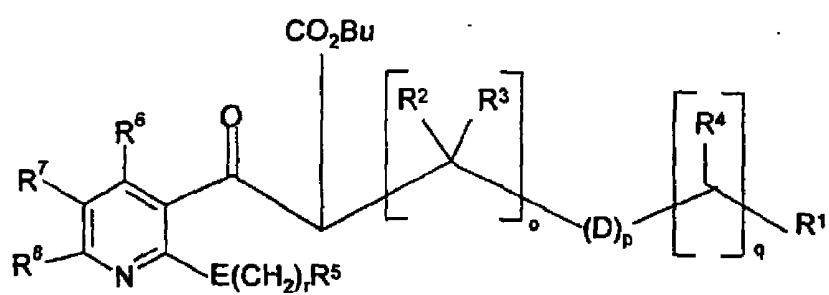
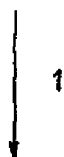


XLVIII

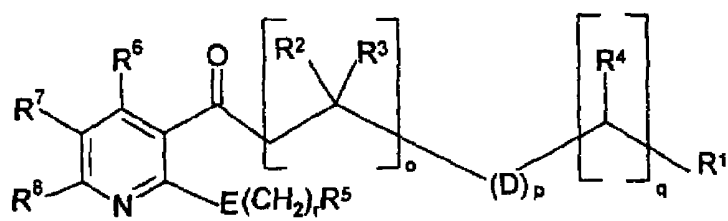
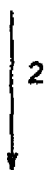
SKJEMA 22



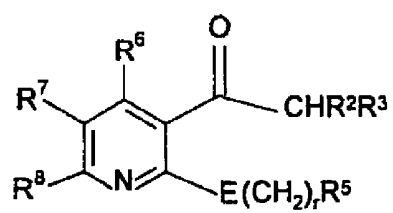
LIII



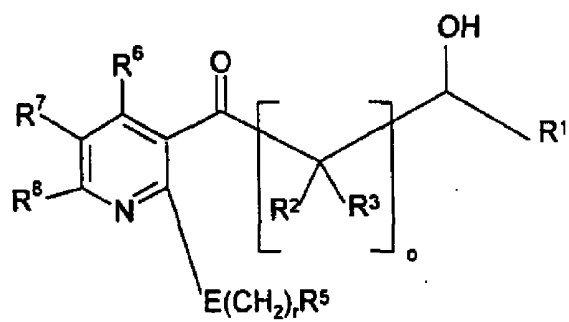
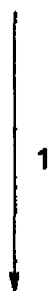
LIV



LII

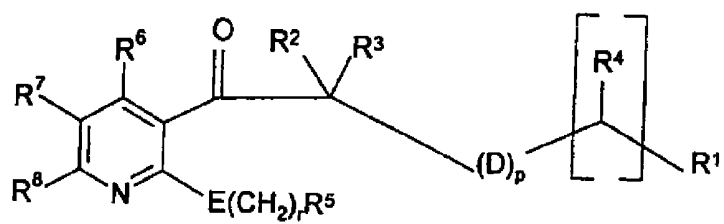
SKJEMA 23

LVI

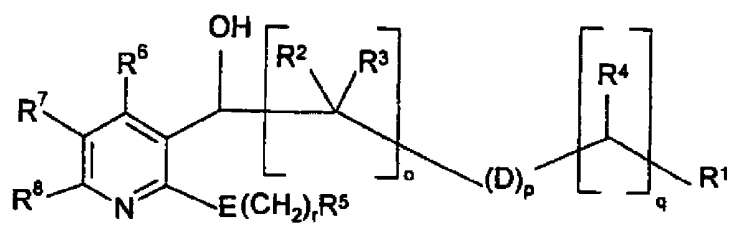
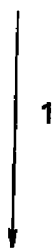


LV

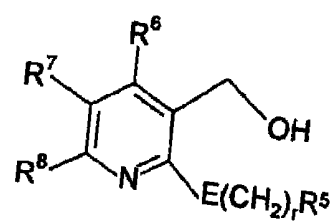
SKJEMA 24



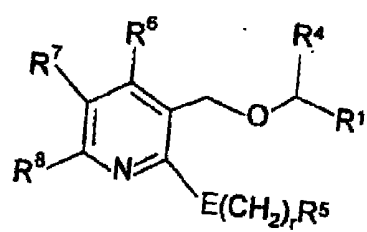
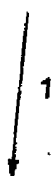
LVIII



LVII

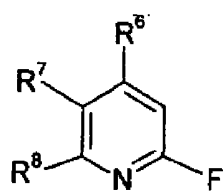
SKJEMA 25

LX

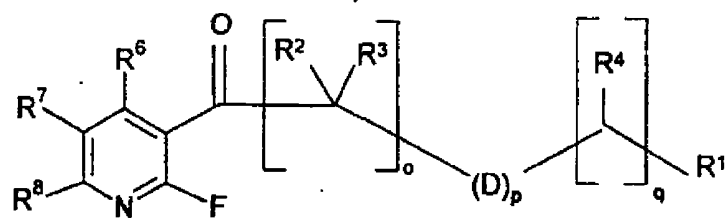
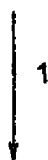


LIX

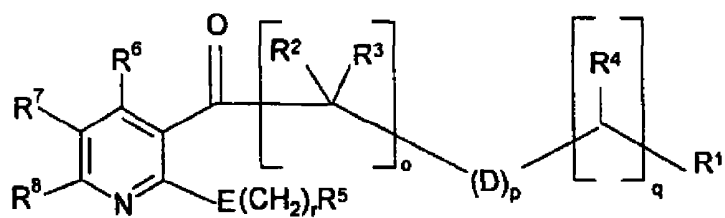
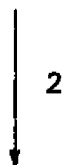
SKJEMA 26



LXII



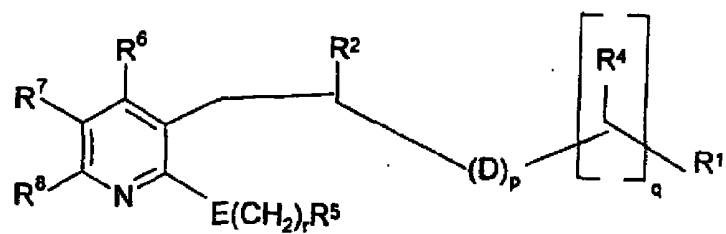
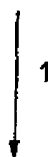
LXIII



XLVIII

SKJEMA 27

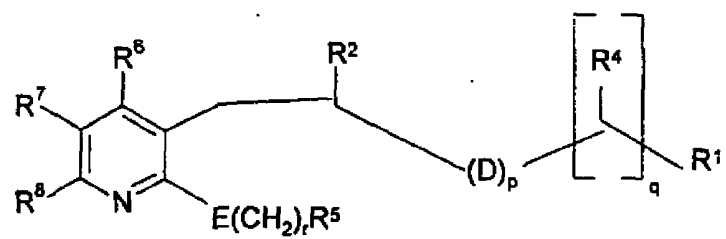
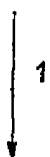
LXVI



LXVII

SKJEMA 28

LXVI



LXVII

I reaksjon 1 i skjema 1, blir 2-klorpyridinforbindelsen med formel IV omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel III, ved å omsette IV med en forbindelse med formelen $R^5(CH_2)_r-OH$, i nærvær av natriumhydrid og et polart aprotisk løsemiddel, for eksempel dimetylformamid. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom på mellom ca. 3 og ca. 20 timer, fortrinnsvis ca. 4 timer.

- 5 I reaksjon 1 i skjema 2, blir 3-karboksylysyreforbindelsen med formel IV omdannet til den tilsvarende etylesterpyridinforbindelsen med formel VI, ved å omsette IV med etanol i nærvær av tienylklorid. Reaksjonsblandingen kokes under tilbaketilgang i et tidsrom på mellom ca. 1 time og ca. 3 timer, fortrinnsvis ca. 1,5 timer.

- 10 I reaksjon 2 i skjema 2, blir 2-klorpyridinforbindelsen med formel VI omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel V, ved å omsette IV med en forbindelse med formelen $R^5(CH_2)_r-OH$, i nærvær av cesiumkarbonat og et polart aprotisk løsemiddel så som dimetylformamid. Reaksjonen utføres ved temperatur-er mellom ca. 65°C til ca. 90°C, fortrinnsvis ca. 65°C, i et tidsrom fra ca. 10 timer til ca. 18 timer, fortrinnsvis ca. 10 timer.

- 15 I reaksjon 3 i skjema 2, blir etylesterpyridinforbindelsen med formel V omdannet til den tilsvarende 3-karboksylysyreforbindelsen med formel III, ved å omsette V med etanol i nærvær av natriumhydroksid. Reaksjonsblandingen oppvarmes til koking under tilbaketilgang i et tidsrom på mellom ca. 3 time og ca. 5 timer, fortrinnsvis ca. 4 timer.

- 20 I reaksjon 1 i skjema 3, blir 3-karboksylysyreforbindelsen med formel IV omdannet til den tilsvarende benzylesterpyridinforbindelsen med formel X, ved å omsette IV med benzylbromid i nærvær av kaliumkarbonat og et polart aprotisk løsemiddel så som dimetylformamid. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom på mellom ca. 1 og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 10 timer.

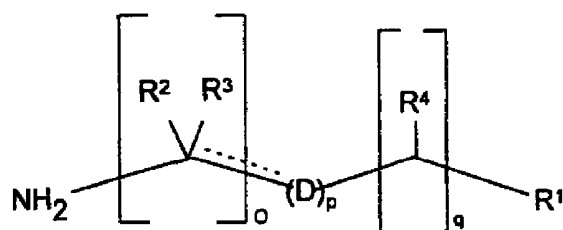
- 25 I reaksjon 2 i skjema 3, blir 2-klorpyridinforbindelsen med formel X omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel IX, ved å omsette X med 3-jodfenol i nærvær av cesiumkarbonat og et polart aprotisk løsemiddel så som dimetylformamid. Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom ca. 70°C og ca. 80°C, fortrinnsvis ca. 75°C, i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 6 timer, fortrinnsvis ca. 2 timer.

- 30 I reaksjon 3 i skjema 3, blir (3-jod-fenoksy)pyridinforbindelsen med formel IX omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel VIII ved å omsette IX med karbonmonoksid og metanol i nærvær av palladiumacetat, 1,1-bis(difenyl-fosfino)-ferrocen, trietylamid og et polart aprotisk løsemiddel så som dimetylformamid. Reaksjonsblandingen

blir oppvarmet til temperaturer mellom ca. 50°C og ca. 70°C, fortrinnsvis ca. 60°C, i et tidsrom varierende fra ca. 2 timer til ca. 4 timer, fortrinnsvis ca. 4 timer.

I reaksjon 4 i skjema 3, blir benzylesterpyridinforbindelsen med formel VIII omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel VII ved å hydrogenere VIII i nærvær av palladium på karbon, metanol og etylacetat. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 2 timer, fortrinnsvis ca. 2 timer.

I reaksjon 1 i skjema 4, blir karboksylsyrepyridinforbindelsen med formel III omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XI ved å omsette III med en forbindelse med formelen



XII

ved hjelp av én av fire forskjellige syntesemetoder.

I den første fremgangsmåten, blir forbindelsen med formel III omsatt med XII i nærvær av 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid, 1-hydroksybenzo-triazolhydrat og et polart aprotisk løsemiddel så som dimetylformamid. Reaksjon-en utføres ved romtemperatur i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 10 timer. I den andre fremgangsmåten, blir III omsatt med et klorformat så som isobutylklorformat, i nærvær av N-metylmorfolin og et polart aprotisk løsemiddel så som metylenklorid, ved temperaturer mellom ca. 0°C og ca. -20°C, fortrinnsvis ca. -10°C, i et tidsrom mellom ca. 15 minutter og ca. 1 time, fortrinnsvis ca. 30 minutter. Reaksjonsblandingen blir oppvarmet til romtemperatur, hvorefter forbindelsen med formel XII blir tilsatt. Den resulterende reaksjons-blanding blir rørt i et tidsrom på mellom ca. 1 time og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 10 timer.

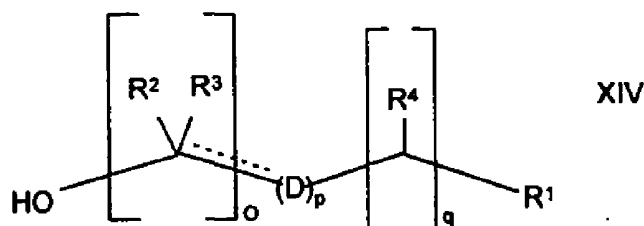
I den tredje fremgangsmåten, blir forbindelsen med formel III oppvarmet til koking under tilbakeløp i nærvær av tionylklorid i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 1 time. Det resulterende syreklorid blir så omsatt med forbindelsen med formel XII i nærvær av pyridin og et polart aprotisk løsemiddel så som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom ca. 0°C og ca. romtemperatur, fortrinnsvis ca. 0°C.

I den fjerde fremgangsmåten, blir forbindelsen med formel II omsatt med XII i nærvær av BOP, diisopropyletylamin og et polart aprotisk løsemiddel så som dimetyl-

formamid. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom mellom ca. 3 timer og ca. 4 timer, fortrinnsvis ca. 4 timer.

I reaksjon 1 i skjema 5, blir 3-karboksylsyrepipridinforbindelsen med formel III omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XIII ved å omsette III med en

5 forbindelse med formelen



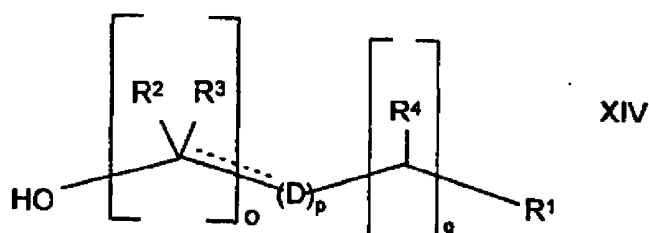
i nærvær av 4-dimetylaminopyridin, 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidhydroklorid, pyridin og dietyleter. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 3 timer, fortrinnsvis ca. 1 time.

10 I reaksjon 1 i skjema 6, blir forbindelsen med formel XVI omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XV ved å omsette XVI med acetonitril i nærvær av formaldehyd og natriumcyanoborhydrid. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom mellom ca. 14 timer og ca. 16 timer, fortrinnsvis ca. 16 timer.

I reaksjon 1 i skjema 7, blir forbindelsen med formel XVII omdannet til den
15 tilsvarende forbindelsen med formel XVI ved først å omsette XVII med fosforoksyklorid i et aprotisk løsemiddel, så som toluen, hvorefter den fremstilte forbindelsen behandles med natriumhydroksid i et polart protisk løsemiddel, så som metanol. Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom ca. 0°C til romtemperatur, fortrinnsvis ca. 22°C, i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 12 timer.

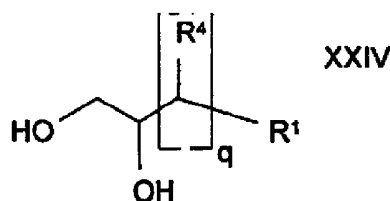
20 I reaksjon 1 i skjema 8, blir forbindelsen med formel XIX omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XVIII ved den fremgangsmåten som er beskrevet i reaksjon 1 i skjema 7.

I reaksjon 1 i skjema 9, blir 3-aminopyridinforbindelsen med formel XXI omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XX ved å omsette XXI med en forbindelse med
25 formelen



i nærvær av 1-hydroksybenzotriazolhydrat og et polart aprotisk løsemiddel så som dimetylformamid. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 16 timer.

I reaksjon 1 i skjema 10, blir forbindelsen med formel XXIII omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XXII ved å omsette XXIII med en forbindelse med formelen



i nærvær av p-toluensulfonsyre og et aprotisk løsemiddel, så som toluen. Reaksjonsblandingens kokes under tilbaketilgang i et tidsrom fra ca. 1 time til ca. 48 timer, fortrinnsvis ca. 24 timer.

I reaksjon 1 i skjema 11, blir forbindelsen med formel XXVI omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XXV ved å omsette XXVI med metyllitium i et aprotisk løsemiddel så som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom ca. -75°C og ca. -85°C, fortrinnsvis ca. -78°C, i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 6 timer, fortrinnsvis ca. 2 timer.

I reaksjon 1 i skjema 12, blir forbindelsen med formel XXVII fremstilt ved å omsette XXVIII med bortribromid i et polart aprotisk løsemiddel så som metylenklorid. Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom -78°C og romtemperatur, fortrinnsvis ca. 0°C, i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 16 timer.

I reaksjon 1 i skjema 13, blir forbindelsen med formel XXX omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XXIX ved å omsette XXX med en forbindelse med formelen



i nærvær av trietylamin og et polart aprotisk løsemiddel så som metylenklorid. Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom ca. 0°C og romtemperatur, fortrinnsvis ca. 0°C, i et tidsrom mellom ca. 30 minutter og ca. 2 timer, fortrinnsvis ca. 1 time.

I reaksjon 1 i skjema 14, blir forbindelsen med formel XXX omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XXXII ved å omsette XXX med metansulfon-

syreanhydrid i nærvær av trietylamin. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom mellom ca. 30 minutter og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 12 timer.

I reaksjon 1 i skjema 15, blir forbindelsen med formel XXXV omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XXXIV ved å omsette XXXV med natriumhydroksid i et polart aprotisk løsemiddel, så som etanol. Reaksjonsblandingen blir kokt under tilbakeløp i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 9 timer.

I reaksjon 1 i skjema 16, blir forbindelsen med formel XXXVII omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XXXVI ved å oksidere XXXVII med tetrapropylammoniumperrutenat og 4-metylmorfolin-N-oksidi i et polart aprotisk løsemiddel, så som metylenklorid. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom mellom ca. 2 timer og ca. 6 timer, fortrinnsvis ca. 4 timer.

I reaksjon 1 i skjema 17, blir 2-aminopyridinforbindelsen med formel XXXIX omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XXXVIII ved å omsette XXXIX med en forbindelse med formelen $R^5-N=C=O$. Reaksjonsblandingen kokes under tilbakeløp i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 16 timer.

I reaksjon 1 i skjema 18, blir 2-nitropyridinforbindelsen med formel XLI omdannet til den tilsvarende 2-aminopyridinforbindelsen med formel XL ved å redusere XLI med 10% platinaoksid på karbon, metanol og tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 3 timer, fortrinnsvis ca. 2 timer.

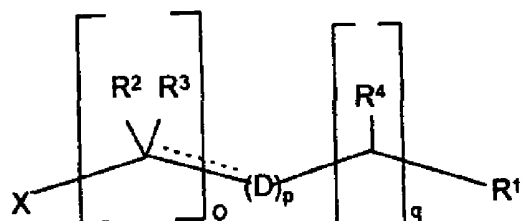
I reaksjon 1 i skjema 19, blir forbindelsen med formel XLIII omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XLII ved å omsette XLIII med MCPBA i et polart aprotisk løsemiddel så som metylenklorid. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 4 timer, fortrinnsvis ca. 1 time.

I reaksjon 1 i skjema 20, blir 2-klorpyridinforbindelsen med formel XLV omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XLVI ved å omsette XLV med en forbindelse med formelen $R^5(CH_2)_nOH$ i nærvær av cesiumkarbonat og et polart aprotisk løsemiddel, så som dimetylformamid. Reaksjonen utføres ved en temperatur mellom ca. 65°C og ca. 90°C, fortrinnsvis ca. 80°C, i et tidsrom mellom ca. 10 timer og ca. 18 timer, fortrinnsvis ca. 16 timer.

I reaksjon 2 i skjema 20, blir 3-cyanopyridinforbindelsen med formel XLVI omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XLVII ved å omsette XLVI med hydrogenperoksid i nærvær av kaliumhydroksid og et polart protisk løsemiddel, så som etanol. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 12 timer.

I reaksjon 3 i skjema 20, blir forbindelsen med formel XLVII omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XLIV ved å omsette XLVII med en forbindelse med formel

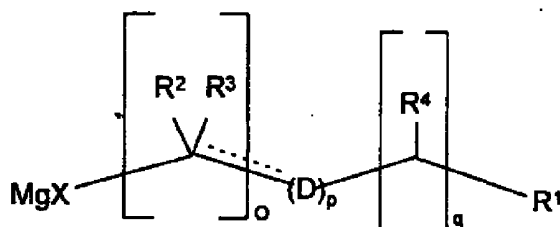
5



XLVIII

hvor X er klor, brom eller jod, i nærvær av kaliumhydroksid og et polart aprotisk løse-
 10 middel, så som dimetylsulfoksid. Reaksjonen utføres ved romtemperatur i et tidsrom på mellom ca. 1 time og ca. 24 timer, fortrinnsvis ca. 1 time.

I reaksjon 1 i skjema 21, blir forbindelsen med formel XLIX omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel L ved å omsette XLIX med en forbindelse med formelen

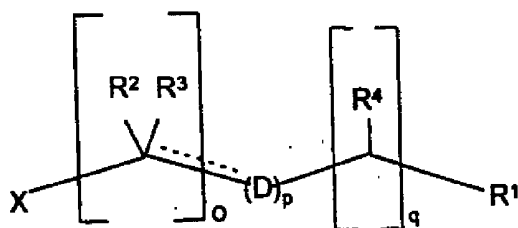


15

i et polart aprotisk løsemiddel så som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres ved en temperatur mellom ca. -85°C og ca. -75°C, fortrinnsvis ca. -78°C, i et tidsrom mellom ca. 30 minutter og ca. 16 timer, fortrinnsvis ca. 2 timer.

20 I reaksjon 2 i skjema 21, blir forbindelsen med formel L omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XLVIII ved å omsette L med kromsyre, svovelsyre og vann i et polart aprotisk løsemiddel, for eksempel aceton. Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom ca. 0°C og ca. 25°C, fortrinnsvis ca. 0°C, i et tidsrom mellom ca. 30 minutter og ca. 16 timer, fortrinnsvis ca. 2 timer.

I reaksjon 1 i skjema 22, blir forbindelsen med formel LIII omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel LIV ved å omsette LIII med en forbindelse med formelen



XLVIII

5

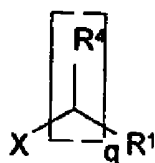
i nærvær av natriumhydrid og et polart aprotisk løsemiddel, så som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom ca. 0°C og ca. 60°C, fortrinnsvis ca. 0°C, i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 16 timer, fortrinnsvis ca. 4 timer.

I reaksjon 2 i skjema 22, blir forbindelsen med formel LIV omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel LII ved å omsette LIV med trifluoreddiksyre i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 16 timer, fortrinnsvis ca. 4 timer.

I reaksjon 1 i skjema 23, blir forbindelsen med formel LVI omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel LV ved å omsette LVI med en forbindelse med formel R¹CHO i nærvær av litiumdiisopropylamid og et polart aprotisk løse-middel så som tetrahydrofuran. Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom ca. -78°C og ca. -85°C, fortrinnsvis ca. -78°C, i et tidsrom mellom ca. 1 time og ca. 6 timer, fortrinnsvis ca. 1 time.

I reaksjon 1 i skjema 24, blir forbindelsen med formel LVIII omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel LVII ved å omdanne LVIII med natriumbor-hydrid i nærvær av et polart protisk løsemiddel så som metanol. Reaksjonen utføres ved temperaturer mellom ca. -10°C og ca. 10°C, fortrinnsvis ca. 0°C, i et tidsrom mellom ca. 30 minutter og ca. 16 timer, fortrinnsvis ca. 1 time.

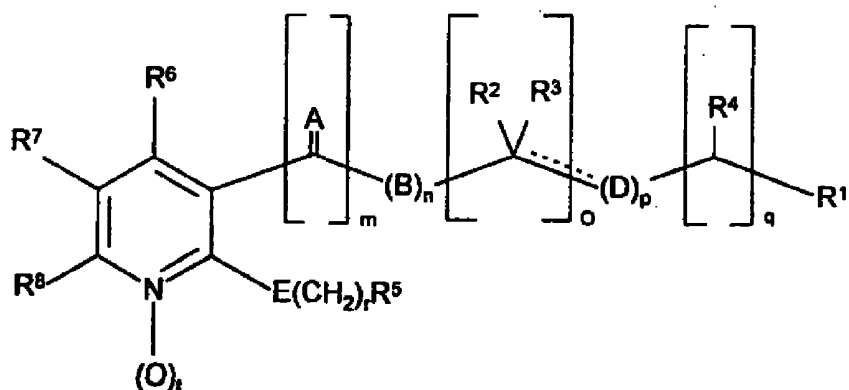
I reaksjon 1 i skjema 25, blir forbindelsen med formel LX omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel LIX ved å omsette LX med en forbindelse med



formelen

25 hvor X er klor, brom eller jod, i nærvær av natriumhydrid og et polart aprotisk løse-middel så som dimetylformamid.

I reaksjon 1 i skjema 26, blir 2-fluorpyridinforbindelsen med formel LXII omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel LXIII ved å omsette LXII med en forbindelse med formelen



5 i nærvær av litiumdiisopropylamid og et polart aprotisk løsemiddel så som tetrahydrofuran.

I reaksjon 2 i skjema 26, blir forbindelsen med formel LXIII omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel XLVIII ved å omsette LXIII med en forbindelse med formel HE-(CH₂)_r-R⁵ i nærvær av natriumhydrid og et polart aprotisk løsemiddel så som dimetylformamid.

10 I reaksjon 1 i skjema 27, blir forbindelsen med formel LXV omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel LXVI ved å omsette LXV med Burgess-reagensen CH₃OOCNSO₂NCH₂CH₃, i nærvær av benzen.

I reaksjon 2 i skjema 27, blir forbindelsen med formel LXVI omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel LXIV ved å omsette LXVI med osmium-tetraoksid i
15 nærvær med tert-butanol, NMO og aceton.

I reaksjon 1 i skjema 28, blir forbindelsen med formel LXVI omdannet til den tilsvarende forbindelsen med formel LXVII ved å hydrogenere LXVI i nærvær av palladium på karbon og etanol.

Forbindelsene med formel I som er basiske av natur, er i stand til å danne en rekke
20 forskjellige salter med forskjellige uorganiske og organiske syrer. Skjønt slike salter må være farmasøytisk akseptable for administrering til mennesker og dyr, så er det ofte ønskelig i praksis først å isolere forbindelsen med formel I fra reaksjonsblandingen som et farmasøytisk uakseptabelt salt, og så ganske enkelt omdanne sistnevnte tilbake til den frie baseforbindelsen ved behandling med en alkalisk reagens, og deretter omdanne sistnevnte
25 frie base til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt. Syreaddisjonssaltene av baseforbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, lar seg lett fremstille ved å behandle baseforbindelsen med en egnet ekvivalent mengde av en valgt mineral eller organisk syre i

et vandig løsemiddelmedium eller i et egnet organisk løsemiddel, for eksempel metanol eller etanol. Ved fordampning av løsemiddelet, vil en lett få fremstilt det forønskede faste salt. De forønskede syreaddisjonssaltene kan også utfelles fra en løsning av den frie basen i et organisk løsemiddel, ved at løsningen tilsettes en passende mengde av en mineral eller
 5 organisk syre. Farmasøytisk akseptable salter av aminogrupper innbefatter hydroklorid (foretrukket), hydrobromid, sulfat, hydrogensulfat, fosfat, hydrogenfosfat, dihydrogenfosfat, acetat, suksinat, citrat, tartrat, laktat, mandelat, metansulfonat (mesylat) og p-toluensulfonat (tosylat) salter. Kationiske salter av forbindelsene med formel I lar seg på lignende måte fremstille, bortsett fra at reaksjonen skjer via en karboksygruppe, for
 10 eksempel hvor R_6 er karboksy, med en passende kationisk saltreagens så som natrium, kalium, kalsium, magnesium, ammonium, N,N'-dibenzyletylendiamin, N-metyl-glukamin (meglumin), etanolamin, trometamin eller dietanolamin.

For administrering til mennesker ved en helbredende eller profylaktisk behandling av inflammatoriske sykdommer, så vil de orale doser av en forbindelse med formel I eller
 15 av ett av dens farmasøytisk akseptable salter (de aktive forbindelser), vanligvis ligge i området fra 0,1 til 1000 mg daglig i enkle eller oppdelte doser, for en midlere voksen pasient med en kroppsvekt på 70 kg. De aktive forbindelser kan administreres i enkle eller oppdelte doser. Individuelle tabletter eller kapsler bør generelt inneholde fra 0,1 til 100 mg av den aktive forbindelsen, sammen med en egnet farmasøytisk akseptabel bærer eller
 20 fortynningsmiddel. Doser for intravenøs administrering ligger typisk i området fra 0,1 til 10 mg pr. enkeltdose, alt etter behov. For intranasal eller ved inhaleringsadministrering, bør dosene generelt opparbeides som en 0,1 til 1% vekt/volum-løsning. I praksis vil legen kunne bestemme den aktuelle dose som vil være mest egnet for en individuell pasient, og denne dosen vil selvsagt variere med alder, vekt og pasientens reaksjon på behandlingen.
 25 De ovennevnte doser er eksempler på midlere tilfeller, med de tvil selvsagt kunne være individuelle tilfeller hvor høyere eller lavere doseringsområder er fordelaktig, og alle slike doseområder ligger innenfor oppfinnelsens intensjon.

For humant bruk, vil de aktive forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kunne administreres alene, men vil vanligvis bli administrert i en blanding med en farmasøytisk
 30 bærer eller et farmasøytisk fortynningsmiddel valgt med hensyn til den påtenkte administrasjonsvei og standard farmasøytisk praksis. For eksempel kan forbindelsene administreres oralt i form av tabletter som inneholder slike fortynningsmidler som stivelse eller laktose, eller i kapsler enten alene eller i blanding med fortynningsmidler, eller i form av safter eller suspensjoner som inneholder smaks- og fargestoffer. Forbindelsene kan

også injiseres parenteralt, for eksempel intravenøst, intramuskulært eller subkutanøst. For parenteral administrering, bør preparatene fortrinnsvis være i form av en steril vandig løsning som kan inneholde andre stoffer, for eksempel tilstrekkelige salter eller glukose til at løsningen blir isotonisk.

- 5 Ytterligere kan de aktive forbindelser administreres topikalt når det er ønskelig å behandle inflammatoriske tilstander i huden, og dette kan utføres ved hjelp av kremer, geléer, geler, pastaer eller salver i overensstemmelse med standard farmasøytisk praksis.

- De terapeutiske forbindelsene kan også administreres til andre pattedyr enn mennekser. Den dosen som skal administreres et dyr, vil være avhengig av art og den sykdom eller den lidelse som skal behandles. De terapeutiske forbindelsene kan 10 administreres dyr i form av en kapsel, en bolus, en tablett eller væskedrypp. De terapeutiske forbindelsene kan også administreres dyr ved en injeksjon eller som et implantert preparat. Slike preparater kan opparbeides på vanlig måte i overensstemmelse med standard verterinærpraksis. Som et alternativ, kan de terapeutiske forbindelsene 15 administreres sammen med dyrets fôr, og for dette formål kan en fremstille konsentrert fôradditiver eller forblending som deretter kan blandes med dyrets normale fôr.

Forbindelsene med formel I eller deres farmasøytisk akseptable salters evne til å inhibere PDE₄ kan bestemmes ved hjelp av følgende prøver.

20 Inhibering av eosinofildegranulering og aktivering i humant helt blod.

Human blodeosinofildegranulering og aktiveringsmåling.

Blodoppsamling og forbindelesinkubering.

- 25 100 ml blod ble oppnådd fra normale voksne frivillige i Vacutainer-rør #6480 (14,3 USP-enheter natriumheparin/ml blod). Heparinisert blod ble slått sammen i 50 ml kone-sentrifugerør ved 22°C. 1 ml blod ble plassert i et 12 x 75 mm silikonisert glassrør inneholdende 1 µl DMSO eller 1 µl av prøveforbinelsen i tre paralleller. Etter blanding, ble rørene plassert i et ristende vannbad ved 37°C i 15 minutter. 1 µl PGE1 i DMSO ble 30 tilsatt alle rør til en sluttkonsentrasjon på 1 µM. Etter blanding, ble 100 µl PBS (negativ kontroll) eller Sephadex G-15 perler i PBS (8,25-16,5 mg/ml sluttkonsentrasjon) tilsatt rørene. Etter blanding ble alle rørene inkubert i et ristende vannbad ved 37°C i 1 til 2 timer.

Fremstilling av plasmaprøver

Etter inkuberingen ble 20 µl 15% EDTA i PBS tilsatt hvert prøverør. Etter blanding ble prøvene sentrifugert ved 2000 rpm (Sorvall 6000B sentrifuge) ved 22°C i 5 minutter.

EDN (eller EPX) og LTE4-målinger og effekten av forbindelsene

- 5 Alle plasmaprøver ble testet for EDN- (eosinofilavledet neurotoksin) og LTE4- (leukotrien E4) nivåer. Omfattende undersøkelser antyder at Sephadex-perler utløser eosinofil-kontrollert EDN- og LTE4-frigjøring i humant helt blod. Nivåene av EDN og LTE4 ble bestemt ved hjelp av RIA (Kabi Pharmacia Diagnostics) og ELA (Cayman Chemical) henholdsvis. EDN- og LTE4-nivåene ble beregnet ved sammenligning med en standard-
10 kurve ved å bruke Microsoft Excel eller annen passende programvare. Prosent av kontroll EDN- eller LTE4-frigjøring ble beregnet ved:

% kontroll EDN = $[\text{EDN (forbindelse)} - \text{EDN (blank)}] / [\text{EDN (total)} - \text{EDN (blank)}]$

% kontroll LTE4 = $[\text{LTE4 (forbindelse)} - \text{LTE 4(blank)}] / [\text{LTE4 (total)} - \text{LTE4 (blank)}]$

- hvor blankverdiene er nivået av EDN eller LTE4 i fravær av Sephadex-perler, og det totale
15 er nivået av EDN eller LTE4 i nærvær av Sephadex-perlene. En IC_{30} - eller IC_{50} -verdi ble bestemt som den konsentrasjon av forbindelsen som hemmer en spesifikk EDN- eller LTE4-frigjøring med 30 eller 50% henholdsvis.

Inhibering av PDE4-isozym og eosinofilaktivering ved (+)- og (-)-enantiomerer

- For å undersøke farmakologisk hvilke PDE4-isozymer som er ansvarlig for eosinofil-
20 aktivering, ble det fremstilt enantiomerer av PDE4-inhibitorer, og så ble disse enantiomerers hemmende effekt sammenlignet med hensyn til PDE-aktivitet og eosinofil-aktivering. PDE4-aktiviteten ble bedømt ved å måle hydrolyse av 1 µM cAMP ved hjelp av individuelle humane rekombinante PDE4-isozymer (PDE4A, 4B, 4C eller 4D). Eosinofilaktiveringen ble bedømt ved å måle Sephadex-perle-indusert frigjøring av
25 eosinofilavledet neurotoksin (EDN) og leukotrien E4 i humant blod. Tabell 1 illustrerer sammenligningen for ett eksempel av (-)- og (+)-enantiomerer på aktiviteten for de individuelle PDE4-isozymene og på frigjøringen av EDN og LTE4. (+)-Enantiomerer ((S)-(-)-2-(4-fluor-fenoksy)-N-[1-(4-metoksy-fenyl)-etyl]-nikotinamid) er 22 ganger sterkere ved hemming av PDE4D enn (-)-enantiomerer ((R)-2-(4-fluor-fenoksy)-N-[1-(4-metoksy-
30 fenyl)-etyl]-nikotinamid); mens de imidlertid er omtrent like sterke for hemming av de tre andre isozymene, dvs. PDE4A, 4B og 4C. Meget viktig er det at (+)-enantiomerer er 20-37 ganger mer effektiv med hensyn til EDN- og LTE4-reaksjon. Disse resultatene indikerer at den differensielle effekten av (+)- og (-)-enantiomerene på PDE4D-isozym-

inhiberingen er identisk med hensyn til deres effekter på frigjøringen av eosinofil EDN/LTE4-frigjøring, noe som viser at PDE4D-isozymer spiller en nøkkelrolle ved reguleringen av eosinofil.

5 Tabell 1

(+)- vs. (-)-enantiomerer på PDE4-isozymer og eosinofilreaksjon

	Isozym - IC ₅₀ , µM				HWB eosinofil IC ₃₀ eller IC ₅₀ , µM			
	A	B	C	D	4	DN	E	LT
10					0		0	0,0
	(+)							
	Enantiomer	.6(3)	.6(3)	.8(1)	.009(3)	05(2)	08(2)	
15					0		1	0,3(
	(-)							
	Enantiomer	.6(3)	.3(3)	.4(4)	.2(3)	0(1)	2)	
20	(+) vs.	.s.	.5X	0,5X	2X	2	2	37
	(-)					0X	X	

Inklusive den forannevnte enantiomer, ble det fremstilt totalt 8 par av (+)- og (-)-enantiomerer. Som illustrert i tabell 2, så korreleres den enantioselektive effekten av disse forbindelsene på PDE4D-isozyminhiberingen signifikant med de når det gjelder EDN- og LTE4-reaksjonen.

Tabell 2

Korrelering av enantioselektive effekter på PDE-aktiviteten og EDN/LTE4-reaksjonen av åtte forbindelser som hver har (+)- og (-)-enantiomerer.

	Korrelering av differensielle effekter av (+)- og (-)-enantiomerer på:	
	vs. END-reaksjon	vs. LTE4-reaksjon
35	PDE4A	ingen korrelering
	PDE4B	ingen korrelering
	PDE4C	ingen korrelering
40	PDE4D	positiv korrelering (p<0,02)
		positiv korrelering (p<0,005)

Inhibering av lungeeosinofilia

For å bedømme disse forbindelsene for lungeeffekt, har man anvendt en velkarakterisert apemodell med hensyn til astma (Turner et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 149, 1153-1159, 1994). Eksponering av atopiske *Macaca fascicularis*-aper overfor antigen, frembringer en signifikant influks av inflammatoriske celler som kan observeres i den bronkoalveolare (BAL) væsken hos disse apene fra 4 til 24 timer etter antigen-eksponering. I denne modellen vil PDE4D-isozymselektive forbindelser gitt subkutanøst, signifikant hemme lungeeosinofilfiltrering ved 59 til 76% 24 timer etter antigen-eksponeringen. Disse forbindelsene påvirker imidlertid ikke neutrofil eller lymfocytinfiltrering, noe som viser disse forbindelsenes selektive inhibering av eosinofilreaksjonen.

Inhibering av TNF-produksjon i isolerte humane monocytter

Evnen til forbindelsene med formel I eller deres farmasøytisk akseptable salter til å hemme produksjonen av TNF, og følgelig vise deres effekt ved behandlingen av sykdommer som innbefatter produksjon av TNF, er vist ved hjelp av den følgende in vitro-prøven:

Perifert blod (100 ml) fra frivillige forsøkspersoner, ble oppsamlet i etylendiamintetraeddiksyre (EDTA). Mononukleære celler ble isolert ved FICOLL/-Hypaque og vasket tre ganger i ufullstendig HBSS. Cellene ble suspendert igjen til en sluttkonsentrasjon på 1×10^6 celler pr. ml i forvarmet RPMI (som inneholdt 5% FCS, glutamin, pen/step og nystatin). Monocytter ble utplatet som 1×10^6 celler i 1,0 ml i 24 brønners plater. Cellene ble inkubert ved 37°C (5% karbon-dioksid) og ble hensatt for tilfesting til platene i 2 timer, hvorefter ikke-tilfestede celler ble fjernet ved forsiktig vasking. Prøveforbindelsene (10 ml) ble så tilsatt cellene i fra 3 til 4 konsentrasjoner av hver forbindelse, hvorefter platene ble inkubert i 1 time. 10 ml LPS ble tilsatt passende brønner. Platene ble så inkubert over natten (18 timer) ved 37°C. Ved slutten av inkuberingsperioden ble TNF analysert ved hjelp av en såkalt sandwich ELISA (R & D Quantikine-sett). IC₅₀-bestemmelsene ble utført for hver forbindelse og basert på en lineær regresjons-analyse.

Massespektra ble bestemt ved hjelp GC-MS, AMPI, APCI eller termospray-metoden.

Alle ¹H NMR-verdier ble målt på et 400 MHz-instrument.

Fremstilling 12-(4-Fluor-fenoksy)-nikotinsyre

En rørt løsning av 4-fluorfenol (5,0 g, 44,6 mmol) i 40 ml dimetylformamid, ble ved romtemperatur porsjonsvis tilsatt 60% natriumhydrid (3,6 g, 89,0 mmol) og rørt i 30 minutter. 2-Klornikotinsyre (7,1 g, 45,0 mmol) ble porsjonsvis tilsatt, og blandingen ble kokt under tilbakeløp i 3 timer. Den ble så helt over i 300 ml vann og vasket med dietyleter. Den vandige fasen ble helt over i 400 ml isvann og surgjort til pH 3 med eddiksyre. Det resulterende bunnfallet ble frafiltrert, og dette ga 5,2 g av et hvitt fast stoff. Smp. 180-182°C; MW 233,21; MS (m/e) 234 ($M^+ + 1$).

Forbindelsene i fremstilling 2 til 5 ble fremstilt ved samme fremgangsmåte som beskrevet ovenfor, men ved å bruke en tilsvarende alkohol istedenfor 4-fluorfenol. Varigheten av reaksjon var mellom 1 og 24 timer.

Fremstilling 22-(3-Fluor-fenoksy)-nikotinsyre

MW 233,21; MS (m/e) 233 (M^+).

Fremstilling 32-(2,4-Difluor-fenoksy)-nikotinsyre

MW 251,19; MS (m/e) 252 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 42-(3-Klor-fenoksy)-nikotinsyre

MW 249,65; MS (m/e) 250 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 52-(3-Metoksy-fenoksy)-nikotinsyre

MW 245,23; MS (m/e) 261 ($M^+ + 18$).

Fremstilling 62-(Pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre

En løsning av 2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre-etyler (0,419 g, 1,71 mmol) i 10 ml etanol og 4 ml 1 N natriumhydroksid ble kokt under tilbakeløp i 4 timer. Blandingen ble helt over i 100 ml vann, surgjort til pH 4 med 1 N saltsyre og så konsentrert til tørrhet, noe som ga 0,643 g av et fast stoff.

MW 216,21; MS (m/e) 217 ($M^+ + 1$).

Forbindelsene som angitt i fremstillingene 7 til 22 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra fremstilling 6, ved å erstatte 2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre-etyler med en passende ester. Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

5

Fremstilling 7

2-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre

MW 250,65; MS (m/e) 251 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 8

2-(3-Nitro-fenoksy)-nikotinsyre

10 Smp. 172-174°C; MW 260; MS (m/e) 261 ($M^+ + 1$). Analyse beregnet for $C_{12}H_8N_2O_5$: C, 55,39; H, 3,10; N, 10,77. Funnet: C, 54,71; H, 3,15; N, 10,65.

Fremstilling 9

2-(3-Cyano-fenoksy)-nikotinsyre

Smp. 220-222°C; MW 240,22; MS (m/e) 240 (M^+).

15

Fremstilling 10

2-(3-Dimetylamino-fenoksy)-nikotinsyre

MW 258,27; MS (m/e) 259 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 11

2-(3-Acetyl-amino-fenoksy)-nikotinsyre

20 Smp. 273-275°C; MW 272,26; MS (m/e) 273 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 12

2-(1H-Indol-4-yloksy)-nikotinsyre

MW 254; MS (m/e) 255 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 13

25

2-(3-Trifluormetyl-fenoksy)-nikotinsyre

Smp. 148-150°C; MW 283,05; analyse beregnet for $C_{13}H_8NO_3F_3$: C, 55,10; H, 2,85; N, 4,95. Funnet: C, 54,71; H, 2,51; N, 4,83.

Fremstilling 14

2-(3-Tetrazol-1-yl-fenoksy)-nikotinsyre

30 Smp. 185-186°C; MW 283,2; MS (m/e) 282 ($M^+ - 1$).

Fremstilling 15

2-(3-Metylsulfanyl-fenoksy)-nikotinsyre

MW 261,302; MS (m/e) 262 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 162-(3-Acetyl-fenoksy)-nikotinsyre

MW 257,248; MS (m/e) 256 ($M^+ - 1$).

Fremstilling 175 2-(3-Trifluormetoksy-fenoksy)-nikotinsyre

MW 299,208; MS (m/e) 300 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 182-(3,4-Difluor-fenoksy)-nikotinsyre

MW 251,20; MS (m/e) 251 (M^+).

10 Fremstilling 192-(3,5-Difluor-fenoksy)-nikotinsyre

MW 251,20; MS (m/e) 252 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 202-(3-Fluor-fenoksy)-nikotinsyre

15 Smp. 135-137°C; analyse beregnet for $C_{12}H_8NO_3F$: C, 61,79; H, 3,46; N, 6,01. Funnet: C, 61,51; H, 3,69; N, 5,78.

Fremstilling 212-Benzo[1,3]dioksol-5-yloksy)-nikotinsyre

Smp. 162-164°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6,0 (2H, s), 6,5-8,3 (6 H, m).

20 Fremstilling 222-(3-Dimetylkarbamoyl-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotinsyre

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,88 (3H, s), 2,93 (3H, s), 7,08 (4H, m), 7,42 (1H, m), 8,22 (2H, m).

Fremstilling 232-(Pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre-etylester

25 En løsning av 2-klor-nikotonsyre-etylester (0,53 g, 2,85 mmol), cesiumkarbonat (2,326 g, 6,73 mmol) og pyridin-3-ol (0,271 g, 2,85 mmol) i 20 ml dimetylformamid, ble holdt på 65°C i 10 timer. Blandingen ble fortynnet med 300 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til 0,55 g av en olje. MW 244,25; MS (m/e) 244 (M^+).

30

Forbindelsene som angitt i fremstillingene 24 til 43 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten som angitt i fremstilling 23, ved at pyridin-3-ol ble erstattet med en passende alkohol. Reaksjonenes varighet var mellom 1 og 24 timer.

Fremstilling 242-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre-etylester

En løsning av 2-klor-nikotinsyre-etylester (2,07 g, 11,2 mmol), cesiumkarbonat (7,27 g, 22,3 mmol) og 5-klor-3-pyridinol (1,45 g, 11,2 mmol) i 40 ml tørr dimetylformamid, ble
 5 rørt ved 90°C over natten. Suspensjonen ble avkjølt til romtemperatur, helt over i vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede organiske løsninger ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til et blekbrunt fast stoff. Omkrystallisering fra heksan ga 1,0 g av et gult fast stoff.
 Smp. 65-69°C; analyse beregnet for $C_{13}H_{11}ClN_2O_3$: C, 56,03; H, 3,98; N, 10,05. Funnet:
 10 C, 56,14; H, 4,04; N, 10,16. MW 278,72; MS (m/e) 279 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 252-(3-Nitro-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

Smp. 70-72°C; MW 288,26; MS (m/e) 289 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 26

15 2-(3-Cyano-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

MW 268; ^1H NMR ($CDCl_3$) d 1,4 (3H, t), 4,39 (2H, q), 7,12-8,4 (7H, m).

Fremstilling 272-(3-Dimetylamino-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

MW 286,33; MS (m/e) 287 ($M^+ + 1$).

20 Fremstilling 28

2-(4-Cyano-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

MW 268; MS (m/e) 268 (M^+).

Fremstilling 292-(3-Acetylamino-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

25 MW 300,32; MS (m/e) 301 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 302-(3-Klor-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

MW 277,71; MS (m/e) 278 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 31

30 2-(1H-Indol-4-yloksy)-nikotinsyre-etylester

MW 282; ^1H NMR ($DMSO-d_6$) d 5,9 (1H, s), 6,4-8,4 (7H, m), 11,20 (1H, bs).

Fremstilling 322-(3-Trifluormetyl-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

Smp. 46-48°C; MW 311; MS (m/e) 312 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 332-(3-Tetrazol-1-yl-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

Smp. 100-102°C; MW 311,27 MS (m/e) 312 (M^+ +1).

5

Fremstilling 342-(3-Metylsulfanyl-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

MW 289,356; MS (m/e) 290 (M^+ +1).

Fremstilling 352-(3-Acetyl-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

10 MW 285,302; MS (m/e) 286 (M^+ +1).

Fremstilling 362-(3-Trifluormetoksy-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

MW 327,262; MS (m/e) 328 (M^+ +1).

Fremstilling 37

15

2-(3,4-Difluor-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

MW 279,26; MS (m/e) 279 (M^+).

Fremstilling 382-(3,5-Difluor-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

MW 279,26; MS (m/e) 279 (M^+).

20

Fremstilling 392-(3-Fluor-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

MW 261,26; MS (m/e) 262 (M^+).

Fremstilling 402-(3-Cyano-4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

25 MW 286,28; MS (m/e) 286 (M^+).

Fremstilling 412-(Benzo[1,3]dioksol-5-yloksy)-nikotinsyre-etylester

MW 287; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,2 (3H, t), 4,30 (2H, q), 6,0 (2H, s), 6,5-8,5 (6H, m).

Fremstilling 42

30

2-(3-Dimetylkarbamoyl-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,36 (3H, t), 3,00 (3H, s), 3,07 (3H, s), 4,38 (2H, q), 7,06 (1H, m), 7,19 (1H, m), 7,24 (2H, m), 7,42 (1H, m), 8,24 (2H, dd).

Fremstilling 432-(3-Formyl-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

35 MW 271,29; MS (m/e) 271 (M^+).

Fremstilling 442-Klor-nikotinsyre-etylester

En løsning av 12,5 g 2-klor-nikotinsyre i 250 ml etanol, ble dråpevis tilsatt 5,77 mmol
 tionylklorid og kokt under tilbakebøl i 1,5 timer. Blandingen ble konsentrert for å fjerne
 5 etanolen og ble så fortynnet med 300 ml vann. Fast natriumbikarbonat ble tilsatt for
 justere løsningens pH til 8,0. Løsningen ble så ekstrahert med etylacetat, vasket med vann,
 mettet bikarbonatløsning, så med vann og deretter saltløsning, tørket over natriumsulfat,
 filtrert og konsentrert til 10,0 g av en gul væske.
 MW 185,61; MS (m/e) 185 (M^+).

10 Fremstilling 452-(4-Cyano-fenoksy)-nikotinsyre

En løsning av 2-(4-cyano-fenoksy)-nikotinsyre-metylester (0,200 g, 0,787 mmol) i 3 ml
 tetrahydrofuran og 1,97 ml 1 M LiOH•H₂O, ble rørt over natten. Blandingen ble fortynnet
 med 25 ml vann, surgjort til pH 1 med 2 N saltsyre og filtrert, noe som ga 0,144 g av et
 15 hvitt fast stoff.
 MW 240; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,2 (3H, m), 7,90 (2H, m), 8,35 (2H, m), 13,5 (1H, bs).

Forbindelsene som angitt i fremstilling 46, ble fremstilt ved fremgangsmåten fra
 fremstilling 45, ved at 2-(4-cyano-fenoksy)-nikotinsyre-metylesteren ble erstattet med en
 20 tilsvarende ester. Reaksjonens varighet var mellom 1 og 24 timer.

Fremstilling 462-(3-Cyano-4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre

MW 258,22; MS (m/e) 257 (M^+).

25 Fremstilling 472-(4-Aminometyl-fenoksy)-propan-2-ol

En rørt løsning av 4-(1-hydroksey-1-metyl-etyl)-benzonitril (20,9 g, 0,13 mol) i 300 ml tørr
 tetrahydrofuran, ble ved 0°C dråpevis langsomt tilsatt 1,0 M litium aluminiumhydrid i
 tetrahydrofuran (388 ml, 0,39 mol). Blandingen ble kokt under tilbakebøl i 30 minutter, så
 30 avkjølt til 0°C, hvorefter reaksjonen ble stoppet ved langsom og dråpevis tilsetning av 50
 ml metanol. Blandingen ble så konsentrert i vakuum til halvparten av det opprinnelige
 volumet, og så fortynnet med 1200 ml kloroform, hvorefter den ble vasket med 300 ml
 vann. Den resulterende suspensjonen ble filtrert gjennom celitt, og filtratlagene ble skilt.

Det organiske laget ble tørket over magnesiumsulfat og konsentrert, noe som ga 16,2 g av et lysegult fast stoff.

Smp. 64-6°C. ¹H NMR (CDCl₃) 7,45 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 7,26 (d, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,57 (s, 6H). GC-MS (m/e, %): 164 (M⁺, 15), 150 (80), 132 (75), 106 (100).

5

Fremstilling 48

2-(4-Cyano-fenoksy)-nikotinsyre-metylester

En løsning av 2-(4-cyano-fenoksy)-nikotinsyre-etyler (0,90 g, 2,44 mmol) i 10 ml metanol og kaliumkarbonat (1,01 g, 7,33 mmol), ble kokt under tilbakesløp i 20 minutter. Blandingen ble fortynnet med 100 ml vann, surgjort til pH 1 og filtrert, noe som ga 0,200 g av et fast stoff. MW 254; MS (m/e) 254 (M⁺).

10

Fremstilling 49

2-(3-Klor-fenoksy)-nikotinamid

En løsning av 2-(3-klor-fenoksy)-nikotinonitril (7,81 g, 33,9 mmol), 3% hydrogenperoksid (190 ml, 169 mmol) og 50% kaliumhydroksid (380 ml, 3,39 mmol) i 100 ml etanol, ble rørt ved 70°C over natten. Blandingen ble konsentrert til 250 ml og så avkjølt til 0°C. Et fast stoff ble frafiltrert, løst i etylacetat, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert, noe som ga 6,51 g av et hvitt fast stoff.

15

Smp. 225-228°C; MW 248,67; MS (m/e) 250 (M⁺+1).

Fremstilling 50

2-(3-Klor-fenoksy)-nikotinonitril

En løsning av 2-klor-nikotinonitril (5,0 g, 36,1 mmol), cesiumkarbonat (23,5 g, 72,2 mmol) og 3-klorfenol (4,65 g, 36,1 mmol) i 100 ml dimetylformamid, ble oppvarmet til 80°C over natten. Blandingen ble avkjølt og helt over i 500 ml vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og salt-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til 8,21 g av et hvitt fast stoff.

20

25

Smp. 88-90°C; analyse beregnet for C₁₂H₇N₂OCl: C, 62,49; H, 3,06; N, 12,15. Funnet: C, 62,43; H, 3,00; N, 12,13.

Fremstilling 51

2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-ylamin

En løsning av 2-(4-fluor-fenoksy)-3-nitro-pyridin (3,00 g, 12,81 mmol) i 100 ml etylacetat, ble tilsatt 0,600 g 10% palladium på karbon. Blandingen ble ristet under et hydrogentrykk på ca. 3,5 kg/cm² i 1 time. Katalysatoren ble frafiltrert, og løsningen ble konsentrert til 2,49 g av et hvitt fast stoff.

30

Smp. 92-94°C; MW 204,20; MS (m/e) 204 (M⁺).

Forbindelsen fra fremstilling 10a ble fremstilt ved den fremgangsmåten som er beskrevet i fremstilling 10, ved å erstatte 2-(4-fluor-fenoksy)-3-nitro-pyridin med den tilsvarende nitroforbindelsen. Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

5

Fremstilling 52

2-(Pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-ylamin

MW 187; MS (m/e) 188 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 53

2-(4-Fluor-fenoksy)-3-nitro-pyridin

10 En løsning av 2-klor-3-nitro-pyridin (5,0 g, 31,54 mmol), cesiumkarbonat (25,7 g, 78,85 mmol) og 4-fluorfenyl (3,6 g, 34,69 mmol) i 85 ml dimetylformamid, ble rørt i 2 timer ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med 250 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til 7,16 g av et gult fast stoff.

15 Smp. 87-89°C; MW 234,1; MS (m/e) 234 (M^+).

Forbindelsen fra fremstilling 54 ble fremstilt ved fremgangsmåten fra fremstilling 53, ved å anvende den tilsvarende alkoholen istedenfor 4-fluorfenol. Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

20

Fremstilling 54

2-(Pyridin-3-yloksy)-3-nitro-pyridin

MW 217,186; MS (m/e) 218 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 55

2-(3-Klor-fenoksy)-pyridin-3-karbaldehyd

25 En løsning av metylsulfoksid (0,23 ml, 3,3 mmol) og 10 ml metylenklorid ble, ved -70°C dråpevis i løpet av 5 minutter, tilsatt oksalyklorid (0,20 ml, 2,3 mmol) og rørt i 1 time. En løsning av [2-(3-klor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-metanol (0,39 g, 1,7 mmol) i 10 ml metylenklorid, ble dråpevis tilsatt den rørte blandingen, og løsningen ble så rørt ved -70°C i 1 time. Den ble oppvarmet til -35°C i 15 minutter og avkjølt til -70°C, og på dette

30 tidspunkt, ble det tilsatt trietylamin (1,15 ml, 8,3 mmol), og blandingen ble oppvarmet til 0°C. Den ble så fortynnet med 20 ml metylenklorid og vasket med en mettet natriumhydrogenkarbonatløsning og deretter med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en orange olje som ble rensert ved kromatografi på silikagel og eluert med 1/3 etyl-acetat/heksan, noe som ga 0,180 g av en gul olje.

35 MW 233,65; MS (m/e) 234 ($M^+ + 1$).

Forbindelsen fra fremstilling 56 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra fremstilling 55 ved å bruke den tilsvarende alkoholen istedenfor [2-(3-klor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-metanol.

Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

5

Fremstilling 56

2-(Pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-karbaldehyd

MW 200,20; MS (m/e) 201 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 57

10

[2-(3-Klor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-metanol

En løsning av 2-(3-klor-fenoksy)-nikotinsyre-etyler (0,5 g) og 10 ml tetra-hydrofuran ble ved 0°C tilsatt 0,4 g litiumaluminiumhydrid i to porsjoner og så rørt i 30 minutter.

Løsningen ble oppvarmet til romtemperatur og rørt over natten. Blandingen ble tilsatt 0,5 ml 1 N natriumhydroksid for å stoppe reaksjonen, og løsningen ble så fortynnet med vann.

15

Blandingen ble filtrert gjennom celitt som ble vasket med etylacetat for ekstraksjon av produktet. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til 0,39 g av en olje.

MW 235,67; MS (m/e) 236 ($M^+ + 1$).

20

Forbindelsen fra fremstilling 58 ble fremstilt ved fremgangsmåten som angitt ved fremstilling 57 ved å bruke den tilsvarende esteren istedenfor 2-(3-klor-fenoksy)-nikotinsyre-etyler. Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

Fremstilling 58

25

[2-(Pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-yl]-metanol

MW 202,21; MS (m/e) 203 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 59

3-Tetrazol-1-yl-fenol

30

En løsning av 1-(3-benzoyloksy-fenyl)-1H-tetrazol (0,640 g, 2,54 mmol) i 15 ml etanol, ble tilsatt ca. 0,100 g 10% palladium på karbon. Blandingen ble rørt under en hydrogenballong over natten. Katalysatoren ble frafiltrert, og løsningen ble konsentrert til 0,364 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 171-172°C; MW 162,12; MS (m/e) 163 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 601-(3-Benzylloksy-fenyl)-1H-tetrazol

- En løsning av 3-benzylloksy-fenylamin (1,50 g, 7,53 mmol) og 15 ml eddik-syre ble ved 70°C tilsatt en løsning av etylortoformat (1,116 g, 7,53 mmol) i 4 ml eddiksyre, og
- 5 blandingen ble rørt i 4 timer. Løsningen ble så tilsatt natriumazid (1,468 g, 22,6 mmol) i to porsjoner og rørt i 20 timer ved 70°C. Blandingen ble ekstrahert med etylacetat, og de samlede ekstrakter ble vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert. Produktet ble rensset ved hjelp av flash-kromatografi på silika ved å bruke 3/1 heksan/etylacetat som elueringsmiddel, noe som ga
- 10 0,650 g hvite krystaller.
- Smp. 85-86°C; MW 252,25; MS (m/e) 252,8 (M^+).

Fremstilling 612-Metylsulfanyl-fenol

- 15 En løsning av 200 ml eddiksyre ble avkjølt til -50°C og gjennomboblet med 20 g HBr-gass. m-Metoksyfenylmetylsulfid (20 g, 130 mmol) og 10 ml 48% vandig Hbr ble tilsatt, og blandingen ble kokt under tilbakeløp i 3 timer. Eddiksyren ble fjernet, og oljen ble helt over i 150 ml isvann. Den ble så ekstrahert med dietyl-eter. De samlede ekstrakter ble vasket med 15% KOH, og den vandige delen ble surgjort med konsentrert saltsyre og
- 20 ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til 11,5 g av en olje.
- MW 140,205; MS (m/e) 141 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 621-Metoksy-3-metylsulfanyl-benzen

- 25 En suspensjon av magnesium (7,2 g, 296 mmol) og 100 ml jod i 200 ml dietyleter og m-bromanisol (47,0 g, 250 mmol) ble langsomt tilsatt med spontan koking under tilbakeløp. Metyldisulfid (16,0 g, 160 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 1 time. En løsning av 100 ml vann og 30 ml konsentrert saltsyre ble tilsatt når blandingen var under avkjøling.
- 30 Lagene ble skilt, og det vandige laget ble ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble tørket over magnesium-sulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved destillasjon (20 mm Hg ved 130-135°C (23,5 g).

Fremstilling 63

2-(Pyridin-3-ylmetoksy)-nikotinsyre-etylever

En løsnng av pyridin-3-yl-metanol (0,59 g, 5,4 mmol) i 20 ml dimetyl-formamid og natriumhydrid (0,259 g, 6,5 mmol), ble tilsatt og rørt i 30 minutter. 2-Klor-nikotinsyre-etylever (1,0 g, 5,4 mmol) ble tilsatt via en sprøyte, og blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten. Den ble så fortynnet med 150 ml vann og ekstrahert med dietyleter og etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til 1,3 g av en olje. MW 258,28; MS (m/e) 259 ($M^+ + 1$).

10 Fremstilling 642-(3-Metoksykarbonyl-fenoksy)-nikotinsyre

En løsnng av 1,1 g 2-(3-metoksykarbonyl-fenoksy)-nikotinsyre-benzylester i 15 ml metanol og 15 ml etylacetat, ble tilsatt 0,2 g 10% palladium på karbon. Blandingen ble ristet under et hydrogentrykk på ca. 2 kg/cm² i 2 timer. Katalysatoren ble frafiltrert, og løsnngen ble konsentrert, noe som ga et fast stoff ble gnidd i metylenklorid og heksan, og dette ga 0,630 g av et hvitt fast stoff. MW 273,26; MS (m/e) 274 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 652-(3-Metoksykarbonyl-fenoksy)-nikotinsyre-benzylester

20 En løsnng av 2-(3-jod-fenoksy)-nikotinsyre-benzylester (1,7 g, 3,94 mmol), dppf (0,131 g, 0,24 mmol), Pd(OAc)₂ (0,027 g, 0,12 mmol) og trietylamin (0,797 g, 7,9 mmol) i 10 ml metanol, ble gjennomboblet med karbonmonoksidgass i 5 minutter. Blandingen ble oppvarmet til 60°C i 4 timer, helt over i 200 ml vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og salt-løsning, tørket over magnesiumsulfat, 25 filtrert og konsentrert til en olje som ble rensert ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 25% etylacetat i heksan som elueringsmiddel (1,2 g). MW 363,39; MS (m/e) 364 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 662-(3-Jod-fenoksy)-nikotinsyre-benzylester

30 En løsnng av 2-klor-nikotinsyre-benzylester (1,7 g, 6,86 mmol), cesium-karbonat (4,5 g, 13,7 mmol) og 3-jodfenol (1,7 g, 7,54 mmol) i 20 ml dimetyl-formamid, ble rørt i 2 timer ved 70-80°C. Blandingen ble helt over i 150 ml vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og salt-løsning, tørket over magnesiumsulfat,

filtrert og konsentrert til en olje som ble rensert ved flashkromatografi på silika ved å bruke 30% etylacetat i heksan som elueringsmiddel (2,32 g).

MW 431,24; MS (m/e) 432 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 67

5 2-Klor-nikotinsyre-benzylester

En løsning av 2-klor-nikotinsyre (3,0 g, 19,0 mmol), kaliumkarbonat (6,5 g, 48,0 mmol) og benzylbromid (2,8 ml, 24,0 mmol) i 20 ml dimetylformamid, ble rørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble helt over i 200 ml vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og salt-løsning, tørket over magnesiumsulfat,

10 filtrert og konsentrert til en olje som ble rensert ved flashkromatografi på silika ved å bruke 10% etylacetat i heksan som elueringsmiddel (2,8 g).

MW 247,69; MS (m/e) 247 (M^+).

Fremstilling 68

C-(5-Klor-furan-2-yl)-metylamin

15 En løsning av 5-klor-furan-2-karbaldehydoksim (1,38 g, 9,5 mmol) i 30 ml tetrahydrofuran, ble dråpevis tilsatt 1,0 M litiumaluminiumhydrid (21 ml, 21 mmol), og blandingen ble kokt under tilbaketrekning i 30 minutter. Den ble så avkjølt til 0°C og tilsatt 5 ml metanol og 5 ml mettet NH_4Cl . Blandingen ble helt over i 150 ml vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over

20 magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til 0,403 g av en olje.

MW 131,57; MS (m/e) 130/131 (M^+).

Forbindelsene i fremstillingene 69-71 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra fremstilling 68, ved å anvende det tilsvarende oksim istedenfor 5-klor-furan-2-karbaldehydoksim.

25 Varigheten av reaksjonen var mellom 30 minutter og 24 timer.

Fremstilling 69

C-(5-Metyl-furan-2-yl)-metylamin

MW 111,16; MS (m/e) 111 (M^+).

30 Fremstilling 70

C-(4-Klor-tiofen-2-yl)-metylamin

MW 147,64.

Fremstilling 71

C-Tiazol-2-yl)-metylamin

35 MW 114,19.

Fremstilling 725-Klor-furan-2-karbaldehydoksim

En løsning av 5-klor-furan-2-karbaldehyd (1,3 g, 9,96 mmol) og NaOAc (1,8 g, 21,9 mmol) i 30 ml metylenklorid og 30 ml vann, ble tilsatt $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,761 g, 10,96 mmol) og rørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble helt over i 150 ml vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til 1,38 g av et fast stoff. MW 145,55; MS (m/e) 145/147 (M^+).

- 10 Forbindelsene i fremstillingene 73-75 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra fremstilling 72, ved å anvende det tilsvarende aldehyd istedenfor 5-klor-furan-2-karbaldehyd. Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

Fremstilling 7315 5-Metyl-furan-2-karbaldehydoksim

Blanding av E/Z-isomerer: MW 125,11; ^1H NMR (CDCl_3) d 2,32 (3H, s), 6,03 (1H, d), 6,12 (1H, d), 6,0 (2H, s), 6,48 (1H, d), 7,22 (1H, d), 7,42 (1H, s), 7,91 (1H, s).

Fremstilling 7420 4-Klor-tiofen-2-karbaldehyd-oksim

MW 161,62.

Fremstilling 75Tiazol-2-karbaldehyd-oksim

MW 128,17.

25 Fremstilling 765-Klor-furan-2-karbaldehyd

- En løsning av 14,1 g 5-nitro-furan-2-karbaldehyd i 60 ml konsentrert saltsyre, ble dampdestillert inntil ca. 150 ml væske var oppsamlet. Blandingen ble helt over i 150 ml vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med mettet NaHCO_3 , vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensed ved flashkromatografi på silika ved å bruke 20% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, noe som ga 1,3 g av et hvitt fast stoff. MW 130,53; MS (m/e) 129/131 ($\text{M}^+ + 1$).
- 30

Fremstilling 772,4,6-Trifluor-benzylamin

En løsning av 2-brommetyl-1,3,5-trifluorbenzen (2,0 g, 8,9 mmol) og HMTA (3,1 g, 22,2 mmol) i 35 ml kloroform, ble kokt under tilbakesløp i 18 timer. Et resulterende bunnfall ble
 5 frafiltrert og løst i 10 ml metanol og 5 ml vann og så tilsatt 5 ml konsentrert saltsyre, og
 løsningen ble kokt under tilbakesløp i 4 timer. Den ble deretter helt over i 200 ml vann og
 vasket med dietyler. Det vandige laget ble gjort basisk med 5 N natriumhydroksid og så
 ekstrahert med dietyler. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning,
 tørket over magnesium-sulfat, filtrert og konsentrert til en olje som stivnet ved henstand
 10 (1,32 g).
 MW 161,14; MS (m/e) 145 ($M^+ - NH_2$).

Forbindelsene i fremstillingene 78-79 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra fremstilling
 77, ved å anvende det tilsvarende halogenidet istedenfor 2-brommetyl-1,3,5-trifluorbenzen.
 15 Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

Fremstilling 78C-(5-Klor-tiofen-2-yl)-metylamin

MW 147,64; MS (m/e) 147 (M^+).

20 Fremstilling 79

C-(3,5-Diklor-tiofen-2-yl)-metylamin

MW 182,08; MS (m/e) 181-186 (M^+).

Fremstilling 80C-(3,4-Diklor-tiofen-2-yl)-metylamin

25 En løsning av 3,4-diklor-tiofen-2-karboksylysyreamid (0,640 g, 3,3 mmol) i 20 ml
 tetrahydrofuran, ble dråpevis tilsatt 1,0 M litiumaluminiumhydrid (7 ml, 7 mmol), og
 løsningen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. Blandingen ble avkjølt til 0°C, og
 reaksjonen ble stoppet med 3 ml metanol og så dråpevis tilsatt 5 ml mettet NH_4Cl .
 Blandingen ble helt over i 100 ml vann og ekstrahert med dietyler. Ekstraktene ble
 30 filtrert gjennom celitt og deretter vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesium-
 sulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved flashkromatografi på silika ved å
 bruke 5% mettet metanol i metylenklorid som et elueringsmiddel, noe som ga 0,335 g av
 en olje.
 MW 182,08; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 4,01 (2H, s), 7,09 (1H, s).

Forbindelsene i fremstillingene 81-88 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra fremstilling 80, ved å anvende det tilsvarende amidet istedenfor 3,4-diklor-tiofen-2-karboksylsyreamid. Varigheten av reaksjonen var mellom 30 minutter og 24 timer.

5

Fremstilling 81

C-(3-Klor-tiofen-2-yl)-metylamin

MW 147,64; ^1H NMR (CDCl_3) d 3,99 (2H, s), 6,86 (1H, d), 7,16 (1H, d).

Fremstilling 82

C-Benzof[b]tiofen-2-yl-metylamin

10 MW 163,26; MS (m/e) 163 (M^+).

Fremstilling 83

C-(5-Trifluormetyl-tiofen-2-yl)-metylamin

MW 181,20; MS (m/e) 181 (M^+).

Fremstilling 84

15

2-(5-Aminometyl-tiofen-2-yl)-propan-2-ol

MW 171,29.

Fremstilling 85

2-(5-Aminometyl-3-klor-tiofenen-2-yl)-propan-2-ol

MW 205,73; ^1H NMR (CDCl_3) d 1,69 (6H, s), 3,92 (2H, s), 6,69 (1H, s).

20

Fremstilling 86

2-(5-Aminometyl-furan-2-yl)-propan-2-ol

MW 155,22; ^1H NMR (CDCl_3) d 1,56 (6H, s), 3,77 (2H, s), 6,02 (1H, d), 6,06 (1H, d).

Fremstilling 87

3-(5-Aminometyl-tiofen-2-yl)-pentan-3-ol

25

MW 199,35; ^1H NMR (CDCl_3) d 0,85 (6H, t), 1,82 (4H, q), 3,97 (2H, s), 6,67 (1H, d).

Fremstilling 88

2-(5-aminometyl-4-klor-tiofen-2-yl)-propan-2-ol

MW 205,73; ^1H NMR (CDCl_3) d 1,60 (6H, s), 3,92 (2H, s), 6,71 (1H, s).

Fremstilling 89

30

3,4-Diklor-tiofen-2-karboksylsyre-amid

En rørt suspensjon av 3,4-diklor-tiofen-2-karboksylsyre (1,0 g, 5,08 mmol) i 20 ml metylenklorid og 0,2 ml dimetylformamid, ble tilsatt tionylklorid (1,9 ml, 25,3 mmol), og blandingen ble kokt under tilbaketilbake i 3 timer. Den ble så konsentrert til en olje. Denne ble løst i 15 ml metylenklorid, avkjølt til 0°C , hvorefter NH_3 -gass ble boblet inn i

løsningen i 5 minutter og deretter ble den rørt i 20 minutter. Bland-ingen ble fortynnet med 150 ml metylenklorid, vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et fast stoff som ble rensset ved flashkromatografi på silika ved å bruke 2,5% metanol i metylenklorid som elueringsmiddel, noe som ga et fast stoff som ble
 5 gnidd i metylenklorid, og dette ga 0,475 g av et hvitt fast stoff.
 MW 196,06; MS (m/e) 195/197 (M^+).

Forbindelsene i fremstillingene 90-92 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra fremstilling 89, ved å anvende den tilsvarende syre istedenfor 3,4-diklor-tiofen-2-karboksylsyre.
 10 Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

Fremstilling 90

3-Klor-tiofen-2-karboksylsyre-amid

MW 161; MS (m/e) 161/163 (M^+).

15 Fremstilling 91

5-Trifluormetyl-tiofen-2-karboksylsyre-amid

MW 195,18; MS (m/e) 196 (M^++1).

Fremstilling 92

5-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-furan-2-karboksylsyre-amid

20 MW 169,18; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,40 (6H, s), 5,20 (1H, d), 6,26 (1H, d), 6,93 (1H, d), 7,24 (1H, bs), 7,58 (1H, bs).

Fremstilling 93

4-(2,2,2-Trifluor-etoksy)-benzylamin

En løsning av 4-(2,2,2-trifluor-etoksy)-benzonitril (0,5 g, 2,48 mmol) i 10 ml tetrahydro-
 25 furan, ble tilsatt 1,0 M litiumaluminiumhydrid (6,2 ml, 6,2 mmol), og løsningen ble kokt under tilbaketrekning i 40 minutter. Den ble så avkjølt til 0°C, og reaksjonen ble stoppet med dråpevis tilsetning av 5 ml metanol, hvorefter løsning-en ble fortynnet med 50 ml mettet NH_4Cl . Blandingen ble ekstrahert med dietyl-eter. De samlede ekstrakter ble vasket med
 30 flashkromatografi på silika ved å bruke 5% metanol i metylenklorid som elueringsmiddel, og dette ga 0,230 g av en olje.
 MW 205,18; MS (m/e) 206 (M^++1).

Forbindelsene i fremstillingene 94-106 ble fremstilt som beskrevet i fremstilling 93, ved å anvende det tilsvarende nitril istedenfor 4-(2,2,2-trifluor-etoksy)-benzonitril. Varigheten av reaksjonen var mellom 30 minutter og 24 timer.

5 Fremstilling 94

4-Difluormetoksy-benzylamin

MW 173,18; ^1H NMR (CDCl_3) d 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, t), 7,08 (2H, m), 7,30 (2H, m).

Fremstilling 95

C-(1H-Indol-5-yl)-metylamin

10 MW 146,21; MS (m/e) 146 (M^+).

Fremstilling 96

5-Fluor-tiofen-2-(2-metylamin)

^1H NMR (CDCl_3) d 6,47 (m, 1H), 6,26 (m, 1H), 3,91 (m, 2H). GC-MS (m/e, %) 131 (M^+ , 100).

15 Fremstilling 97

4-Aminometyl-2,6-di-tert-butyl-fenol

MW 235; MS (m/e) 235 (M^+).

Fremstilling 98

2,3-Difluor-benzylamin

20 MW 143,14.

Fremstilling 99

2-(4-Aminometyl-2-klor-fenyl)-propan-2-ol

MW 199,70; MS (m/e) 199/201 (M^+).

Fremstilling 100

25 2-(4-Aminometyl-3-klor-fenyl)-propan-2-ol

MW 199,70; MS (m/e) 198/200 ($\text{M}^+ + 1$). ^1H NMR (CDCl_3) d 1,54 (6H, s), 3,89 (2H, s), 7,31 (2H, m), 7,48 (1H, d).

Fremstilling 101

1-(4-Aminometyl-fenyl)-cyklobutanol

30 MW 177,27; MS (M/e, %) 177 (M^+ , 3), 160 (45, 148 (100)).

Fremstilling 102

1-(4-Aminometyl-fenyl)-prop-2-yn-1-ol

MW 161,22; MS (m/e, %) 160 (M^+ , 15), 115 (20), 106 (100).

Fremstilling 1034-(2-Metyl-[1,3]dioksolan-2-yl)-benzylamin

MW 193,248; MS (m/e) 178 ($M^+ - NH_3$).

Fremstilling 1045 C-(1,4-Dioksa-spiro[4,5]dek-8-yl)-metylamin

MW 171,24; MS (m/e) 172 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 1051-(4-Aminometyl-fenyl)-etanol

MW 151,21; MS (m/e) 152 ($M^+ + 1$).

10 Fremstilling 1062-(4-Aminometyl-3-fluor-fenyl)-propan-2-ol

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,54 (6H, s), 3,89 (2H, s), 7,30 (2H, m), 7,48 (1H, s).

Fremstilling 1074-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzonitril

- 15 En rørt løsning av 4-cyanoacetofenon (49,5 g, 0,34 mol) i 400 ml tørr tetra-hydrofuran, ble ved $-78^\circ C$ dråpevis tilsatt 3,0 M metylmagnesiumklorid (150 ml, 0,45 mol). Blandingen ble langsomt oppvarmet til $0^\circ C$ i løpet av 3,5 timer og så dråpevis tilsatt 80 ml metanol. Blandingen ble helt over i 1000 ml vann og surgjort til pH 3 med oksalsyre, og så ekstrahert med 2 x 500 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 2 x
- 20 100 ml vann, 100 ml saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og så konsentrert til en hvit rest. Flashkromatografi på silikagel og eluering med 20% etylacetat i heksaner, ga 13,5 g av en klar olje som stivnet ved henstand, smp. $45-47^\circ C$.

Fremstilling 10825 4-(2,2,2-Trifluor-etoksy)-benzonitril

- En løsning av 4-cyanofenol (5,0 g, 42,0 mmol) i 40 ml HMPT, ble tilsatt natriumhydrid (1,68 g, 42,0 mmol) og rørt i 15 minutter ved romtemperatur. Via en sprøyte, ble det så tilsatt 2,2,2-trifluoretylmetansulfonat (8,98 g, 50,4 mmol), og blandingen ble rørt ved $140^\circ C$ over natten. Den ble så avkjølt til romtemperatur, fortynnet med 300 ml isvann og
- 30 50 ml 2 N saltsyre og så ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann, 1 N natriumhydroksid og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensed ved flash-kromatografi på silika ved å bruke 25% dietyleter i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 2,68 g av en olje. Synthesis 727 (1980).

Fremstilling 1091-(5-Klor-tiofen-2-yl)-etylamin

En løsning av 1-(5-klor-tiofen-2-yl)-etanon (5,0 g, 31,0 mmol) i formamid (6 ml, 150,0 mmol), ble rørt ved 160°C i 18 timer. Blandingen ble helt over i 200 ml vann og deretter ekstrahert med dietyleter. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 20% etylacetat i heksan som elueringsidde, og dette ga en olje. Denne ble løst i 26 ml 6 N NaOH, 20 ml metanol og 5 ml tetrahydrofuran og så kokt under tilbakesløp i 3 timer. Blandingen ble helt over i 200 ml vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble konsentrert, og dette ga 2,3 g av en mørk olje.

MW 161,67; MS (m/e) 161 (M^+).

Forbindelsene i fremstillingene 110-111 ble fremstilt ved hjelp av frem-gangsmåten fra fremstilling 109, ved å anvende et passende aldehyd eller keton istedenfor 1-(5-klor-tiofen-2-yl)-etanon. Reaksjonen varte mellom 30 minutter og 24 timer.

Fremstilling 110C-(5-Metyl-tiofen-2-yl)-metylamin

MW 127,23; MS (m/e) 127 (M^+).

Fremstilling 111C-(3-Metyl-tiofen-2-yl)-metylamin

MW 127,23; MS (m/e) 127 (M^+).

Fremstilling 1125-Aminometyl-1,3-dihydro-indol-2-on

En løsning av 1,3 g 2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-karbonitril i 30 ml metanol, ble tilsatt 0,200 g 10% PtO₂. Dette ble ristet under et hydrogentrykk på ca. 3 kg/cm² over natten. Katalysatoren ble frafiltrert, og blandingen ble tørket over natriumsulfat. Den ble så konsentrert til 1,1 g av et gult fast stoff.

MW 162; MS (m/e) 162 (M^+).

Fremstilling 1132-Okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-karbonitril

En løsning av 3,3-dibrom-2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-karbonitril (10,5 g, 33,3 mmol) og sinkstøv (22,0 g, 338,5 mmol) i 250 ml eddiksyre, ble rørt ved rom-temperatur i 45

minutter. Blandingen ble filtrert gjennom celitt og konsentrert til tørrhet. Den resulterende oljen ble fortynnet med 300 ml vann og så ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N natriumhydroksid og saltløsning, tørket over magnesiumulfat, filtrert og konsentrert til 1,9 g av et hvitt fast stoff. MW 158.

5 Fremstilling 114

3,3-Dibrom-2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-karbonitril

En løsning av 1H-indol-5-karbonitril (5,0 g, 35,2 mmol) i 300 ml t-butanol, ble tilsatt pyridiniumbromid-perbromid (37,5 g, 105,6 mmol) i løpet av 10 minutter, hvorefter blandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 timer. Den ble så konsentrert til en orange olje, og denne ble fortynnet med 500 ml vann og ekstrahert med etyl-acetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til 10,37 g av et gult fast stoff.
MW 315,95; MS (m/e) 316 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 115

15 6-Amino-3H-benzooksazol-2-on

En løsning av 6-nitro-3H-benzooksazol-2-on (8,4 g, 46,0 mmol) og 16,0 g tinn i 100 ml konsentrert saltsyre, ble rørt ved 60°C i 2 timer. Blandingen ble fortynnet med vann, gjort basisk til pH 12 og så ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til 2,45 g av et orange fast stoff.
20 MW 150; MS (m/e) 151 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 116

6-Nitro-3H-benzooksazol-2-on

En løsning av 10,0 g 3H-benzooksazol-2-on i 100 ml konsentrert HNO_3 , ble rørt ved 40°C. Det dannet seg et bunnfall, og reaksjonstemperaturen steg. Løsningen ble så avkjølt til under 50°C på et isbad. Blandingen ble fortynnet i isvann, og bunnfallet ble frafiltrert. Produktet ble vasket med vann, noe som ga 8,4 g av et hvitt fast stoff, smp. 239-241°C.

Fremstilling 117

5-Aminometyl-1H-indol-2-karboksylsyre-etyler

En løsning av 5-cyano-1H-indol-2-karboksylsyre-etyler (1,8 g, 8,4 mmol) og $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{BH}_3^-$ i 80 ml metylenklorid, ble kokt under tilbakesløp i 4 timer. Blandingen ble konsentrert til en brun olje som ble løst i 50 ml 10% saltsyre, hvorefter blandingen ble kokt under tilbakesløp i 1 time. Den ble så ekstrahert med etylacetat, og dette ekstraktet ble kastet, hvorefter pH ble justert til nøytralpunktet. Den vandige løsningen ble så ekstrahert

med etylacetat. De samlede ekstrakter ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til 0,920 g av et fast stoff.

MW 218,258; MS (m/e) 218 (M^+).

5

Fremstilling 118

3,5-Di-tert-butyl-4-hydroksy-benzonitril

En løsning av 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksy-benzaldehydoksim (3,0 g, 8,4 mmol) i 6 ml eddiksyreanhydrid, ble kokt under tilbakebøying i 2 timer. Blandingen ble avkjølt til 0°C og så tilsatt mettet natriumhydrogenkarbonat. Den ble så ekstrahert med metylenklorid. De samlede ekstrakter ble vasket med mettet NaHCO_3 , tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til et fast stoff. Dette ble løst i dietyler og ekstrahert med 1 N natriumhydroksid som deretter ble surgjort til pH 1 og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble tørket og konsentrert til et gult fast stoff som ble omkrystallisert fra etylacetat/heksan, og dette ga 1,05 g av hvite krystaller.

15 MW 231; MS (m/e) 249 ($M^+ + \text{NH}_4^+$).

Fremstilling 119

3,5-Di-tert-butyl-4-hydroksy-benzaldehydoksim

En løsning av 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksy-benzaldehyd (10,0 g, 42,67 mmol), $\text{NH}_2\text{OH} \cdot \text{HCl}$ (14,83 g, 213,3 mol) og 80 ml 40% KOH i 100 ml metanol, ble rørt ved romtemperatur over helgen. Blandingen ble konsentrert ved å fjerne metanolen. Den vandige fasen ble surgjort og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til 8,9 g av et gult fast stoff.

25 Smp. 122-124°C; MW 249; MS (m/e) 249 (M^+).

Forbindelsen i fremstilling 120 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten som angitt i fremstilling 119, ved å bruke det tilsvarende aldehydet istedenfor 3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzaldehyd. Reaksjonen varte mellom 1 og 48 timer.

30

Fremstilling 120

4-Hydroksy-3,5-dimetyl-benzaldehydoksim

MW 165; MS (m/e) 166 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 1214-Aminometyl-2,6-dimetyl-fenol

En løsning av 4-hydroksy-3,5-dimetyl-benzaldehydoksim (1,0 g, 6,06 mmol) i 30 ml eddiksyre og sinkstøv (4,0 g, 61,2 mmol), ble rørt ved ca. 60°C i 2 timer. Blandingen ble
 5 filtrert gjennom celitt, gjort basisk med vandig ammoniumhydroksid og så ekstrahert med kloroform. De samlede ekstrakter ble tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til 0,90 g av et skum.

MW 151; MS (m/e) 151 (M^+).

Fremstilling 12210 1-(2-Klor-fenyl)-etan-1,2-diol

En kraftig rørt blanding av 1,4 g av en Ad-blanding i 5 ml vann og 5 ml butan, ble ved 0°C tilsatt 1-klor-2-vinyl-benzen (0,140 g, 1,0 mmol) og så rørt ved 0°C i 2 timer. Blandingen ble så tilsatt 1,5 g natriumsulfitt og hensatt for oppvarming til romtemperatur i 1 time. Blandingen ble så ekstrahert med metylenklorid, og de samlede ekstrakter ble vasket med
 15 saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert, og dette ga 0,190 g av en fargeløs olje.

MW 172,61; MS (m/e) 190 ($M^+ + 18$).

Fremstilling 1234-Klor-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-tiofen-2-karboksytsyre-amid

20 En løsning av 2,4 g 4-klor-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-tiofen-2-karboksytsyre-metylester i 20 ml kondensert NH_3 og 10 ml metanol, ble rørt ved romtemperatur i et lukket rør i 3 døgn. Løsemiddelet ble fordampet, og dette ga et fast stoff som ble renset ved flash-romatografi på silika ved å bruke 5% metanol i metylenklorid som elueringsmiddel, og dette ga et lysebrunt fast stoff. Dette ble gnidd i dietyleter, og dette ga 1,6 g av et hvitt fast
 25 stoff.

MW 219,71; MS (m/e) 237 ($M^+ + 18$) 220 ($M^+ + 1$).

Forbindelsene i fremstillingene 124-125 ble fremstilt ved hjelp av frem-gangsmåten i fremstilling 123, ved å bruke en passende ester istedenfor 4-klor-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-tiofen-2-karboksytsyre-metylester. Reaksjonen varte mellom 1 og 72 timer.
 30

Fremstilling 1245-(1-Etyl-1-hydroksy-propyl)-tiofen-2-karboksytsyre-amid

MW 213,33; MS (m/e) 213 (M^+).

Fremstilling 1253-Klor-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-tiofen-2-karboksytsyre-amid

MW 186,63; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,63 (6H, s), 6,85 (1H, s).

Fremstilling 1265 4-Klor-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-tiofen-2-karboksytsyre-metylester

En løsning av diisopropylamin (6 ml, 38,9 mmol) i 15 ml tetrahydrofuran, ble ved 0°C dråpevis tilsatt 16 ml 2,5 M nBuLi og så rørt ved 0°C i 10 minutter. Blandingen ble avkjølt til -78°C og dråpevis tilsatt 4-klor-tiofen-2-karboksytsyre (3,0 g, 18,5 mmol) i 15 ml tetrahydrofuran, hvorefter blandingen ble rørt i 20 minutter og så tilsatt aceton (1,6 ml, 22,2 mmol), og så hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 1 time. Blandingen ble helt over i 200 ml vann og ekstrahert med dietyler. Den vandige fasen ble surgjort til pH 4 med oksalsyre og så ekstrahert med metylenklorid. De samlede ekstrakter ble vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et fast stoff. Dette ble løst i 100 ml dietyler og ble så behandlet med CH_2N_2 ved 0°C . Reaksjonen ble stoppet med eddiksyre, blandingen ble fortynnet med 300 ml dietyler og så vasket med mettet NaHCO_3 , vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensed ved flashkromatografi på silika ved å bruke 20% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, noe som ga 2,42 g av et fast stoff.

MW 234,72; MS (m/e) 234/236 ($\text{M}^+ + 1$).

20

Forbindelsene i fremstillingene 127-129 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten som angitt i fremstilling 126, ved å anvende en passende syre istedenfor 4-klor-tiofen-2-karboksytsyre. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

25

Fremstilling 1275-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-furan-2-karboksytsyre-amid

MW 184,21; MS (m/e) 184 (M^+).

Fremstilling 1285-(1-Etyl-1-hydroksy-propyl)-tiofen-2-karboksytsyre-metylester

30 MW 228,34; MS (m/e) 228 (M^+).

Fremstilling 1293-Klor-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-tiofen-2-karboksytsyre-metylester

MW 234,70; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,62 (6H, s), 3,85 (3H, s), 6,84 (1H, s).

Fremstilling 1305-Amino-pentansyre-etylester

En løsning av 5-amino-pentansyre (1,06 g, 9,0 mmol) og 20 ml tionylklorid ble rørt ved romtemperatur i 2 timer. Løsemiddelet ble fordampet, og 26,5 ml etanol ble tilsatt,

5 hvoretter løsningen ble forsiktig oppvarmet. Etter 2 timer ble den konsentrert til 0,580 g av et gult fast stoff.

MW 145,22; MS (m/e) 146 ($M^+ + 1$).

Forbindelsen i fremstilling 131 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra fremstilling

10 130, ved å bruke en passende syre istedenfor 5-amino-pentansyre. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

Fremstilling 131trans-4-Aminometyl-cykloheksankarboksylsyre-etylester

MW 185,28; MS (m/e) 186 ($M^+ + 1$).

15 Fremstilling 132

5-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-furan-2-karboksylsyre-metylester

En løsning av diisopropylamin (7,6 ml, 54,0 mmol) i 20 ml tetrahydrofuran, ble ved 0°C tilsatt 2,5 M n-butyllitium (22 ml, 54,0 mmol). Blandingen ble avkjølt til -78°C og

dråpevis tilsatt en løsning av furan-2-karboksylsyre (3,0 g, 27,0 mmol) i 20 ml tetrahydro-
20 uran, hvoretter løsningen ble rørt i 20 minutter og så tilsatt 2,4 ml aceton (32,0 mmol).

Blandingen ble rørt ved -78°C i 10 minutter og så hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 1 time. Blandingen ble så helt over i 200 ml vann, surgjort med oksalsyre til pH 2 og så ekstrahert med dietylter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over mangesium-sulfat, filtrert og konsentrert til 0,580 g av et
25 fast stoff.

MW 145,22; MS (m/e) 146 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 1333-Klor-4-81-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzonitril

En løsning av 3-klor-4-cyano-benzosyre-metylester (2,0 g, 10,0 mmol) i 30 ml tetrahydro-
30 uran, ble ved -40°C dråpevis tilsatt 3,0 M CH_3MgCl (8 ml, 22,0 mmol). Blandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur i løpet av 1 time. Reaksjonen ble stoppet ved dråpevis tilsetning av 10 ml metanol, hvoretter løsningen ble helt over i 200 ml vann, surgjort med oksalsyre og så ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket

med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til 2,1 g av en olje.

MW 195,60; MS (m/e) 195/197 (M^+).

- 5 Forbindelsen i fremstilling 134 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten som angitt i fremstilling 133, ved å bruke en tilsvarende ester istedenfor 3-klor-4-cyano-benzosyre-metylester. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

Fremstilling 134

10 2-Klor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzonitril

MW 195,60; MS (m/e) 195/197 (M^+).

Fremstilling 135

2-Klor-4-cyano-benzosyre-metylester

- En løsning av 4-brom-2-klor-benzosyre-metylester (3,1 g, 12,0 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,875 g, 7,0 mmol) og $Pd(PPh_3)_4$ (0,555 g, 48,0 mmol) i 30 ml dimetyl-formamid, ble holdt på 15 90°C over natten. Reaksjonsblandingen ble så helt over i 200 ml mettet natriumhydrogen-carbonat og deretter ekstrahert med dietyler. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesium-sulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensert ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 20% etylacetat i heksan som 20 elueringsmiddel, og dette ga 2,1 g av et hvitt fast stoff.
- MW 195,61; MS (m/e) 195/197 (M^+).

- Forbindelsen i fremstilling 136 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra fremstilling 135, ved å anvende 3-klor-4-trifluormetan-sulfonyloksy-benzosyre-metylester istedenfor 4- 25 brom-2-klor-benzosyremetyl-ester. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

Fremstilling 136

4-Trifluoracetyl-benzonitril

MW 199,13; MS (m/e) 199 (M^+).

Fremstilling 137

30 (S)-(+)-trans-1-(4-Aminometyl-cykloheksyl)-etanol

- Fremstilt på en analog måte til det som er beskrevet i fremstilling 253 fra (S)-(+)-(trans-4-(1-hydroksy-etyl)-cykloheksylmetyl)-karbaminsyre-benzylester som ble oppnådd fra (trans-4-acetyl-cykloheksylmetyl)-karbaminsyre-benzylester, ved å bruke (R)-2-metyl-CBS-oksazaborolidin-monohydrat på en analog måte til det som er angitt i fremstilling 35 254.

Fremstilling 1381-(4-Aminometyl-fenyl)-2,2,2-trifluor-etanol

En løsning av 4-trifluoracetyl-benzonitril (0,840 g, 4,49 mmol) i 20 ml tetra-hydrofuran, ble dråpevis tilsatt 1,0 M litiumaluminiumhydrid (15 ml, 14,8 mmol), og løsningen ble så
 5 rørt ved 0°C i 10 minutter og deretter kokt under tilbakebølging i 30 minutter. Den ble så avkjølt til 0°C, reaksjonen ble stoppet ved dråpevis tilsetning av 10 ml metanol, hvorefter løsningen ble fortynnet med 300 ml kloroform. Blandingen ble så vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensert ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 5% metanol i metylenklorid som
 10 elueringsmiddel, og dette ga 0,350 g av et fast stoff.
 MW 205,20; MS (m/e) 205 (M^+).

Forbindelsen i fremstilling 139 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra fremstilling 138, ved å bruke et passende nitril istedenfor 4-trifluoracetyl-benzonitril. Reaksjonen varte
 15 mellom 30 minutter og 24 timer.

Fremstilling 1404-Okso-kroman-7-karbonitril

En løsning av trifluor-metansulfonsyre-4-okso-kroman-7-yl-ester (2,0 g, 6,80 mmol), $Zn(CN)_2$ (0,476 g, 4,1 mmol) og $Pd(PPh_3)_4$ (0,314 g, 0,27 mmol) i 20 ml dimetylformamid,
 20 ble holdt på 80°C over natten. Reaksjonsblandingen ble helt over i 200 ml 1/1 mettet $NaHCO_3$ /vann og så ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesium-sulfat, filtrert, og så konsentrert til en olje som ble rensert ved kromatografi på silikagel ved å bruke 30% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 1,02 g av et fast stoff.
 25 MW 173,20; MS (m/e) 173 (M^+).

Forbindelsen i fremstilling 141 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten som angitt i fremstilling 140, ved å bruke et tilsvarende triflat istedenfor trifluor-metansulfonsyre-4-okso-kroman-7-yl-ester. Reaksjonen varte mellom 30 minutter og 24 timer.

30

Fremstilling 1413-Klor-4-cyano-benzosyre-metylester

MW 195,61; MS (m/e, %) 195 (M^+ , 25), 164 (100).

Fremstilling 1424-(1-Hydroksy-cyklobutyl)-benzonitril

En løsning av 4-brom-benzonitril (2,0 g, 10,99 mmol) i 30 ml tetrahydrofuran, ble ved -100°C dråpevis tilsatt 4,8 ml 2,5 M nBuLi og så rørt ved -100°C i 15 minutter.

- 5 Cyklobutanon (0,965 g, 13,19 mmol) ble dråpevis tilsatt, og blandingen ble rørt i 10 minutter og så hensatt for oppvarming til romtemperatur over 1 time. Blandingen ble så helt over i 200 ml vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesium-sulfat, filtrert og konsentrert til en olje, som ble renset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 40% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 1,5 g av en klar olje.

10 MW 173,23; MS (m/e) 173 (M^+).

Fremstilling 1434-(1-Hydroksy-prop-2-ynyl)-benzonitril

- 15 En løsning av 4-formyl-benzonitril (1,5 g, 10,0 mmol) i 20 ml tetrahydro-furan, ble ved -78°C dråpevis tilsatt 0,5 M etynyl-magnesiumbromid (26 ml, 13,0 mmol). Blandingen ble rørt ved -78°C i 30 minutter og så hensatt for oppvarming til romtemperatur over 1 time. Løsningen ble avkjølt til 0°C, reaksjonen stoppet med 10 ml metanol, og løsningen ble så helt over i 200 ml vann, surgjort med oksalsyre og ekstrahert med dietyleter. De
- 20 samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 30% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 1,6 g av et fast stoff.

MW 157,18; MS (m/e) 157 (M^+).

25

Fremstilling 1443-Klor-4-trifluormetansulfonyloksy-benzosyre-metylester

- En løsning av 3-klor-4-hydroksy-benzosyre-metylester (15,0 g, 80,0 mmol), trietylamin (20,2 g, 200 mmol) og DMAP (1,0 g, 8,0 mmol) i 200 ml metylenklorid, ble ved 0°C dråpevis tilsatt triflisyre-anhydrid (17 ml, 100,0 mmol). Blandingen ble hensatt for
- 30 oppvarming til romtemperatur og så rørt i 4 timer. Løsningen ble fortynnet med 600 ml metylenklorid, vasket med vann og tørket over magnesium-sulfat, filtrert og konsentrert til en olje, som ble renset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 20% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 20,9 g av en olje.

MW 322,05; MS (m/e) 322 (M^+).

Fremstilling 1454-(1-Azetidinyl)-benzonitril

En blanding av 6,34 g (53,5 mmol) 4-fluorbenzonitril, 3,00 g (52,5 mmol) azetidin, 7,26 g (52,5 mmol) K_2CO_3 og 50 ml metylsulfoksid ble holdt på 60°C i 16 timer. Den avkjølte
 5 blandingen ble fortynnet med 200 ml vann og ekstrahert med 2 x 150 ml etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 150 ml vann, 150 ml saltløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet til 5,65 g av et hvitt fast stoff. Gniing i heksan ga 3,85 g (56% utbytte) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 98-99°C.
 ^1H NMR ($CDCl_3$) d 2,39-2,45 (2H, m), 3,96 (4H, t, J=7 Hz), 6,32 (2H, d, J=9 Hz), 7,41
 10 (2H, d, J=9 Hz); AMPI MS (m/e) 159 (M^+ +1).

Forbindelsene i fremstillingene 146-151 ble fremstilt ved hjelp av frem-gangsmåten som angitt i fremstilling 145, ved å anvende et passende amin istedenfor azetidin.

Reaksjonstemperaturene varierte fra 90-115°C. For fremstilling av aminene som er brukt i
 15 fremstillingene 54a og 54f, se Rosenberg, S.H. et al., J. Med. Chem., 1993, 36, 460 og Goldberg, S.D., J. Am. Chem. Soc., 1939, 61, 3526 henholdsvis. Temperaturene varierte fra 90-115°C. Massespektra ble bestemt ved AMPI-metoden.

Fremstilling 14620 4-(3-Hydroksy-azetidin-1-yl)-benzonitril

Smp. 75-78°C; ^1H NMR ($CDCl_3$) d 2,37 (1H, d, J=7 Hz), 4,04 (4H, ABX-mønster, J_{AB} =8 Hz, J_{AX} =7 Hz, J_{BX} =4 Hz), 4,77-4,88 (1H, m), 6,36 (2H, d, J=8 Hz), 7,41 (2H, d, J=8 Hz); MS (m/e) 175 (M^+ +1).

Fremstilling 14725 4-Pyrrolidin-1-yl-benzonitril

Smp. 75-76°C; ^1H NMR ($CDCl_3$) d 2,01-2,04 (4H, m), 3,29-3,33 (4H, m), 6,49 (2H, d, J=8 Hz), 7,43 (2H, d, J=8 Hz); MS (m/e) 173 (M^+ +1).

Fremstilling 14830 4-Piperidin-1-yl-benzonitril

^1H NMR ($CDCl_3$) d 1,63-1,69 (6H, m), 3,29-3,33 (4H, m), 6,83 (2H, d, J=9 Hz), 7,44 (2H, d, J=9 Hz).

Fremstilling 1494-Morfolin-4-yl-benzonitril

Smp. 81-82°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,25-3,27 (4H, m), 3,82-3,85 (4H, m), 6,85 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,49 (2H, d, $J=9$ Hz); MS (m/e) 189 (M^++1).

5

Fremstilling 1504-(1,4-Dioksa-8-aza-spiro[4.5]dek-8-yl)-benzonitril

Smp. 133-134°C; analyse beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 68,83; H, 6,60; N, 11,47. Funnet: C, 69,21; H, 6,64; N, 11,61.

Fremstilling 151

10

4-[(2-Hydroksy-2-metyl-propyl)-metyl-amino]-benzonitril

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,27 (6H, s), 1,56 (1H, s), 3,09 (3H, s), 3,39 (2H, s), 6,79 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,44 (2H, d, $J=9$ Hz); MS (m/e) 205 (M^++1).

Fremstilling 1521-[4-(Aminometyl)fenyl]-azetidin

15

En løsning av 2,00 g (12,6 mmol) av forbindelsen fra fremstilling 145 i 50 ml tetrahydrofuran, ble porsjonsvis tilsatt 479 mg (12,6 mmol) litiumaluminiumhydrid. Etter at tilsetningen var avsluttet, ble blandingen rørt i 4 timer ved romtemperatur. Blandingen ble så i rekkefølge tilsatt 2ml vann, 2 ml vandig 15% natriumhydriksidløsning og 6 ml vann. Bunnfallet ble frafiltrert og vasket godt med THF. Filtratet ble tørket over natriumsulfat og fordampet til et gult fast stoff som ble rensset ved flashkromatografi ved å bruke etylacetat, fulgt av 76:20:4 CHCl_3 :MeOH:kons. NH_3 (vandig) som elueringsmidler, noe som ga 1,22 g av et semifast stoff. Gniing i heksan ga 815 mg (40% utbytte) av tittelforbindelsen som et gult fast stoff, smp. 58-60°C.

20

25

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,60 (2H, s), 2,29-2,37 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,83 (4H, t, $J=7$ Hz), 6,42 (2H, s, $J=8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J=8$ Hz).

Forbindelsene i fremstillingene 153-158 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i fremstilling 55, ved å bruke en passende erstatning for forbindelsen fra fremstilling 145. Massespektra ble bestemt ved AMPI-metoden.

30

Fremstilling 1531-(4-Aminometyl-fenyl)-azetidin-3-ol

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,65 (3H, br s), 3,54-3,61 (2H, m), 3,70 (2H, s), 4,08-4,12 (2H, m), 4,68-4,79 (1H, m), 6,40 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,09 (2H, d, $J=8$ Hz); MS (m/e) 162 (M^++2-18 (H_2O)).

Fremstilling 1541-(4-Aminometyl-fenyl)-azetidin-3-ol

Smp. 108-110°C; ^1H NMR (CDCl_3) d 1,87 (2H, s), 1,96-1,99 (4H, m), 3,25 (4H, t, J=7 Hz), 3,73 (2H, s), 6,52 (2H, d, J=8 Hz), 7,15 (2H, d, J=8 Hz); MS (m/e) 160 (M^+ +2-18).

5

Fremstilling 1554-Piperidin-1-yl-benzylamin

Smp. 108-110°C; ^1H NMR (CDCl_3) d 1,52-1,58 (2H, m), 1,68-1,72 (4H, m), 1,80 (2H, s), 3,08-3,12 (4H, m), 3,76 (2H, s), 6,89 (2H, d, J=9 Hz), 7,17 (2H, d, J=9 Hz).

Fremstilling 156

10

4-Morfolin-4-yl-benzylamin

Smp. 53-54°C; ^1H NMR (CDCl_3) d 1,51 (2H, s), 3,11-3,14 (4H, m), 3,78 (2H, s), 3,83-3,86 (4H, m), 6,88 (2H, d, J=8 Hz), 7,22 (2H, d, J=8 Hz).

Fremstilling 1574-(1,4-Dioksa-8-aza-spiro[4,5]dek-8-yl)-benzylamin

15

Smp. 107-110°C; ^1H NMR (CDCl_3) d 1,81 (4H, t, J=6 Hz), 3,07 (2H, br s), 3,29 (4H, t, J=6 Hz), 3,80 (2H, s), 3,98 (4H, s), 6,89 (2H, d, J=8 Hz), 7,22 (2H, d, J=8 Hz).

Fremstilling 1581-[(4-Aminometyl-fenyl)-metyl-amino]-2-metyl-propan-2-ol

20

^1H NMR (CDCl_3) d 1,26 (6H, s), 1,97 (3H, br s), 2,97 (3H, s), 3,25 (2H, s), 3,78 (2H, s), 6,80 (2H, d, J=9 Hz), 7,20 (2H, d, J=9 Hz).

Fremstilling 1592-(4-Fluorfenoksy)-3-pyridinkarboksylsyre-metylester

25

En blanding av 20,0 g (89,6 mmol) 2-(4-fluorfenoksy)-3-pyridinkarboksylsyre (for fremstilling se Villani, F. J. et al., J. Med. Chem., 1975, 18, 3), 300 ml metanol og 5,5 ml konsentrert svovelsyre ble kokt under tilbakeløp i 2 timer. Den avkjølte blandingen ble helt over i 500 ml iskald mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og det resulterende bunnfall ble frafiltrert, vasket med vann og tørket under vakuum, noe som ga 12,9 g (64% utbytte) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 97-99°C. Analyse beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{F}$: C, 63,16; H, 4,08; N, 5,67. Funnet: C, 62,80; H, 4,08; N, 5,50.

30

Fremstilling 1602-(4-Fluorfenoksy)-3-pyridinmetanol

En løsning av 10,00 g (40,45 mmol) av forbindelsen fra fremstilling 56 i 200 ml vannfri toluen, ble avkjølt til -78°C og dråpevis behandlet med 84,95 ml (84,95 mmol) av en 1 M løsning av diisobutylaluminiumhydrid i metylenklorid. Etter tilsetningen, ble 200 ml vann

tilsatt, fulgt av 200 ml etylacetat, og blandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur. Etter justering av det vandige laget til pH 4 med vandig 1 N saltsyreløsning, ble det organiske laget utskilt og slått sammen med 200 ml tilbakevaskingsløsning av det vandige laget. De organiske ekstrakter ble vasket med en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, saltløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet, noe som ga 9,00 g (90% utbytte) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 70-72°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,59 (1H, s), 4,84 (2H, d, J=6 Hz), 6,99-7,13 (5H, m), 7,76-7,80 (1H, m), 8,07 (1H, dd, J=2, 5 Hz).

Fremstilling 161

2-(4-Fluorfenoksy)-3-pyridinkarboksaldehyd

En blanding av 932 mg (4,25 mmol) av forbindelsen fra fremstilling 57, 2,00 g (23,0 mmol) mangandioksid og 30 ml benzen ble kokt under tilbakesløp i 3 timer med vann-
tskillelse. Den avkjølte blandingen ble filtrert, fordampet til et hvitt fast stoff og renses ved
flashkromatografi ved å bruke 15% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga
735 mg (80% utbytte) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 61-62°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 7,08-7,21 (5H, m), 8,19-8,32 (2H, m), 10,55 (1H, s).

Fremstilling 162

3-[2-(4-Fluorfenoksy)-3-pyridinyl]-3-hydroksypropensyre-t-butylester

Ved -78°C ble 115,3 ml (115,3 mmol) av en løsning av 1 M litium-bis-(trimetylsilyl)amid i
tetrahydrofuran, dråpevis behandlet med 15,43 ml (13,39 g, 115,3 mmol) t-butylacetat.
Etter tilsetningen, ble blandingen rørt i 15 minutter og så behandlet med en løsning av
9,500 g (38,43 mmol) av forbindelsen fra fremstilling 56 i 50 ml THF. Etter tilsetningen,
ble blandingen rørt i 15 minutter, og reaksjonen ble stoppet ved å tilsette 230 ml vandig 1
N saltsyreløsning. Etter oppvarming til romtemperatur, ble det organiske laget ekstrahert
med 2 x 500 ml eter, og de samlede eterlag ble vasket med 100 ml mettet vandig natrium-
hydrogenkarbonatløsning, 200 ml saltløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet til
13,8 g av en blekgul olje. Rensing ved flashkromatografi ved å bruke 15 til 85% eter i
heksan som elueringsmiddel, ga 11,7 g av et semifast stoff som ble gnidd med heksan, og
dette ga 6,124 g (48% utbytte) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff, smp. 87-89°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,54 (9H, s), 6,12 (1H, s), 7,01-7,16 (5H, m), 8,14 (1H, dd, J=2, 5 Hz),
8,30 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 12,99 (1H, s). NMR-spekteret viste også nærværet av <10% av
ketotautomerer. Etter henstand i 12 dager ble den konsentrerte moderluten utkrystallisert
og gnidd i heksan, og dette ga ytterligere 2,21 g (17% utbytte) av tittelforbindelsen.

Fremstilling 163a-[(2-Klorfenyl)metyl]-2-(4-fluorfenoksy)- β -okso-3-pyridinpropansyre-t-butylester

Natriumhydridet oppnådd eter vasking av 28,9 mg (0,604 mmol) av 15% natriumhydrid-dispersjon i mineralolje med 3 x 5 ml pentan, ble suspendert i 5 ml THF, avkjølt til 0°C og
 5 dråpevis tilsatt en løsning av 200 mg (0,604 mmol) av forbindelsen fra fremstilling 59 i 5 ml THF. Etter røring i 15 minutter, ble 0,078 ml (124 mg, 0,604 mmol) 2-klorbenzylbromid tilsatt, og blandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur, rørt i 4 timer og så kokt under tilbaketrekning i 16 timer. Den avkjølte blandingen ble delt mellom 100 ml mettet vandig NH_4Cl -løsning og 200 ml etylacetat. Det utskilte organiske laget ble vasket
 10 med 100 ml mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, 100 ml saltløsning, tørket over natrium-sulfat og fordampet til en olje. Rensing ved flashkromatografi og ved å bruke 60% metylenklorid i heksan som elueringsmiddel, ga 226 mg (82% utbytte) av tittelforbindelsen som en olje.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,54 (9H, s), 3,32-3,52 (2H, m), 5,09 (1H, dd, $J=7, 8$ Hz), 7,02-7,30
 15 (9H, m), 8,05 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz), 8,22 (1H, dd, $J=2, 5$ Hz). NMR-spekteret viste også nærvær av <10% av enolautomeren.

Forbindelsene i fremstillingene 164-168 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra fremstilling 163, ved å bruke det angitte benzyhalogenid istedenfor 2-klor-benzylbromid.

20 Under fremstillingene 165-168 ble én ekvivalent KI tilsatt umiddelbart etter tilsetning av benzyhalogenidet. Alle forbindelsene var oljer. Masse-spektra ble bestemt ved termospraymetoden.

Fremstilling 1642-(4-Fluor-benzyl)-3-[2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-okso-propionsyre-tert-butylester

25 MS (m/e) 440 (M^++1); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,27 (9H, s), 3,17-3,44 (2H, m), 4,80 (1H, dd, $J=7, 8$ Hz), 6,85-7,30 (9H, m), 8,08 (1H, dd, $J=2, 8$ Hz), 8,23-8,25 (1H, m).

Fremstilling 1653-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-okso-2-(4-trifluormetylbenzyl)propionsyre-tert-butylester

30 MS (m/e) 490 (M^++1); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,24 (9H, s), 3,36 (2H, ABX-mønster, $J_{\text{AB}}=14$ Hz, $J_{\text{AX}}=7$ Hz, $J_{\text{BX}}=8$ Hz), 4,83 (1H, dd, $J=7, 8$ Hz), 6,99-7,50 (9H, m), 8,02-8,22 (2H, m).

Fremstilling 1663-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-okso-2-(4-trifluormetoksybenzyl)propionsyre-tert-butylester

MS (m/e) 506 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,25 (9H, s), 3,32-3,46 (2H, m), 4,82 (1H, t, J=7 Hz), 7,03-7,28 (9 H, m), 8,09 (1H, dd, J=2,8 Hz), 8,24 (1H, dd, J=2,5 Hz).

Fremstilling 1672-(3,5-Difluor-benzyl)-3-[2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-oksopropionsyre-tert-butylester

MS (m/e) 458 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,25 (9H, s), 3,28 (2H, ABX-mønster, $J_{AB}=14$ Hz, $J_{AX}=7$ Hz, $J_{BX}=8$ Hz), 4,79 (1H, dd, J=7,8 Hz), 6,55-7,18 (8H, m), 8,09 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 8,23 (1H, dd, J=2, 4 Hz).

Fremstilling 1683-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-okso-2-(2,4,6-trifluorbenzyl)-propionsyre-tert-butylester

MS (m/e) 476 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,22 (9H, s), 3,22-3,35 (2H, m), 4,82 (1H, J=8 Hz), 6,56 (2H, t, J=8 Hz), 7,02-7,12 (5H, m), 8,11 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 8,22 (1H, dd, J=2, 5 Hz).

Fremstilling 1694-(1-Hydroksy-1-metyletyl)-benzenpropansyre

En blanding av 12,61 g (224,7 mmol) KOH, 73 ml vann og 425 ml etanol ble slått sammen av 15,00 g (68,10 mmol) 3-[4-(1-oksoetyl)fenyl]propionsyre-etyler (for fremstilling se Marechal, E., Quere, J.-P., Bull. Chem. Soc. Fr., 1971, 2227), og den resulterende blanding ble rørt ved romtemperatur i 2 timer. Den ble så konsentrert, og resten ble løst i 100 ml vann, avkjølt til 0°C og surgjort med konsentrert vandig saltsyreløsning. Bunnfallet ble frafiltrert og omkrystallisert fra metanol-vann, og dette ga 10,11 g (77% utbytte) av 3-[4-81-oksoetyl)fenyl]-propionsyre som et hvitt fast stoff, smp. 118-119°C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 68,52; H, 6,06. Funnet: C, 68,74; H, 6,29.

En løsning av 5,000 g (26,01 mmol) av ovennevnte syre i 500 ml tetra-hydrofuran, ble avkjølt til -17°C og dråpevis tilsatt 21,67 ml (65,03 mmol) av en 3 M løsning av metylmagnesiumjodid i eter. Ytterligere Grignard-reagensløsning ble tilsatt i tre porsjoner på 5, 5 og 10 ml henholdsvis, i løpet av flere timer etter hvert som reaksjonen ble kontrollert ved hjelp av NMR. Blandingen ble avkjølt til -30°C, reaksjonen stoppet ved å tilsette 200 ml mettet vandig NH_4Cl -løsning, og bland-ingen ble så hensatt for oppvarming til romtemperatur. Det vandige laget ble justert til pH 1 med vandig 1 N saltsyreløsning,

og det organiske laget ble ekstrahert med 2 x 200 ml etylacetat. De samlede organiske lag ble vasket med 3 x 500 ml saltløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet til 5,62 g av et gult fast stoff. Omkrystallisering fra heksan-etylacetat ga 2,20 g (40% utbytte) av tittel-forbindelsen som et blekgult fast stoff, smp. 92-94°C.

- 5 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,36 (6H, s), 2,47 (2H, t, $J=7$ Hz), 2,74 (2H, t, $J=7$ Hz), 4,90 (1H, s), 7,21 (4H, AB-kvartett, $J=7$ Hz), 12,09 (1H, s).

Fremstilling 170

N-Metoksy-N-metyl-4-fluor-benzenpropanamid

- En suspensjon av 10,00 g (59,46 mmol) 3-(4-fluorfenyl)propionsyre, 12,54 g (65,41 mmol)
10 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid-hydroklorid, 6,381 g (65,41 mmol) N,O-dimetylhydroksylamin-hydroklorid i 300 ml metylenklorid, ble avkjølt til 0°C og tilsatt 18,23 ml (13,23 g, 130,8 mmol) trietylamin. Blandingen ble rørt i 16 timer under langsom oppvarming til romtemperatur. Blandingen ble så konsentrert, og resten delt mellom 300 ml etylacetat og 200 ml vandig 1 N salt-syreløsning. Det utskilte organiske laget ble
15 vasket med 100 ml vandig 1 N salt-syreløsning, 2 x 200 ml mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, 100 ml saltløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet til 9,56 g (76% utbytte) av tittel-forbindelsen som en olje.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,70 (2H, t, $J=8$ Hz), 2,91 (2H, t, $J=8$ Hz), 3,15 (3H, s), 3,59 (3H, s), 6,92-6,97 (2H, m), 7,15-7,19 (2H, m). APCI MS (m/e) 212 ($M^+ + 1$).

- 20 Forbindelsene i fremstillingene 171-180 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra fremstilling 170, ved å anvende en passende karboksylsyre istedenfor 3-(4-fluorfenyl)propionsyre. Den karboksylsyren som er brukt i fremstilling i 174, er forbindelsen fra fremstilling 163, mens alle andre karboksylsyrer er kommersielt tilgjengelige.

Massespektra ble bestemt ved APCI-metoden.

- 25 Fremstilling 171

N-Metoksy-N-metyl-3-fenyl-propionamid

Analyse beregnet for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: C, 68,37; H, 7,82; N, 7,25. Funnet: C, 68,65; H, 8,11; N, 7,18.

Fremstilling 172

- 30 N-Metoksy-2,N-dimetyl-3-fenyl-propionamid

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,16 (3H, d, $J=7$ Hz), 2,83-3,28 (2H, ABX-mønster, $J_{AB}=13$ Hz, $J_{AX}=7$ Hz, $J_{BX}=8$ Hz), 3,08-3,18 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,48 (3H, s), 7,15-7,32 (5H, m); MS (m/e) 208 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 173N-Metoksy-N-metyl-3-fenyl-butyramid

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,31 (3H, d, $J=7$ Hz), 2,59-2,78 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,32-3,44 (1H, m), 3,58 (3H, s), 7,14-7,32 (5H, m); MS (m/e) 208 (M^++1).

5

Fremstilling 1743-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-fenyl]-N-metoksy-N-metyl-propionamid

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,56 (6H, s), 1,71 (1H, s), 2,72 (2H, t, $J=8$ Hz), 2,93 (2H, t, $J=8$ Hz), 3,17 (3H, s), 3,60 (3H, s), 7,30 (4H, AB-kvartett, $J=8$ Hz); MS (m/e) 234 (M^++1-18 (H_2O)).

10

Fremstilling 175N-Metoksy-N-metyl-2-fenyl-acetamid

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,18 (3H, s), 3,54 (3H, s), 3,78 (2H, s), 7,20-7,34 (5H, m); MS (m/e) 180 (M^++1).

Fremstilling 176

15

N-Metoksy-N-metyl-2-fenoksy-acetamid

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,22 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,79 (2H, s), 6,92-6,97 (3H, m), 7,24-7,29 (2H, m); MS (m/e) 196 (M^++1).

Fremstilling 177N-Metoksy-N-metyl-3-fenyl-acetamid

20

Smp. 40-42°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,30 (3H, s), 3,76 (3H, s), 7,02 (1H, d, $J=16$ Hz), 7,34-7,39 (3H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 7,72 (1H, d, $J=16$ Hz); MS (m/e) 192 (M^++1).

Fremstilling 178Benzofuran-3-karboksytsyre-metoksy-metyl-amid

25

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,41 (3H, s), 3,82 (3H, s), 7,24-7,43 (2H, m), 7,50 (1H, s), 7,59 (1H, dd, $J=1, 8$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J=1, 8$ Hz); MS (m/e) 206 (M^++1).

Fremstilling 1791H-Indol-3-karboksytsyre-metoksy-amid

Smp. 136-137°C; analyse beregnet for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 64,69; H, 5,94; N, 13,72. Funnet: C, 64,97; H, 5,81; N, 13,65.

30

Fremstilling 1802-(2-Klor-fenoksy)-N-metoksy-N-metyl-acetamid

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,21 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,88 (2H, s), 6,89-6,93 (2H, m), 7,15-7,19 (1H, m), 7,34-7,36 (1H, m).

Fremstilling 1811-[2-Fluor-3-pyridinyl]-3-(4-fluorfenyl)-1-propanon

En løsning av 5,90 ml (4,56 g, 45,0 mmol) diisopropylamin i 20 ml tetra-hydrofuran, ble
 avkjølt til -78°C og dråpevis tilsatt 18,0 ml (45,0 mmol) av en løsning av 2,5 M n-butyl-
 5 litium i heksan. Etter tilsetningen ble blandingen rørt i 30 minutter ved -78°C og så
 dråpevis tilsatt 3,88 ml (4,37 g, 45,0 mmol) av nylig destillert 2-fluorpyridin. Etter
 tilsetningen ble den resulterende gule suspensjonen rørt i 30 minutter ved -78°C. Den ble
 så dråpevis tilsatt en løsning av 9,51 g (45,0 mmol) av forbindelsen fra fremstilling 62 i
 200 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble så rørt i 16 timer med langsom oppvarming til
 10 romtemperatur etter hvert som tørr-is/acetonebadet smeltet. Reaksjonen ble stoppet ved å
 tilsette 50 ml av en vandig 1 N saltsyreløsning, og tetrahydrofuranen ble fjernet ved delvis
 fordampning. Resten ble delt mellom 300 ml etylacetat og 100 ml 1 N saltsyreløsning.
 Det utskilte organiske laget ble vasket med 100 ml 1 N saltsyreløsning, 100 ml mettet
 vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, 100 ml saltløsning, ble så tørket over natrium-
 15 sulfat og fordampet til 12,6 g av en gul olje. Rensing ved flashkromatografi ved å bruke
 25% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, ga 7,11 g av et gult stoff som stivnet ved
 henstand. Gniing i heksan ga 6,87 g (62% utbytte) av tittel-forbindelsen som et lysegult
 fast stoff, smp. 73-74°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,02 (2H, t, J=7 Hz), 3,29-3,36 (2H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,17-7,33
 20 (3H, m), 8,29-8,38 (2H, m); APCl MS (m/e) 248 (M⁺+1).

Forbindelsene i fremstillingene 182-190 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra frem-
 stilling 191, ved å bruke et tilsvarende N-metoksy-N-metylamid eller en esterforbindelse
 istedenfor forbindelsen fra fremstilling 170. I fremstillingene 185 og 191 ble det brukt en
 25 ytterligere ekvivalent av in situ-fremstilt 2-fluor-3-litio-pyridin. Produktene ble rensset ved
 direkte gniing og/eller flashkromatografi. Massespektra ble bestemt ved APCl-metoden.

Fremstilling 1821-(2-Fluor-pyridin-3-yl)-3-fenyl-propan-1-on

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,05 (2H, t, J=7 Hz), 3,32-3,64 (2H, m), 7,17-7,33 (6H, m), 8,29-8,38
 30 (2H, m).

Fremstilling 1831-(2-Fluor-pyridin-3-yl)-2-metyl-3-fenyl-propan-1-on

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,18 (3H, d, $J=7$ Hz), 2,88 (2H, ABX-mønster, $J_{AB}=14$ Hz, $J_{AX}=6$ Hz, $J_{BX}=8$ Hz), 3,63-3,72 (1H, m), 7,14-7,29 (6H, m), 8,14-8,19 (1H, m), 8,33-8,35 (1H, m);

5 MS (m/e) 244 (M^++1).

Fremstilling 1841-(2-Fluor-pyridin-3-yl)-3-fenyl-butan-1-on

Smp. 51-53°C; analyse beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}$: C, 74,06; H, 6,00; N, 5,76. Funnet: C, 73,82; H, 5,83; N, 5,90.

10 Fremstilling 1851-(2-Fluor-pyridin-3-yl)-3-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenyl]-propan-1-on

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,56 (6H, s), 3,03 (2H, t, $J=7$ Hz), 3,31-3,36 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,40-7,42 (2H, m), 8,30-8,38 (2H, m); MS (m/e) 270 (M^++1-18 (H_2O)).

15 Fremstilling 1861-(2-Fluor-pyridin-3-yl)-2-fenyl-etanon

^1H NMR (CDCl_3) δ 4,31 (2H, s), 7,19-7,34 (6H, m), 8,27-8,37 (2H, m); MS (m/e) 216 (M^++1).

Fremstilling 18720 1-(2-Fluor-pyridin-3-yl)-2-fenoksy-etanon

Smp. 82-83°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,21 (2H, d, $J=3$ Hz), 6,91-7,01 (3H, m), 7,27-7,31 (2H, m), 7,37-7,40 (1H, m), 8,41-8,45 (2H, m); MS (m/e) 232 (M^++1).

Fremstilling 1882-(2-Klor-fenoksy)-1-(2-fluor-pyridin-3-yl)-etanon

25 Smp. 84-86°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,34 (2H, d, $J=3$ Hz), 6,85-7,45 (5H, m), 8,42-8,50 (2H, m); MS (m/e) 266, 268 (M^++1).

Fremstilling 1891-(2-Fluor-pyridin-3-yl)-3-fenyl-propenon

30 Smp. 83-84°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,34-7,37 (1H, m), 7,41-7,47 (4H, m), 7,62-7,65 (2H, m), 7,90 (1H, d, $J=15$ Hz), 8,29-8,31 (1H, m), 8,38-8,41 (1H, m).

Fremstilling 190Benzofuran-3-yl(2-fluor-pyridin-3-yl)-metanon

Smp. 110-111°C; analyse beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{FNO}_2$: C, 69,71; H, 3,34; N, 5,81. Funnet: C, 69,64; H, 3,36; N, 6,12.

Fremstilling 191(2-Fluor-pyridin-3-yl)-(1H-indol-3-yl)-metanon

Smp. 195-198°C; analyse beregnet for $C_{14}H_9FN_2O_2$: C, 70,00; H, 3,78; N, 11,66. Funnet: C, 69,69; H, 3,60; N, 11,59.

5

Fremstilling 1921-(2-Fluor-pyridin-3-yl)-etanon

^1H NMR ($CDCl_3$) d 2,67 (3H, d, $J=0,5$ Hz), 7,30-7,33 (1H, m), 8,30-8,38 (2H, m).

Fremstilling 1931-(2-Fluor-pyridin-3-yl)-2-(metyl-fenyl-amino)-etanon

10 ^1H NMR ($CDCl_3$) d 3,10 (3H, s), 4,72 (2H, d, $J=3$ Hz), 6,63-6,74 (3H, m), 7,18-7,24 (2H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 8,30-8,42 (2H, m); MS (m/e) 245 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 1941-[2-(4-Fluorfenoksy)-3-pyridinyl]-etanon

15 ^1H NMR ($CDCl_3$) d 2,75 (3H, s), 7,07-7,12 (5H, m), 8,20 (1H, dd, $J=2, 7$ Hz), 8,24 (1H, dd, $J=2, 5$ Hz).

Fremstilling 1951-[2-(3-Pyridinyloksy)-3-pyridinyl]-etanon

^1H NMR ($CDCl_3$) d 2,76 (3H, s), 7,13-7,15 (1H, m), 7,39 (1H, dd, $J=5, 9$ Hz), 7,53-7,56 (1H, m), 8,22-8,24 (2H, m), 8,50-8,53 (2H, m).

20

Fremstilling 1962-Fluor-a-fenyl-3-pyridinmetanol

^1H NMR ($CDCl_3$) d 2,61 (1H, br s), 6,03 (1H, s), 7,14-7,38 (6H, m), 7,97-8,08 (2H, m).

Fremstilling 197(2-Fluor-3-pyridinyl)-fenyl-metanon

25 ^1H NMR ($CDCl_3$) d 7,32-7,38 (1H, m), 7,47-7,50 (2H, m), 7,61-7,67 (1H, m), 7,78-7,82 (2H, m), 7,98-8,07 (1H, m), 8,38-8,42 (1H, m).

Fremstilling 1984-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzonitril

En rørt suspensjon av vannfritt cerium(III)klorid (3,8 g 16 mmol) i 20 ml tørr tetrahydro-
 30 furan, ble ved 0°C, langsomt dråpevis tilsatt en løsning av 3,0 M metylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran (10 ml, 31 mmol). Blandingen ble rørt ved 0°C i 30 minutter, og så langsomt dråpevis tilsatt en løsning av metyl-4-cyanobenzoat (2,0 g, 12,4 mmol) i 20 ml tørr tetrahydrofuran. Blandingen ble rørt i ytterligere 30 minutter ved 0°C og så langsomt dråpevis tilsatt 2,0 M eddiksyre (ca. 10 ml). Blandingen ble helt over i 200 ml vann og

ekstrahert med 2 x 200 ml etylacetat. De organiske ekstraktene ble slått sammen, vasket med 40 ml natriumbikarbonat-løsning, 2 x 40 ml vann, 40 ml saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og deretter konsentrert i vakuum til en olje. Denne ble absorbert på 10 g silikagel og vasket med 1500 ml av en 1:2-blanding av etylacetat og heksan.

- 5 Konsentrasjon av vaskeløsningene i vakuum, ga 1,75 g (88%) 4-81-hydroksy-1-metyletyl)-benzonitril som en klar olje.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,60 (m, 4H), 1,58 (m, 6H). GC-MS (m/e, %): 161 (M^+ , 2), 146 (100).

Fremstilling 199

2-Fluor-5-hydroksy-benzonitril

- 10 En løsning av 2-fluor-5-metoksy-benzonitril (4,0 g, 26,5 mmol) i 100 ml metylenklorid, ble ved 0°C dråpevis tilsatt 1,0 M BBr_3 (29 ml, 29 mmol), hvorefter løsningen ble oppvarmet til romtemperatur og rørt over natten. Blandingen ble helt over i 300 ml isvann og rørt i 10 minutter. Den ble så helt over i 100 ml metylenklorid, og lagene ble skilt. Blandingen ble vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til
- 15 2,8 g av et fast stoff.
MW 137,12; MS (m/e) 137 (M^+).

Forbindelsen i fremstilling 200 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra fremstilling 199, ved å bruke en tilsvarende eter istedenfor 2-fluor-5-metoksy-benzonitril. Reaksjonens

20 varighet var mellom 1 og 24 timer.

Fremstilling 200

3-Hydroksy-N,N-dimetyl-benzamid

MW 165,21; MS (m/e) 165 (M^+ , 30), 121 (100).

- 25 Fremstilling 201

2-Fluor-5-metoksy-benzonitril

- En løsning av 2-klor-1-fluor-4-metoksy-benzen (10,4 g, 65,0 mmol), CuCN (6,4 g, 71,0 mmol) og 100 ml N-metylpyrrolidinon ble kokt under tilbaketilbake i 18 timer. Ytterligere 2,3 g CuCN ble tilsatt, og blandingen ble kokt under tilbaketilbake i 40 timer. Den ble så helt over
- 30 i 300 ml isvann og rørt i 10 minutter. Løsningen ble deretter helt over i 100 ml metylenklorid, og lagene ble skilt. Blandingen ble vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til 2,8 g av et fast stoff.
MW 137,12; MS (m/e) 137 (M^+).

Fremstilling 2021,4-Dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril

En løsning av 1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-on (2,0 g, 12,8 mmol) og tosylmetylisocyanat (5,0 g, 25,6 mmol) i 25 ml dimetylformamid, ble ved 0°C til satt 25,6 ml 1,0 M tBuOK i t-

5 butanol og så rørt ved 0°C i 1 time og ved romtemperatur over natten. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesium-sulfat, filtrert og konsentrert til et fast stoff som ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 30% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 1,45 g av et fast stoff.

10 MW 167,209; MS (m/e) 168 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 203C-(4,5-Diklor-tiofen-2-yl)-metylamin

En rørt suspensjon av 2-(4,5-diklor-tiofen-2-ylmetyl)-isoindol-1,3-dion (0,770 g, 2,47 mmol) i 30 ml metanol og 10 ml tetrahydrofuran, ble ved romtemperatur tilsatt

15 hydrazinhydrat (0,395 g, 12,3 mmol) og rørt ved romtemperatur over natten. Det hadde dannet seg et bunnfall, og blandingen ble konsentrert til ca. 15 ml og filtrert. Filtratet ble helt over i 100 ml vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesium-sulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 5% metanol i metylenklorid

20 som et elueringsmiddel, og dette ga 0,341 g av en olje.

MW 182,08; MS (m/e) 183 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 2042-(4,5-Diklor-tiofen-2-ylmetyl)-isoindol-1,3-dion

En rørt løsning av (4,5-diklor-tiofen-2-yl)-metanol (0,660 g, 3,60 mmol), ftalimid (0,636 g, 4,32 mmol) og trifenyfosfen (1,1 g, 4,32 mmol) i 20 ml tetrahydrofuran, ble ved rom-

25 temperatur tilsatt dietylazodikarboksylat (0,395 g, 12,3 mmol), hvorefter løsningen ble rørt ved romtemperatur over natten. Den ble så helt over i 100 ml vann og ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje, fra hvilken trifenyfosfin ble

30 utkrystallisert ved å bruke dietyleter/heksan. Moderluten ble konsentrert, og dette ga et fast stoff som ble rensset ved flashkromatografi ved silikagel ved å bruke 30% etylacetat i heksan som et elueringsmiddel, noe som ga et gult fast stoff. Dette ble gnidd i heksan, og dette ga 0,772 g av et hvitt fast stoff.

MW 312,18; MS (m/e) 313 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 205(4,5-Diklor-tiofen-2-yl)-metanol

- En løsning av 4,5-diklor-tiofen-2-karboksytsyre (0,500 g, 2,53 mmol) og 1,0 ml tionylklorid i 10 ml metylenklorid, ble kokt under tilbaketilbake-løp i 3 timer. Blandingen ble konsentrert for å fjerne løsemiddelet og så fortynnet med 15 ml dioksan og natriumborhydrid 80,143 g, 3,8 mmol), og så ble blandingen kokt under tilbaketilbake-løp i 3 timer. Den ble så avkjølt til 0°C og dråpevis tilsatt 3 ml vann. Den ble så helt over i 100 ml vann, og denne blandingen ble ekstrahert med dietyleter, vasket med 1 N NaOH, vann, saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renseset ved flashkromatografi på silika ved å bruke 30% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 0,671 g av en olje.
- MW 183,06; MS (m/e) 184 ($M^{+}+1$).

Fremstilling 2064,5-Diklor-tiofen-2-karboksytsyre

- En løsning av natriumhydroksid (19,2 g, 48,0 mmol) i 30 ml vann og 120 is, ble ved -10°C gjennomboblet med klorgass inntil 14,4 g var absorbert. Løsningen ble oppvarmet til 50°C og så dråpevis tilsatt 1-(4,5-diklor-tiofen-2-yl)-etanon (8,50 g, 40,0 mmol) i 40 ml dioksan, og temperaturen steg til 80-90°C. Denne temperaturen ble så holdt i 30 minutter. Blandingen ble helt over i 500 ml vann, og blandingen ble ekstrahert med dietyleter, hvorefter det vandige laget ble behandlet med NaHSO₃, så surgjort til pH 1 med konsentrert HCl. Det resulterende bunnfallet ble frafiltrert og tørket til 5,7 g av et hvitt fast stoff. MW 197,04; ¹H NMR (DMSO-d⁶) δ 7,731 (1H, s).

Fremstilling 2071-(4,5-Diklor-tiofen-2-yl)-etanon

- En løsning av 1-tiofen-2-yl-etanon (5,0 g, 40,0 mmol) i 50 ml kloroform, ble ved 20°C porsjonsvis tilsatt aluminiumklorid (15,9 g, 119,0 mmol). Blandingen ble rørt ved 20°C i 10 minutter og så dråpevis tilsatt 120 ml 1 M Cl₂ i karbontetraklorid. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter og så fortynnet med 300 ml metylenklorid og deretter vasket med 1 N natriumhydroksid og vann, så tørket over magnesiumsulfat og konsentrert, og dette ga 8,5 g av et fast stoff. MW 195,07; MS (m/e) 196 ($M^{+}+1$).

Fremstilling 2082-Brommetyl-3,5-diklor-tiofen

En løsning av 3,5-diklor-2-metyl-tiofen (1,3 g, 7,8 mmol), NBS (1,4 g, 7,8 mmol) og 0,065 g benzoylperoksid i 40 ml karbontetraklorid, ble kokt under tilbaketilbake-løp i 18 timer.

Blandingen ble avkjølt til 0°C, fortynnet med 40 ml heksan og filtrert. Filtratet ble konsentrert til en olje som ble renset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke heksan som elueringsmiddel, og dette ga 1,06 g av en olje.

MW 245,95; MS (m/e) 246 ($M^+ + 1$).

5

Fremstilling 209

3,5-Diklor-2-metyl-tiofen

En løsning av 2-metyltiofen (7,0 g, 70,0 mmol) i 50 ml metylenklorid, ble ved romtemperatur dråpevis SO_2Cl_2 . Blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten, fortynnet med 300 ml heksan, vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset via vakuumdestillasjon til en olje. Denne ble ytterligere renset via kromatografi på silikagel ved å bruke heksan som elueringsmiddel, og dette ga 1,32 g av en olje.

MW 167,06; MS (m/e) 166 ($M^+ - 1$).

Fremstilling 210

15

2-(3-Karbamoyl-fenoksy)-N-(2-klor-benzyl)-nikotinsyre

En løsning av 2-(3-karbamoyl-fenoksy)-N-(2-klor-benzyl)-nikotinsyre-etyler (4,31 g, 16,08 mmol) i 100 ml etanol og 40,21 ml 1 N natriumhydroksid, ble kokt under tilbakesløp i 4 timer. Blandingen ble konsentrert til 1/3 volum, fortynnet med 300 ml vann, surgjort til pH 3 med 1 N saltsyre og så filtrert, og dette ga et hvitt fast stoff som ble omkrystallisert fra etylacetat/heksan (3,8 g).

Smp. 220-224°C; analyse beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 60,45; H, 3,91; N, 10,85. Funnet: C, 61,70; H, 3,61; N, 10,69.

Fremstilling 211

3-Metoksy-N,N-dimetyl-benzamid

En løsning av 5,0 g 3-metoksy-benzoylchlorid i 50 ml metylenklorid, ble ved 0°C gjennom-boblet med dimetylamingass i 5 minutter. Blandingen ble rørt ved 0°C i 30 minutter, fortynnet med 300 ml metylenklorid, vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til 4,8 g av en olje.

MW 179,24; MS (m/e) 179 (M^+).

30

Fremstilling 212

2-[3-(2,2,2-Trifluor-1-hydroksy-etyl)-fenoksy]-nikotinsyre-etyler

En løsning av 2-(3-formyl-fenoksy)-nikotinsyre-etyler (2,0 g, 7,4 mmol) i 18 ml 0,5 M trimetyl(trifluormetyl)silan og 20 ml tetrahydrofuran, ble ved 0°C tilsatt 0,050 g tetrabutylammoniumfluorid. Blandingen ble rørt ved 0°C i 1 time. Den ble så tilsatt 10 ml

1 N saltsyre og rørt ved romtemperatur i 30 minutter. Blandingen ble så helt over i 200 ml vann og ekstrahert med dietyler. De samlede ekstrakter ble vasket med mettet NaHCO_3 , vann og så tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje som ble renset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 60% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 1,97 g av en olje.
MW 341,31; MS (m/e) 341 (M^+).

Fremstilling 213

2-Fluor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzonitril

En rørt suspensjon av CeCl_3 (4,7 g, 19,0 mmol) i 30 ml tetrahydrofuran, ble ved 0°C dråpevis tilsatt 3,0 M metylmagnesiumklorid (6,0 ml, 19,0 mmol). Blandingen ble rørt ved 0°C i 45 minutter og så dråpevis tilsatt -acetyl-2-fluor-benzonitril (2,5 g, 15,0 mmol) i 20 ml tetrahydrofuran. Blandingen ble rørt ved 0°C i 1 time, og så ble reaksjonen stoppet ved dråpevis tilsetning av 5 ml 2 N eddiksyre. Blandingen ble helt over i 200 ml, surgjort til pH 2 med 2 N eddiksyre og så ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og salt-løsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje som ble renset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke like deler etylacetat og heksan som elueringsmiddel, og dette ga 1,95 g av en olje.
MW 179,21; MS (m/e) 179 (M^+).

Fremstilling 214

4-Acetyl-2-fluor-benzonitril

En blanding av 4-brom-2-fluor-benzonitril (5,0 g, 20,0 mmol), butylvinyleter (12,5 g, 124,0 mmol), trietylamin (4,0 g, 40,0 mmol), dppp (0,453 g, 1,1 mmol), thalliumacetat (5,8 g, 22,0 mmol) og $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,224 g, 1,0 mmol) i 50 ml dimetyl-formamid, ble i en nitrogenatmosfære holdt på 90°C i 3 timer. Ytterligere 0,453 g dpp og 0,244 g $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ble tilsatt, og blandingen ble holdt på 90°C i 4 timer. Den ble så avkjølt til romtemperatur, tilsatt 25 ml 2 N saltsyre og så rørt ved romtemperatur i 30 timer. Den ble deretter helt over i 300 ml vann og ekstrahert med dietyler. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje som ble renset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 30% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 2,5 g av en olje.
 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 2,63 (s, 3H), 7,73 (m, 2H), 7,81 (m, 1H).

Fremstilling 2154-Okso-cykloheksankarbonitril

En løsning av 1,4-dioksa-spiro[4.5]dekan-8-karbonitril (2,0 g, 12,8 mmol) og 2 N saltsyre (21,0 g, 42,0 mmol) i 30 ml tetrahydrofuran, ble ved romtemperatur rørt over natten.

- 5 Blandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved flashkromatografi på silika ved å bruke 10% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 0,800 g av en olje. MW 123,15.

Fremstilling 21610 2-[4-(1-Hydroksey-1-metyl-etyl)-cykloheks-1-enylmetyl]-isoindol-1,3-dion

En rørt løsning av 2-(4-hydroksymetyl-cykloheks-3-enyl)-propan-2-ol (5,765 g, 34,270 mmol), ftalimid (6,50 g, 44,208 mmol) og trifenyfosfen (11,60 g, 44,208 mmol) i 200 ml tetrahydrofuran, ble ved romtemperatur dråpevis tilsatt DIAD (9,010 g, 44,552 mmol), og den ferskenfargede blanding ble rørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonen ble
 15 stoppet med 150 ml vann og ekstrahert med 2 x 100 ml etylacetat. Den ble så konsentrert til en gul rest, og denne ble løst i dimetyleter, fortynnet med heksan, avkjølt og filtrert. Råproduktet ble renset ved flashkromatografi på silikage ved å bruke 50% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 5,73 g av en gul gummi.
 MW 299,373; MS (m/e) 279 (M^+ -18).

20 Fremstilling 2172-(2-[Benzo[1,3]dioksol-5-yloksy)-nikotinsyre-etyler

- En løsning av 2-klor-nikotinsyre-etyler (5,0 g, 27,0 mmol), cesium-karbonat (2,96 g, 67,5 mmol) og benzo[1,3]dioksol-5-yloksy (4,19 g, 29,7 mmol) i 80 ml dimetylformamid ble holdt på 65°C i 10 timer. Blandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med
 25 etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til 7,0 g av et fast stoff. MW 287,275.

Fremstilling 2182-[4-(1-Hydroksey-1-metyl-etyl)-cykloheks-1-enylmetyl]-isoindol-1,3-dion

- En rørt løsning av 2-(4-hydroksymetyl-cykloheks-3-enyl)-propan-2-ol (5,765 g, 34,270
 30 mmol), ftalimid (6,50 g, 44,208 mmol) og trifenyfosfen (11,60 g, 44,208 mmol) i 200 ml tetrahydrofuran, ble ved romtemperatur dråpevis tilsatt DIAD (9,010 g, 44,552 mmol), og den ferskenfargede blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonen ble stoppet ved tilsetning av 150 ml vann, hvoretter blandingen ble ekstrahert med 2 x 100 ml etylacetat. Blandingen ble så konsentrert til en gul rest, og denne ble løst i dietyleter,

fortynnet med heksan, avkjølt og filtrert. Råproduktet ble rensset ved flashkromatografi på silikagel ved å bruke 50% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette ga 5,73 g av en gul gummi. MW 299,373; MS (m/e) 279 (M^+ -18).

Fremstilling 219

5 2-(4-Aminometyl-cykloheks-3-enyl)-propan-2-ol

En løsning av 0,3 M metanolisk hydrazinhydrat ble fremstilt ved å tilsette 1,96 g hydrazinhydrat til 204 ml metanol. Løsningen ble så tilsatt 2-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheks-1-enylmetyl]-isoindol-1,3-dion (5,73 g, 19,140 mmol) og rørt ved romtemperatur over natten. 5% saltsyre ble tilsatt og det dannet seg et bunnfall i løpet av 2 timer, og dette ble så frafiltrert gjennom celitt og vasket med vann. Filtratt ble helt over i vann og ekstrahert med dietyleter. Det vandige laget ble gjort basisk til pH = 9 med natriumhydroksid og så ekstrahert med dietyleter. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til 0,188 g av en olje som stivnet ved henstand.

15 Smp. 95-97°C; MW 169,269.

Forbindelsene i fremstillingene 220-228 ble syntetisert på en analog måte til det som er beskrevet i fremstilling 23, ved å anvende den angitte fenol.

20 Fremstilling 220

2-(3-Okso-indan-5-yloksy)-nikotinsyre-etyler

Fremstilt ved å bruke 6-hydroksy-indan-1-on (Phialas et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 4, 1984, 687-695). MS (m/e): 297 (M^+).

Fremstilling 221

25 2-(2-Metyl-benzotiazol-5-yloksy)-nikotinsyre-etyler

Fremstilt ved å bruke 2-metyl-5-benzotiazolol. MS (m/e): 314 (M^+).

Fremstilling 222

2-(2-Metyl-benzotiazol-6-yloksy)-nikotinsyre-etyler

Fremstilt ved å bruke 2-metyl-6-benzotiazolol (Tardieu et al., Helv. Chim. Acta, 75, 4, 1992, 1185-1197). MS (m/e): 314 (M^+).

30

Fremstilling 223

2-(Benzotiazol-6-yloksy)-nikotinsyre-etyler

Fremstilt ved å bruke benzotiazol-6-ol (El'tsov et al., J. Gen. Chem. USSR 51, 1981, 1822-1831). MS (m/e): 301 (M^+ +1, 100).

Fremstilling 2242-(Benzooksazol-6-yloksy)-nikotinsyre-etylester

Fremstilt ved å bruke benzooksazol-6-ol (Cole et al., Aust. J. Chem. 39, 2, 1986, 295-301).

MS (m/e): 284 (M^+).

5

Fremstilling 2252-(3-Acetyl-4-klor-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

Fremstilt ved å bruke 3-acetyl-4-klorfenol. MS (m/e): 391 (M^+).

Fremstilling 2262-(3-Acetyl-5-klor-fenoksy)-nikotinsyre-etylester

10 Fremstilt ved å bruke 1-(3-klor-5-hydroksy-fenyl)-etanon. MS (m/e): 319 (M^+).

Fremstilling 2272-(3-Metyl-benzo-(d)isoksazol-5-yloksy)-nikotinsyre-etylester

Fremstilt fra 5-hydroksy-3-metyl-benzo(d)isoksazol. MS (m/e): 299 ($M^+ + 1$, 100).

Fremstilling 228

15

2-(3-Metyl-benzo-(d)isoksazol-7-yloksy)-nikotinsyre-etylester

Fremstilt fra 7-hydroksy-3-metyl-benz(d)isoksazol. MS (m/e): 298 (M^+).

Fremstilling 2292-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yloksy)-nikotinsyre-etylester

Fremstilt fra 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-ol (Biosci. Biotech. Biochem., 56(4), 1992,
20 630-635).

Fremstilling 2303-Acetyl-4-klorfenol

En blanding av 3-acetyl-4-kloranisol (6,3 g, 0,03 mol) (Atkinson et al., J. Med. Chem. 26,
10, 1983, 1353-1360) og pyridinhydroklorid (19,4 g, 0,17 mol) ble holdt på 220°C i 1

25

timer. Blandingen ble helt over i 200 ml vann og så ekstrahert med 2 x 200 ml etylacetat.

De organiske ekstrakter ble slått sammen, vasket med 40 ml vann, 40 ml saltløsning og s
tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje. Kromatografi på silikagel og
eluering med 1:1 etylacetat/heksaner, ga 5,1 g av en olje.

MS (m/e) 172/170 ($M^+ + 100$).

30

Fremstilling 2317-Hydroksy-3-metyl-benz(d)isoksazol

En blanding av 7-metoksy-3-metyl-benz(d)isoksazol (2,9 g, 0,017 mmol) (Borsche et al.,
Justus Liebigs Ann. Chem. 570, 1950, 155, 163) i 15 ml iseddik og 15 ml 48% hydro-
bromsyre, ble kokt under tilbaketilbake i 6 timer. Blandingen ble konsentrert, og dette ga 4,0

35

g av et fast stoff. MS (m/e) 227/229 ($M^+ + HBr$), 149 (M^+).

Fremstilling 2321-(3-Klor-5-hydroksy-fenyl)-etanon

En blanding av 1-(3-klor-5-metoksy-fenyl)-etanon (14,3 g, 0,08 mol) og pyridinhydroklorid (44,8 g, 0,39 mol) ble holdt på 220°C i 2 timer. Blandingen ble helt over i 200 ml vann og ekstrahert med 2 x 200 ml etylacetat. De organiske ekstrakter ble slått sammen, vasket med 40 ml vann, 40 ml saltløsning og konsentrert til en olje. Flashkromatografi på silikagel og eluering med etylacetat/-heksaner (1:1), ga 6,6 g av et fast stoff.

MS (m/e) 170/172 (M^+).

Fremstilling 23310 1-(3-Klor-5-metoksy-fenyl)-etanon

En blanding av trifluormetansulfonsyre-3-klor-5-metoksy-fenylester (26,5 g, 0,091 mol), butylvinyleter (59 ml, 0,46 mol), 1,3-bis(difenyl-fosfinopropan) (1,1 g, 0,003 mol), palladiumacetat (0,51 g, 0,002 mol) og trietylamin (28 ml, 0,20 mol) i 90 ml dimetylformamid, ble holdt på 80°C i 4 timer. Blandingen ble helt over i 400 ml vann og ekstrahert med 2 x 400 ml dietyleter. De organiske ekstrakter ble slått sammen, vasket med 80 ml 1 N saltsyre, 80 ml 1 N natriumhydroksid, 80 ml vann, 80 ml saltløsning, så tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje. Flashkromatografi på silikagel og eluering med etylacetat/heksaner (1:9), ga 14,3 g av et fast stoff.

MS (m/e) 184/186 (M^+).

20 Fremstilling 234Trifluormetansulfonsyre-3-klor-5-metoksy-fenylester

En rørt løsning av 3-klor-5-metoksyfenol (15 g, 0,09 mol), trietylamin (31 ml, 0,23 mol) og 4-dimetylamino-pyridin (1,1 g, 0,009 mol) i 200 ml metylenklorid, ble ved -78°C dråpevis tilsatt trifluormetansulfonsyreanhydrid (20 ml, 0,118 mol). Blandingen ble hensatt for langsom oppvarming til romtemperatur i løpet av 2 timer, så fortynnet med 400 ml metylenklorid og vasket med 100 ml vann, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje. Flashkromatografi på silikagel og eluering med en 1:9-blanding av etylacetat/heksaner, ga 26,6 g av en olje. MS (m/e) 290 (M^+).

30 Fremstilling 2355-Hydroksy-3-metyl-benzo(d)isoksazol

En blanding av 5-metoksy-3-metyl-benzo(d)isoksazol (4,9 g, 0,03 mol) i 20 ml 48% hydrobromsyre og 20 ml eddiksyrer, ble kokt under tilbakesløp i 4 timer. Blandingen ble konsentrert til 6,2 g faste stoffer. MS (m/e) 149 (M^+).

Fremstilling 2365-Metoksy-3-metyl-benzo(d)isoksazol

- En blanding av 1-(2-hydroksy-5-metoksy-fenyl)-etanon-O-acetyloksim (15,3 g, 0,069 mol) i 50 ml pyridin, ble kokt under tilbakesløp i 4 timer. Blandingen ble helt over i 800 ml vann, surgjort med konsentrert saltsyre til pH 1, og så ekstrahert med 2 x 800 ml etylacetat. De organiske ekstrakter ble slått sammen og så vasket med 100 ml 1 N saltsyre, 100 ml 1 N natriumhydroksid, 100 ml vann, 100 ml salt-løsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje. Flashkromatografi på silikagel og eluering med en 1:2-blanding av etylacetat/heksaner, ga 5,9 g fast stoff.
- MS (m/e) 163 (M^+).

Fremstilling 2371-(2-Hydroksy-5-metoksy-fenyl)-etanon-O-acetyl-oksime

- En blanding av 1-(2-hydroksy-5-metoksy-fenyl)-etanonoksime (13,7 g, 0,076 mol) og 50 ml eddiksyreanhydrid ble holdt på 50°C i 10 minutter. Blandingen ble avkjølt til 0°C, filtrert og filtratet vasket med 50 ml vann og så tørket, noe som ga 15,5 g fast stoff.
- MS (m/e) 224 ($M^+ + 1$), 164 (100).

Fremstilling 2381-(2-Hydroksy-5-metoksy-fenyl)-etanon-oksime

- En blanding av 2-hydroksy-5-metoksyacetofenon (15,0 g, 0,09 mol), kalium-hydroksid (23,6 g, 0,36 mol) og hydroksylaminhydroklorid (9,4 g, 0,14 mol) i 300 ml vann, ble kokt under tilbakesløp i 2 timer. Blandingen ble helt over på is og så surgjort med 1 N saltsyre til pH 1. Det resulterende bunnfall ble frafiltrert og tørket til 13,7 g av et fast stoff.
- MS (m/e) 182 ($M^+ + 1$, 100).

- Forbindelsene i fremstillingene 238-247 ble syntetisert på en måte som er analog til det som er beskrevet i fremstilling 45.

Fremstilling 2392-(3-Oksindan-5-yloksy)-nikotinsyre

MS (m/e) 269 (M^+).

- Fremstilling 240

2-(2-Metyl-benzotiazol-5-yloksy)-nikotinsyre

MS (m/e) 287 ($M^+ + 1$, 100).

Fremstilling 2412-(2-Metyl-benzotiazol-6-yloksy)-nikotinsyre

- MS (m/e) 287 ($M^+ + 1$, 100).

Fremstilling 2422-8-Benzotiazol-6-yloksy)-nikotinsyre

MS (m/e) 272 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 243

5

2-(Benzooksazol-6-yloksy)-nikotinsyre

MS (m/e) 256 (M^+), 211 (100).

Fremstilling 2442-(3-Acetyl-4-klor-fenoksy)-nikotinsyre

MS (m/e) 292/290 (M^+ , 100).

10

Fremstilling 2452-(3-Acetyl-5-klor-fenoksy)-nikotinsyre

MS (m/e) 292/290 (M^+ , 100).

Fremstilling 2462-(3-Metyl-benzo-(d)isoksazol-5-yloksy)-nikotinsyre

15

MS (m/e) 270 ($M^+ + 1$, 100).

Fremstilling 2472-(3-Metyl-benzo-(d)isoksazol-7-yloksy)-nikotinsyre

MS (m/e) 270 ($M^+ + 1$, 100).

Fremstilling 248

20

2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yloksy)-nikotinsyre

MS (m/e) 274 ($M^+ + 1$).

Fremstilling 249(S)-(-)-1-(4-aminometyl-fenyl)-etanol

En rørt løsning av (S)-(-)-4-(1-hydroksy-etyl)-benzonitril (2,2 g, 0,015 mol) i 20 ml

25

tetrahydrofuran, ble ved 0°C dråpevis tilsatt en 1,0 M løsning av litium-aluminiumhydrid i 45 ml tetrahydrofuran (0,045 mol). Blandingen ble kokt under tilbakebølge i 30 minutter, så avkjølt til 0°C, og reaksjonen stoppet ved en dråpevis tilsetning av 5 ml metanol.

Blandingen ble fortynnet med 300 ml kloroform og så vasket med 40 ml vann. Den resulterende suspensjonen ble filtrert gjennom celitt, og det organiske ekstraktet ble utskilt,

30

tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til 2,0 g av et fast stoff. α_D (CHCl_3) - 40,3°.

Fremstilling 250(S)-(-)-4-(1-Hydroksy-etyl)-benzonitril

En rørt løsning av 4-acetylbenzonitril (3,0 g, 0,021 mol) og en løsning av 1,0 M (R)-2-metyl-CBS-oksaborolidin i toluen (1,0 ml, 0,001 mol) i 50 ml tetrahydro-furan, ble ved

35

romtemperatur dråpevis tilsatt en løsning av 0,2 M boran-dimetyl-sulfidkompleks i

- tetrahydrofuran (9,0 ml, 0,017 mol) i løpet av 30 minutter. Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time, avkjølt til 0°C, hvorefter reaksjonen ble stoppet med 10 ml metanol som ble tilsatt dråpevis. Volumet ble halvert, fortynnet med 300 ml dietyleter og vasket med 40 ml pH 4-buffer, 40 ml vann, 40 ml salt-løsning, tørket over magnesiumsulfat og så konsentrert til en olje. Flashkromatografi på silikagel og eluering med en 2:3-blanding av etylacetat og heksan, ga 2,2 g av en klar olje. α_D (CHCl₃) - 40,0°.

Fremstilling 251

(R)-(+)-1-(4-Aminometyl-fenyl)-etanol

- Fremstilt på en analog måte til det som er beskrevet i fremstilling 247, ved å starte med (R)-(+)-4-(1-hydroksy-etyl)-benzonitril som ble fremstilt fra 4-acetyl-benzonitril, ved å bruke 1,0 M (S)-2-metyl-CBS-oksaborolidin i toluen, på samme måte som angitt i fremstilling 248.

Fremstilling 252

trans-2-(Aminometyl-cykloheksyl)-propan-2-ol

- En blanding av trans-(4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheksylmetyl)-karbaminsyrebenzylester (8,3 g, 0,027 mol) og 400 mg av Pearlman's katalysator i 100 ml etylacetat og 25 ml metanol, ble ristet i et Parr-apparat ved et hydrogen-trykk på ca. 3 kg/cm² ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble filtrert gjennom celitt, og filtratet ble konsentrert, noe som ga 5,1 g av et hvitt fast stoff.
- MS (m/e): 171 (M⁺, 100).

Fremstilling 253

trans-(4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheksylmetyl)karbaminsyrebenzylester

- En mekanisk rørt suspensjon av vannfritt cerium(III)klorid (29,8 g, 0,12 mol) i tetrahydrofuran, ble kokt under tilbakesløp i 10 minutter, avkjølt til 0°C og så dråpevis tilsatt en løsning av trans-4-(benzyloksykarbonylamino-metyl)-cykloheksankarboksylsyreetyler (35,8 g, 0,11 mol) i 200 ml tetrahydrofuran, fulgt av en dråpevis tilsetning av en løsning av 3,0 M metylmagnesiumklorid (121 ml, 0,363 mol) i tetrahydrofuran. Blandingen ble rørt ved 0°C i 1 time, reaksjonen ble så stoppet ved dråpevis tilsetning av 2 N eddiksyre. Volumet ble halvert, hvorefter blandingen ble helt over i 800 ml vann og surgjort med 2 N eddiksyre til pH 3, og så ekstrahert med 2 x 800 ml etylacetat. De organiske ekstraktene ble slått sammen, vasket med 100 ml natriumbikarbonat, 100 ml vann, 100 ml saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje. Flashkromatografi på silikagel og eluering med en 2:3-blanding av etylacetat og heksan, ga 8,34 g av et fast stoff.
- MS (m/e) 323 (M⁺+NH₃, 100).

Fremstilling 254trans-4-(Benzyloksykarbonylamino-metyl)cykloheksankarboksylsyre-etylever

En rørt løsning av trans-4-aminometyl-cykloheksankarboksylsyre-etylever (23,8 g, 0,11 mol) og trietylamin (34 ml, 0,24 mol) i 100 ml dioksan, ble ved rom-temperatur tilsatt N-(benzyloksykarbonyloksy)suksinimid (26,7 g, 0,11 mol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 18 timer, helt over i 800 ml vann og ekstrahert med 2 x 800 ml etylacetat. De organiske ekstrakter ble slått sammen, vasket med 100 ml 0,5 N natriumhydroksid, 100 ml 0,5 N saltsyre, 100 ml vann, 100 ml saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til 36,0 g av et fast stoff.

MS (m/e) 337 ($M^+ + NH_3$, 100).

Fremstilling 255(R)-(-)-trans-1-(4-Aminometyl-cykloheksyl)-etanol

En blanding av (R)-(-)-(trans-4-(1-hydroksy-etyl)-cykloheksylmetyl)-karbaminsyre-benzylester (870 mg, 2,89 mmol) og 100 mg Pearlman's katalysator i 100 ml etylacetat og 25 ml metanol, ble ristet i et Parr-apparat ved et hydrogen-trykk på ca. 3 kg/cm² ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble filtrert gjennom celitt, og filtratet konsentrert til 484 mg av en olje. α_D (CHCl₃) - 1,6°.

Fremstilling 256(R)-(-)-(trans-4-(1-Hydroksy-etyl)-cykloheksylmetyl)-karbaminsyre-benzylester

En rørt løsning av (trans-4-acetyl-cykloheksylmetyl)-karbaminsyre-benzyl-ester (1,0 g, 3,46 mmol) og (S)-2-metyl-CBS-oksaborolidinmonohydrat (102 mg, 0,34 mmol) i 15 ml tetrahydrofuran, ble ved 0°C dråpevis tilsatt en 2,0 M løsning av boran-dimetylsulfid-kompleks (1,4 ml, 2,77 mmol) i tetrahydrofuran i løpet av 20 minutter. Blandingen ble rørt ved 0°C i 30 minutter, reaksjonen stoppet ved til-setning av 10 ml metanol, hvorefter blandingens volum ble redusert til halvparten, og den resterende delen ble helt over i 200 ml vann og ekstrahert med 2 x 200 ml etylacetat. De organiske ekstrakter ble slått sammen, vasket med 40 ml pH 4-buffer, 40 ml vann, 40 ml saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje. Flashkromatografi på silikagel og eluering med en 1:1-blanding av etylacetat og heksaner, ga 870 mg av et fast stoff. α_D (CHCl₃) - 0,8°.

Fremstilling 257(trans-4-Acetyl-cykloheksylmetyl)-karbaminsyre-benzylester

En rørt løsning av (trans-4-(metoksy-metyl-karbamoyl)-cykloheksylmetyl)-karbaminsyre-benzylester (5,8 g, 0,017 mol) i 100 ml tetrahydrofuran, ble ved 0°C dråpevis tilsatt en

løsning av 3,0 M metylmagnesiumklorid i tetrahydrofuran (13 ml, 0,038 mol). Blandingen ble rørt ved 0°C i 1 time, reaksjonen stoppet ved dråpevis tilsetning av 2 N eddiksyre, hvorefter blandingen ble helt over i 300 ml vann og ekstrahert med 2 x 300 ml etylacetat. De organiske ekstraktene ble slått sammen, vasket med 80 ml 0,5 N saltsyre, 80 ml vann, 5 80 ml saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje. Flash-kromatografi på silikagel og eluering med en 2:3-blanding av etylacetat og heksaner, ga 2,0 g av et fast stoff. MS (m/e) 307 ($M^+ + NH_3$, 100).

Fremstilling 258

(trans-4-(Metoksy-metyl-karbamoyl)-cykloheksylmetyl)karbaminsyre-benzylester

10 En rørt løsning av trans-4-(benzyloksykarbonylamino-metyl)-cykloheksan-karboksylsyre (16,7 g, 0,057 mol), N,O-dimetylhydroksylamin-hydroklorid (6,2 g, 0,063 mol), trietylamin (9 ml, 0,063 mol) og 1-hydroksy-benzotriazolhydrat (8,5 g, 0,063 mol) i 200 ml dimetylformamid, ble ved romtemperatur tilsatt 1-(3-(dimetyl-amino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (13,1 g, 0,068 mol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 72 15 timer, helt over i 800 ml vann og ekstrahert med 2 x 800 ml etylacetat. De organiske ekstrakter ble slått sammen, vasket med 80 ml 1 N natriumhydroksid, 80 ml 1 N saltsyre, 80 ml vann, 80 ml saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje. Flashkromatografi på silikagel og eluering med en 3:2-blanding av etylacetat og heksaner, ga 5,8 g olje. MS (M/e): 352 ($M^+ + NH_3$, 100).

20 Fremstilling 259

trans-4-(Benzyloksykarbonylamino-metyl)-cykloheksan-karboksylsyre

En rørt løsning av trans-4-(aminometyl)-cykloheksan-karboksylsyre (10,0 g, 0,063 mol) og kaliumkarbonat (30,5 g, 0,22 mol) i 200 ml dioksan og 200 ml vann, ble ved romtemperatur tilsatt benzyklorformat (11 ml, 0,08 mol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 18 timer, helt over i 800 ml vann og vasket med 800 ml dietyleter. Det 25 vandige ekstraktet ble surgjort, og det resulterende bunnfallet ble frafiltrert og tørket til 16,7 g av et hvitt fast stoff. MS (M/e): 309 ($M^+ + NH_3$, 100).

Massespektra ble bestemt ved GC-MS, AMPI, APCI eller termospray-metoden.

30 Alle ^1H NMR-data ble oppnådd på 400 MHz-industrumenter.

EKSEMPEL 12-(4-Fluor-fenoksy)-N-tiofen-2-ylmetyl-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,29 mmol) og NMM (0,137 g, 1,35 mmol) i 15 ml tørr metylenklorid, ble ved -10°C tilsatt isobutyl-klorformat (0,164 g, 1,35 mmol). Etter 30 minutter ved -10°C, ble det tilsatt 2-aminometyltiofen (0,152 g, 1,35 mmol), og blandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur over natten. Den ble så helt over i vann og ekstrahert med etyl-acetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 1 N natriumhydroksid og vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en klar olje som ble rensert ved kromatografi på silikagel ved eluering med 30% etylacetat i heksaner, og dette ga et fast stoff. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,326 g hvite krystaller.

Smp. 89-91°C; MS (m/e) 329 ($M^+ + 1$).

Forbindelsene i eksemplene 2-9 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten som angitt i eksempel 1, ved å anvende et passende amin istedenfor 2-aminometyl-tiofen. Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 22-(4-Fluor-fenoksy)-N-furan-2-ylmetyl-nikotinamid

Smp. 71-73°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{13}N_2O_3F$: C, 65,38; H, 4,20; N, 6,97.

Funnet: C, 65,53; H, 4,34; N, 9,31.

EKSEMPEL 3(R)-(-)-2-(4-Fluor-fenoksy)-N-[1-(4-metoksy-fenyl)-etyl]-nikotinamid

Smp. 101-103°C; analyse beregne for $C_{12}H_{19}N_2O_3F$: C, 68,84; H, 5,23; N, 7,65.

Funnet: C, 68,46; H, 5,20; N, 7,62.

EKSEMPEL 4(S)-(+)-2-(4-Fluor-fenoksy)-N-[1-(4-metoksy-fenyl)-etyl]-nikotinamid

Smp. 97-99°C; analyse beregne for $C_{21}H_{19}N_2O_3F$: C, 68,84; H, 5,23; N, 7,65.

Funnet: C, 68,84; H, 5,17; N, 7,71. $\alpha_D = +54,2^\circ$ (C = 0,2, kloroform).

EKSEMPEL 5N-(2-Klor-6-fluor-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 115-118°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{13}N_2O_2F_2Cl$: C, 60,89; H, 3,50; N, 7,74.

Funnet: C, 60,63; H, 3,45; N, 7,38.

EKSEMPEL 6(S)-(-)-2-(4-Fluor-fenoksy)-N-(1-tiofen-2-yl-etyl)-nikotinamid

Smp. 59-61°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{15}N_2SO_2F$: C, 63,14; H, 4,42; N, 8,18.

Funnet: C, 63,21; H, 4,34; N, 8,16. $\alpha_D = -26,5^\circ$ (C = 0,3, kloroform).

5

EKSEMPEL 7(R)-(+)-2-(4-Fluor-fenoksy)-N-(1-tiofen-2-yl-etyl)-nikotinamid

Smp. 60-62°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{15}N_2SO_2F$: C, 63,14; H, 4,42; N, 8,18.

Funnet: C, 62,75; H, 4,27; N, 8,06. $\alpha_D = +26,2^\circ$ (C = 0,4, kloroform).

EKSEMPEL 8

10

N-[1-(5-Klor-tiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 87-89°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{14}N_2SO_2ClF$: C, 57,37; H, 3,74; N, 7,43.

Funnet: C, 57,51; H, 3,68; N, 7,48.

EKSEMPEL 9N-(2-Klor-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

15

Smp. 118-120°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{14}N_2O_2ClF$: C, 63,96; H, 3,95; N, 7,85.

Funnet: C, 63,54; H, 3,96; N, 7,72.

EKSEMPEL 10N-(2-Klor-benzyl)-2-(2,4-difluor-fenoksy)-nikotinamid

20

En rørt løsning av 2-(2,4-difluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,19 mmol) og NMM (0,133 g, 1,31 mmol) i 15 ml tørr metylenklorid, ble ved -10°C tilsatt isobutylklorformat (0,202 g, 1,31 mmol). Etter 20 minutter ved -10°C, ble det tilsatt 2-klorbenzylamin (0,202 g, 1,43 mmol), og blandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur over natten. Den ble så helt over i vann og ekstrahert med etyl-acetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og salt-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en klar olje som ble rensert ved kromatografi på silikagel ved eluering med 30% etylacetat i heksan, noe som ga et fast stoff. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,295 g av et fast stoff.

25

Smp. 122-124°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{13}N_2O_2F_2Cl$: C, 60,89; H, 3,50; N, 7,47.

Funnet: C, 60,77; H, 3,44; N, 7,38.

30

EKSEMPEL 11N-(2-Klor-benzyl)-2-(3-fluor-fenoksy)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-fluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,29 mmol) og NMM (0,144 g, 1,41 mmol) i 15 ml tørr metylenklorid, ble ved -10°C tilsatt isobutyl-klorformat (0,193 g, 1,41 mmol). Etter 20 minutter ved -10°C, ble det tilsatt 2-klorbenzylamin (0,219 g, 1,55

mmol), og blandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur over natten. Den ble så helt over i vann og ekstrahert med etyl-acetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og salt-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et fast stoff som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 30% etylacetat i heksan, noe som ga et hvitt fast stoff. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,328 g av et fast stoff.

Smp. 115-117°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{14}N_2O_2ClF$: C, 63,96; H, 3,95; N, 7,85.

Funnet: C, 64,04; H, 3,92; N, 7,85.

EKSEMPEL 12

10 N-(2-Klor-benzyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,39 mmol), o-klorbenzyl-amin (0,216 g, 1,53 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,207 g, 1,53 mmol) i 15 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt (3-(dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,319 g, 1,67 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med 200 ml etylacetat og deretter vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 5% metanol i metylenklorid. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,275 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 123-125; analyse beregnet for $C_{18}H_{14}N_3O_2Cl$: C, 63,63; H, 4,15; N, 12,37.

20 Funnet: C, 63,19; H, 3,85; N, 11,67.

Forbindelsene i eksemplene 13-44 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 12, ved å anvende et passende amin istedenfor o-klorbenzylamin. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 13

25 N-(4-Metyl-benzyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 91-93°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{17}N_3O_2$: C, 71,46; H, 5,37; N, 13,16.

Funnet: C, 71,51; H, 5,40; N, 13,26.

EKSEMPEL 14

30 N-[1-(5-Klor-tiofen-2-yl)-etyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 74-76°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{14}N_3SO_2Cl$: C, 56,75; H, 3,92; N, 11,68.

Funnet: C, 56,54; H, 4,06; N, 11,80.

EKSEMPEL 15N-Furan-2-ylmetyl-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 84-86°C; analyse beregnet for $C_{16}H_{13}N_3O_3$: C, 65,08; H, 4,44; N, 14,23.

Funnet: C, 65,04; H, 4,50; N, 14,55.

5

EKSEMPEL 16N-85-Klor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 110-112°C; analyse beregnet for $C_{16}H_{12}N_3SO_2Cl$: C, 55,57; H, 3,50; N, 12,15.

Funnet: C, 55,23; H, 3,57; N, 12,45.

EKSEMPEL 17

10

N-[1-(5-Metyl-tiofen-2-yl)-etyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 162-164°C; MS (m/e) 340 ($M^+ + 1$).

EKSEMPEL 18N-(5-Metyl-tiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 111-113°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{15}N_3SO_2$: C, 62,75; H, 4,65; N, 12,91.

15

Funnet: C, 62,77; H, 4,67; N, 12,50.

EKSEMPEL 19N-(5-Metyl-2-furan-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 65-67°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{15}N_3O_3$: C, 66,01; H, 4,89; N, 13,58.

Funnet: C, 65,77; H, 4,90; N, 13,28.

20

EKSEMPEL 20N-(3-Metyl-tiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 89-91°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{15}N_3SO_2$: C, 62,75; H, 4,65; N, 12,91.

Funnet: C, 62,71; H, 4,64; N, 12,80.

EKSEMPEL 21

25

N-(4-Klor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 118-120°C; analyse beregnet for $C_{16}H_{12}N_3SO_2Cl$: C, 55,57; H, 3,50; N, 12,15.

Funnet: C, 55,50; H, 3,89; N, 11,37.

EKSEMPEL 22N-Benzo[b]tiofen-2-ylmetyl-2-(2-pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

30

Smp. 93-95°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{15}N_3SO_2$: C, 66,47; H, 4,18; N, 11,63.

Funnet: C, 66,00; H, 4,19; N, 11,66.

EKSEMPEL 23N-(5-Klor-furan-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 80-82°C; analyse beregnet for $C_{16}H_{12}N_3O_3Cl$: C, 58,28; H, 3,67; N, 12,74.

Funnet: C, 58,52; H, 3,73; N, 12,80.

5

EKSEMPEL 242-(Pyridin-3-yloksy)-N-tiazol-2-ylmetyl-nikotinamid

Smp. 94-96°C; MS (m/e) 313 ($M^+ + 1$).

EKSEMPEL 252-(Pyridin-3-yloksy)-N-[4-(2,2,2-trifluor-etoksy)-benzyl]-nikotinamid

10 Smp. 98-100°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{16}N_3O_3F_3$: C, 59,55; H, 4,00; N, 10,42.

Funnet: C, 59,74; H, 3,92; N, 10,53.

EKSEMPEL 26N-(2-Fluor-benzyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 90-92°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{14}N_3O_2F$: C, 66,87; H, 4,36; N, 13,00.

15 Funnet: C, 67,08; H, 4,23; N, 13,07.

EKSEMPEL 27N-(4-Difluormetoksy-benzyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 91-93°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{15}N_3O_3F_2$: C, 61,46; H, 4,07; N, 11,32.

Funnet: 61,47; H, 3,84; N, 11,24.

20

EKSEMPEL 28N-(4-Fluor-enzyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 129-131°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{14}N_3O_2F$: C, 66,87; H, 4,36; N, 13,00.

Funnet: C, 66,63; H, 4,42; N, 13,04.

EKSEMPEL 29

25

N-(4-Metoksy-benzyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 62,64°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{17}N_3O_3$: C, 68,05; H, 5,11; N, 12,53.

Funnet: C, 68,20; H, 4,96; N, 12,58.

EKSEMPEL 302-(Pyridin-3-yloksy)-N-(5-trifluormetyl-tiofen-2-ylmetyl)-nikotinamid

30 Smp. 122-124°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{12}N_3O_2SF_3$: C, 53,82; H, 3,19; N, 11,08.

Funnet: C, 54,44; H, 3,22; N, 11,10.

EKSEMPEL 31N-(2-Klor-benzyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 174-176°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{14}N_3O_2Cl \cdot HCl$: C, 57,46; H, 4,02; N, 11,17.

Funnet: C, 57,16; H, 4,11; N, 11,09.

5

EKSEMPEL 32N-(5-Fluor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 99-101°C; analyse beregnet for $C_{16}H_{12}N_3O_2SF$: C, 58,35; H, 3,67; N, 12,76.

Funnet: C, 58,35; H, 3,55; N, 12,71.

EKSEMPEL 3310 N-(2-Okos-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 109-111°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{16}N_4O_3$: C, 66,66; H, 4,47; N, 15,55.

Funnet: C, 65,92; H, 4,56; N, 14,84.

EKSEMPEL 34N-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroksy-benzyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

15 Smp. 42-44°C; analyse beregnet for $C_{26}H_{31}N_3O_3$: C, 72,03; H, 7,21; N, 9,69.

Funnet: C, 71,19; H, 7,22; N, 9,79.

EKSEMPEL 35N-[5-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 110-112°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{19}N_3SO_3$: C, 61,77; H, 5,18; N, 11,37.

20 Funnet: C, 61,63; H, 5,40; N, 10,60.

EKSEMPEL 36N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 79-81°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{21}N_3O_3$: C, 69,41; H, 5,82; N, 11,56.

Funnet: C, 69,19; H, 5,85; N, 11,58.

25

EKSEMPEL 374-([2-(Pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)benzoinsyre-metylester

Smp. 125-127°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{17}N_3O_4$: C, 66,11; H, 4,72; N, 11,56.

Funnet: C, 65,83; H, 4,52; N, 11,39.

EKSEMPEL 3830 N-[3-Klor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 139-141°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{20}N_3O_3Cl$: C, 63,40; H, 5,07; N, 10,56.

Funnet: C, 63,24; H, 4,85; N, 10,21.

EKSEMPEL 39

N-[2-Klor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(pyridin3-yloksy)-nikotinamid

MS (m/e) 400/398 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 1,54 (s, 6H), 4,73 (d, 2H), 7,16-7,56 (m, 6H), 8,16 (d, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,49 (dd, 2H), 8,61 (d, 1H)

5

EKSEMPEL 40

2-(Pyridin-3-yloksy)-N-[4-(2,2,2-trifluor-1-hydroksy-etyl)-benzyl]-nikotinamid

MS (m/e) 404 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 4,70 (dd, 2H), 4,98 (dd, 1H), 7,16-7,56 (m, 7H), 8,00 (m, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,28 (d, 1H), 8,43 (m, 1H), 8,60 (dd, 1H).

EKSEMPEL 41

10 N-(4-Hydroksy-kroman-7-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 134-136°C; analyse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 66,83; H, 5,07; N, 11,13.

Funnet: C, 66,50; H, 4,90; N, 11,60.

EKSEMPEL 42

N-[4-(1-Hydroksy-cyklobutyl)-benzyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

15 Smp. 116-118°C; analyse beregnet for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 70,83; H, 5,64; N, 11,19.

Funnet: C, 70,41; H, 5,67; N, 10,97.

EKSEMPEL 43

N-[4-(1-Hydroksy-prop-2-ynyl)-benzyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

MS (m/e) 360/344 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 4,69 (d, 2H), 5,19 (m, 1H),

20 7,15-7,53 (m, 8H), 7,99 (m, 1H), 8,18 (dd, 1H), 8,35 (dd, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,63 (dd, 1H).

EKSEMPEL 44

N-[3-Klor-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridin3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 74-76°C; analyse beregnet for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}$: C, 56,50; H, 4,49; N, 10,40.

Funnet: C, 56,79; H, 4,68; N, 9,64.

25

EKSEMPEL 45

2-(Pyridin-3-yloksy)-N-(1-tiofen-2-yl-etyl)-nikotinamid

En rørt suspensjon av 2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,39 mmol) og NMM

(0,155 g, 1,53 mmol) i 15 ml tørr metylenklorid, ble ved -10°C tilsatt iso-butyلكlorformat

(0,208 g, 1,53 mmol). Etter 20 minutter ved -10°C, ble det tilsatt 1-tiofen-2-yl-etylamin

30 (0,195 g, 1,53 mmol), og blandingen ble hensatt for opp-varming til romtemperatur over

natten. Den ble så fortynnet med 200 ml etyl-acetat, vasket med 1 N natriumhydroksid og

vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved

kromatografi på silikagel og eluert med 5% metanol i metylenklorid til et fast stoff.

OmkrySTALLISERING fra etyl-acetat/heksan, ga 0,191 g av et hvitt fas tstoff.

Smp. 90-92°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{15}N_3O_2S$: C, 62,75; H, 4,65; N, 12,91.

Funnet: C, 62,51; H, 4,69; N, 13,10.

- Forbindelsene i eksemplene 46-47 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 45, ved å anvende et passende amin istedenfor 1-tiofen-2-yl-etylamin. Varigheten på reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 46

(S)-(+)-2-(Pyridin-3-yloksy)-N-(1-tiofen-2-yl-etyl)-nikotinamid

- 10 Smp. 196-198°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$: C, 56,43; H, 4,46; N, 11,61.

Funnet: C, 59,48; H, 5,49; N, 10,04. $\alpha_D = +28,3^\circ$ (C = 0,2, metanol).

EKSEMPEL 47

(R)-(-)-2-(Pyridin-3-yloksy)-N-(1-tiofen-2-yl-etyl)-nikotinamid

- 15 Smp. 197-199°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$: C, 56,43; H, 4,46; N, 11,61.

Funnet: C, 57,55; H, 5,12; N, 10,62. $\alpha_D = +17,9^\circ$ (C = 0,1, metanol).

EKSEMPEL 48

2-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-(4-metyl-benzyl)-nikotinamid

- 20 En rørt løsning av 2-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre (0,180 g, 0,78 mmol), 4-metylbenzylamin (0,104 g, 0,86 mmol) og 1-hydroksybenzotriazolhydrat (0,116 g, 0,86 mmol) i 5 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-(dimetyl-amino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-klorid-hydroklorid (0,165 g, 0,86 mmol), og blandingen ble rørt i 18 timer. Den ble så helt over i 100 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensert ved kromatografi på silikagel og eluert med 5% metanol i metylenklorid. Omkrystallisering fra etyl-acetat/heksan, ga 0,211 g lyst rosa krystaller.

Smp. 119-121°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{16}N_3O_2Cl$: C, 64,50; H, 4,56; N, 11,88.

Funnet: C, 64,44; H, 4,47; N, 11,94.

30

Forbindelsene i eksemplene 49-60 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 48, ved å anvende et passende amin istedenfor 4-metylbenzylamin. Varigheten på reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 492-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-[1-(5-klor-tiofen-2-yl)-etyl]-nikotinamid

Smp. 110-112°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{14}N_3O_2SCl_2$: C, 51,66; H, 3,57; N, 10,63.

Funnet: C, 51,49; H, 3,51; N, 10,41.

5

EKSEMPEL 502-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-N-[1-(5-metyl-tiofen-2-yl)-etyl]-nikotinamid

Smp. 75-77°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{16}N_3O_2SCl$: C, 57,83; H, 4,31; N, 11,24.

Funnet: C, 57,88; H, 4,42; N, 11,42.

EKSEMPEL 51

10

2-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-(5-klor-tiofen-2-ylmetyl)-nikotinamid

Smp. 125-127°C; analyse for $C_{16}H_{11}N_3O_2SCl_2$: C, 50,54; H, 2,92; N, 11,05.

Funnet. C, 50,42; H, 2,99; N, 11,07.

EKSEMPEL 522-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-(5-metyl-tiofen-2-ylmetyl)-nikotinamid

15

Smp. 81-83°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{14}N_3O_2SCl$: C, 56,75; H, 3,92; N, 11,68.

Funnet: C, 56,94; H, 4,07; N, 11,19.

EKSEMPEL 532-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-(5-metyl-furan-2-ylmetyl)-nikotinamid

Smp. 103-105°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{14}N_3O_3Cl$: C, 59,40; H, 4,10; N, 12,22.

20

Funnet: C, 59,50; H, 4,15; N, 12,08.

EKSEMPEL 542-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-(3-metyl-tiofen-2-ylmetyl)-nikotinamid

Smp. 115-117°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{14}N_3SO_2Cl$: C, 56,75; H, 3,92; N, 11,68.

Funnet: C, 56,75; H, 4,02; N, 11,37.

25

EKSEMPEL 552-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-(4-klor-tiofen-2-ylmetyl)-nikotinamid

Smp. 94-95°C; MS (m/e) 380/382 ($M^+ + 1$).

EKSEMPEL 56N-Benzo[b]tiofen-2-ylmetyl-2-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

30

Smp. 160-162°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{14}N_3SO_2Cl$: C, 60,68; H, 3,56; N, 10,62.

Funnet: C, 60,90; H, 3,67; N, 10,49.

EKSEMPEL 57N-(5-Klor-furan-2-ylmetyl)-2-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 111-113°C; analyse beregnet for $C_{16}H_{11}N_3O_3Cl_2$: C, 52,77; H, 3,04; N, 11,54.

Funnet: C, 53,04; H, 3,16; N, 11,21.

5

EKSEMPEL 582-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-cykloheksylmetyl-nikotinamid

Smp. 95-97°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{20}N_3O_2Cl$: C, 62,52; H, 5,83; N, 12,15.

Funnet: C, 62,51; H, 5,80; N, 12,10.

EKSEMPEL 5910 2-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)benzyl]-nikotinamid

Smp. 78-80°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{20}N_3O_3Cl$: C, 63,40; H, 5,07; N, 10,56.

Funnet: C, 63,24; H, 5,00; N, 10,33.

EKSEMPEL 60N-[3-Klor-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-

15

(5-klor-pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 72-74°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{17}N_3O_3SCl_2$: C, 52,66; H, 3,91; N, 9,59.

Funnet: C, 50,27; H, 4,10; N, 9,01.

EKSEMPEL 61N-(5-Klor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

20 En rørt løsning av 2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,200 g, 1,02 mmol), C-(5-klor-tiofen-2-yl)-metylamin (0,151 g, 1,02 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,138 g, 1,02 mmol) i 3 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetyl-amino)-propyl)-3-etyl-karbodiimid-hydroklorid (0,212 g, 1,11 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så helt over i 100 ml vann og ekstrahert med etyl-acetat. De samlede organiske
25 ekstrakter med vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensert ved kromatografi på silikagel ved eluering med 30% etylacetat i heksan. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,216 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 91-93°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{12}N_2O_2SFCl$: C, 56,28; H, 3,33; N, 7,72.

30 Funnet: C, 56,34; H, 3,36; N, 7,41.

Forbindelsene i eksemplene 62-91 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 61, ved å anvende et passende amin istedenfor C-(5-klor-tiofen-2-yl)-metylamin. Varigheten på reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 62N-(4-Klor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 99-101°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{12}N_2O_2FCl$: C, 56,28; H, 3,33; N, 7,72.

Funnet: C, 56,40; H, 3,38; N, 7,60.

5

EKSEMPEL 63N-(5-Klor-furan-2-ylmetyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 116-118°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{12}N_2O_3FCl$: C, 58,89; H, 3,49; N, 8,08.

Funnet: C, 59,07; H, 3,53; N, 7,97.

EKSEMPEL 64

10

N-(2,3-Difluor-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 71-73°C; analyse beregnet for $C_{15}H_{13}N_2O_2F_3$: C, 63,69; H, 3,66; N, 7,82.

Funnet: C, 63,60; H, 3,64; N, 7,70.

EKSEMPEL 65N-Benzo[b]tiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

15

Smp. 109-111°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{15}N_2O_2SF$: C, 66,65; H, 4,00; N, 7,40.

Funnet: C, 66,52; H, 4,02; N, 7,24.

EKSEMPEL 66N-(3,5-Difluor-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 116-118°C; analyse beregnet for $C_{15}H_{13}N_2O_2F_3$: C, 63,69; H, 3,66; N, 7,82.

20

Funnet: C, 66,57; H, 4,24; N, 7,73.

EKSEMPEL 672-(4-Fluor-fenoksy)-N-(2,4,6-trifluor-benzyl)-nikotinamid

Smp. 128-130°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{12}N_2O_2F_4$: C, 60,64; H, 3,21; N, 7,44.

Funnet: C, 60,83; H, 3,15; N, 7,25.

25

EKSEMPEL 68N-(3,4-Diklor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 132-134°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{11}N_2SO_2Cl_2F$: C, 51,40; H, 2,79; N, 7,05.

Funnet: C, 51,36; H, 2,86; N, 7,05.

EKSEMPEL 69

30

N-(3-Klor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 134-136°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{12}N_2O_2ClF$: C, 56,28; H, 3,33; N, 7,72.

Funnet: 56,17; H, 3,30; N, 7,70.

EKSEMPEL 70N-(2-Klor-benzyl)-2-(4-fluor-benzylloksy)-nikotinamid

Smp. 64-66°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{16}N_2O_2ClF$: C, 64,78; H, 4,35; N, 7,55.

Funnet: C, 64,88; H, 4,36; N, 7,48.

5

EKSEMPEL 712-(4-Fluor-fenoksy)-N-(1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid

Smp. 128-130°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{16}N_3O_2F$: C, 69,80; H, 4,46; N, 11,63.

Funnet: C, 69,46; H, 4,29; N, 11,55.

EKSEMPEL 72

10

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-(4-nitro-benzyl)-nikotinamid

Smp. 155-157°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{14}N_3O_4F$: ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,80 (d, J=6,02 Hz, 2H), 7,21 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 8,20 (m, 3H), 8,35 (s, bred, 1H), 8,65 (m, 1H).

EKSEMPEL 73

15

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid

Smp. 180-182°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{16}N_3O_3F$: C, 66,84; H, 4,27; N, 11,13.

Funnet: C, 66,31; H, 4,31; N, 10,76.

EKSEMPEL 742-(4-Fluor-fenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-benzooksazol-6-yl)-nikotinamid

20

Smp. 289-291°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{12}N_3O_4F$: C, 62,47; H, 3,31; N, 11,50.

Funnet: C, 61,83; H, 3,08; N, 11,56.

EKSEMPEL 75

5-([2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)-
1H-indol-2-karboksylsyre-etyl ester

25

Smp. 185-187°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{20}N_3O_4F$: C, 66,51; H, 4,65; N, 9,98.

Funnet: C, 66,61; H, 4,66; N, 9,55.

EKSEMPEL 76N-(3,5-Di-tert-butyl-4-hydroksy-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 45-47°C; analyse beregnet for $C_{27}H_{31}N_3O_3F$: C, 71,98; H, 6,93; N, 6,22.

30

Funnet: C, 72,05; H, 7,08; N, 6,28.

EKSEMPEL 772-(4-Fluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 106-108°C; analyse beregnet for $C_{22}H_{21}N_2O_3F$: C, 69,46; H, 5,56; N, 7,36.

Funnet: C, 69,39; H, 5,48; N, 7,16.

EKSEMPEL 782-(4-Fluor-fenoksy)-N-(4-hydroksy-3,5-dimetyl-benzyl)-nikotinamid

Smp. 142-144°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{19}N_2O_3F$: C, 68,84; H, 5,23; N, 7,65.

Funnet: C, 68,42; H, 5,23; N, 7,61.

5

EKSEMPEL 792-(4-Fluor-fenoksy)-N-[5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-furan-2-ylmetyl]-nikotinamid

Smp. 88-90°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{19}N_2O_4F$: C, 64,86; H, 5,17; N, 7,56.

Funnet: C, 64,50; H, 4,99; N, 7,69.

EKSEMPEL 80

10

N-[5-(1-Etyl-1-hydroksy-propyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid

Smp. 95-97°C; analyse beregnet for $C_{22}H_{23}N_2O_3SF$: C, 63,75; H, 5,59; N, 6,76.

Funnet: C, 63,42; H, 5,27; N, 7,07.

EKSEMPEL 81N-[4-Klor-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-tiofen-2-ylmetyl]2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

15

Smp. 115-117°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{18}N_2O_3SClF$: C, 57,08; H, 4,31; N, 6,66.

Funnet: C, 57,03; H, 4,10; N, 6,75.

EKSEMPEL 82N-[1-(4-Brom-fenyl)-etyl]-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

20

Smp. 120-122°C; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,60 (3H, d, $J=6,85$ Hz), 5,25 (1H, m), 7,1-7,5 (9H, m), 8,10 (1H, bs), 8,20 (1H, m), 8,60 (1H, m).

EKSEMPEL 832-(4-Fluor-fenoksy)-N-[4-(1-metoksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

Analyse beregnet for $C_{23}H_{23}N_2O_3F$; MS (m/e) 395 (M^++1); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,50 (6H, s), 3,05 (3H, s), 4,72 (2H, d, $J=5,81$ Hz), 7,1-7,4 (9H, m), 8,2 (9H, m), 8,65 (1H, m).

25

EKSEMPEL 84N-[3-Klor-5-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 85-87°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{18}N_2O_3SClF$: C, 57,08; H, 4,31; N, 6,66.

Funnet: C, 57,30; H, 4,36; N, 6,46.

EKSEMPEL 85

30

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-cyklobutyl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 95-97°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{21}N_2O_3F$: C, 70,40; H, 5,39; N, 7,14.

Funnet: C, 70,28; H, 5,45; N, 7,03.

EKSEMPEL 86N-[2-Klor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 102-104°C; analyse beregnet for $C_{22}H_{20}N_2O_3FCl$: C, 63,69; H, 4,86; N, 6,75.

Funnet: C, 63,69; H, 4,99; N, 6,72.

5

EKSEMPEL 87N-(4-Azetidin-1-yl-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 128-129°C; analyse beregnet for $C_{22}H_{20}N_3O_2F$: C, 70,01; H, 5,34; N, 11,13.

Funnet: C, 69,64; H, 5,27; N, 11,13.

EKSEMPEL 88

10

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-[4-(3-hydroksy-azetidin-1-yl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 157-159°C; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 2,08 (1H, d, $J=7$ Hz), 3,62-3,65 (2H, m), 4,09-4,16 (2H, m), 4,59 (2H, d, $J=5$ Hz), 4,70-4,75 (1H, m), 6,42 (2H, d, $J=8$ Hz), 7,07-7,24 (7H, m), 8,03 (1H, br s), 8,16-8,18 (1H, m), 8,61-8,64 (1H, m); MS (m/e) 394 (M^++1).

EKSEMPEL 89

15

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-(4-pyrrolidin-1-yl-benzyl)-nikotinamid

Smp. 127-128°C; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,93-2,03 (4H, m), 3,21-3,30 (4H, m), 4,59 (2H, d, $J=5$ Hz), 6,43-6,60 (2H, m), 7,06-7,24 (7H, m), 8,00 (1H, br s), 8,16-8,18 (1H, m), 8,62-8,64 (1H, m); MS (m/e) 392 (M^++1).

EKSEMPEL 90

20

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-(4-piperidin-1-yl-benzyl)-nikotinamid

Smp. 118-119°C; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,51-1,74 (6H, m), 3,09-3,15 (4H, m), 4,61 (2H, d, $J=5$ Hz), 6,82-6,90 (2H, m), 7,05-7,24 (7H, m), 8,04 (1H, br s), 8,17-8,18 (1H, m), 8,62-8,64 (1H, m); MS (m/e) 406 (M^++1).

EKSEMPEL 91

25

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-(4-morfolin-4-yl-benzyl)-nikotinamid

Smp. 163-165°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{22}N_3O_3F$: C, 67,80; H, 5,44; N, 10,31.

Funnet: C, 67,42; H, 5,38; N, 10,37.

EKSEMPEL 922-(4-Fluor-fenoksy)-N-[4-(4-okso-piperidin-1-yl)-benzyl]-nikotinamid

30

Råproduktet ble ytterligere behandlet ved koking under tilbakesløp i en blanding av 2 deler vandig 1 N saltsyreløsning og 5 deler tetrahydrofuran i 2 dager, for å få en hydrolyse av ketalet, hvorefter opparbeiding ble utført ved å dele blandingen mellom etylacetat og en mett vandig natriumhydrogenkarbonat-løsning, tørking av det organiske lag over magnesiumsulfat og deretter utføre en fordampning.

Smp. 138-139°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{22}N_3O_3F$: C, 68,72; H, 5,29; N, 10,02.

Funnet: C, 68,60; H, 5,22; N, 10,01.

EKSEMPEL 93

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-{4-[(2-hydroksy-2-metyl-propyl)-metyl-
amino]-benzyl}-nikotinamid

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,04 (6H, s), 2,98 (3H, s), 3,32 (2H, s), 4,01 (2H, d, $J=6$ Hz), 7,01-7,11 (2H, m), 7,06-7,25 (7H, m), 8,07-8,16 (2H, m), 8,85 (1 H, t, $J=6$ Hz); MS (m/e) 424 (M^++1).

EKSEMPEL 94

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-[4-(2-metyl-[1,3]dioksolan-2-yl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 78-80°C; MS (m/e) 408 (M^+).

EKSEMPEL 95

N-(1,4-Dioksa-spiro[4.5]dek-8-ylmetyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 88-90°C; MS (m/e) 487 (M^++1).

EKSEMPEL 96

N-(4,5-Diklor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 127-129°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{11}N_2O_2FSCl_2$: C, 51,40; H, 2,79; N, 7,05.

Funnet: C, 51,65; H, 3,01; N, 6,93.

EKSEMPEL 97

N-(3,5-Diklor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 132-134°C; MS (m/e) 397 (M^+).

EKSEMPEL 98

2-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-cyklopropylmetyl-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre (0,200 g, 0,88 mmol),

aminometylcyklopropan-hydroklorid (0,094 g, 0,88 mmol), trietylamin (0,089 g, 0,88

mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,119 g, 0,88 mmol) i 3ml tørr dimetyl-

formamid, ble tilsatt 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,164 g,

0,96 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så helt over i 100 ml vann og

ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH,

vann og saltløsning, tørket over magnesium-sulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensert ved kromatografi på silikagel og eluert med 2,5% metanol i metylenklorid.

OmkrySTALLISERING fra etylacetat/-heksan, ga 0,163 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 105-107°C; analyse beregnet for $C_{15}H_{14}N_3O_2Cl$: C, 59,31; H, 4,65; N, 13,83.

Funnet: C, 59,41; H, 4,68; N, 13,44.

EKSEMPEL 992-(3-Cyano-4-fluor-fenoksy)-N-[2-fluor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-cyano-4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre og 2-(4-aminometyl-3-fluor-fenyl)-propan-2-ol ved hjelp av fremgangsmåter som er analoge til de som ble brukt i eksempel

5 318. Smp. 157-159°C; MS (m/e) 422 (M^+ +1).

EKSEMPEL 1002-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre-benzylester

En 15 ml kolbe til tilsatt 2-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre (0,056 g, 0,22 mmol), benzylalkohol (0,052 g, 0,44 mmol), 4-DMAP (ca. 3 mg), 1-(3-dimetyl-aminopropyl)-3-etyl-karbodiimid-hydroklorid (0,048 g, 0,25 mmol), 4 ml dietyler og 1 ml pyridin, og
10 blandingen ble rørt ved romtemperatur. Etter 1 time, ble den konsentrert under redusert trykk og renses ved kolonnekromatografi på silikagel og eluert med 9/1 etylacetat/heksan, og dette ga 0,060 g av tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{13}ClN_2O_3$; M.S. m/z [M^+] 341; ^1H NMR (CD_3OD) δ 4,58 (s, 2H), 7,45 (m, 7H), 7,71 (s, 1H), 8,28 (m, 2H), 8,38 (m, 2H).
15

Forbindelsene i eksemplene 101-102 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten i eksempel 100, ved å anvende en passende alkohol istedenfor benzylalkoholen. Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 6 timer.

20 EKSEMPEL 1012-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre-4-fluor-benzylester

Analyse beregnet for $C_{18}H_{12}N_2O_3ClF$; M.S. m/z [M^+] 359; ^1H NMR (CD_3OD) δ 4,56 (s, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,29 (m, 2H), 7,47 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 8,37 (m, 3H).

EKSEMPEL 10225 2-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre-3,5-difluor-benzylester

Analyse beregnet for $C_{18}H_{11}N_2O_3ClF_2$; M.S. m/z [M^+] 377; ^1H NMR (CD_3OD) δ 4,59 (s, 2H), 6,77 (m, 2H), 6,85 (m, 3H), 7,07 (m, 1H), 7,30 (m, 1H), 8,35 (m, 2H).

EKSEMPEL 1032-(4-Fluor-fenoksy)-N-(4-hydroksy-benzyl)-nikotinamid

30 En løsning av 1 M bortribromid (1,7 ml, 1,7 mmol) i metylenklorid, ble i løpet av 2 minutter tilsatt en løsning av 2-(4-fluor-fenoksy)-N-(4-metoksy-benzyl)-nikotinamid (0,200 g, 0,568 mmol) i tørr metylenklorid ved -78°C. Den resulterende suspensjonen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur over natten. Reaksjonen ble stoppet med 5 ml vann, og blandingen ble fortynnet med etyl-acetat. Den organiske løsningen ble filtrert,

vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 60% etylacetat/heksan.

OmkrySTALLISERING fra etylacetat/heksan, ga 0,058 g hvite krystaller.

Smp. 185-187°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{15}N_2O_3F$: C, 67,45; H, 4,47; N, 8,28.

5 Funnet: C, 67,24; H, 4,45; N, 8,28.

Forbindelsen i eksempel 104 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 103, ved å anvende den tilsvarende eteren istedenfor 2-(4-fluor-fenoksy)-N-(4-metoksy-benzyl)-nikotinamid. Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

10

EKSEMPEL 104

N-(4-HydrokSY-benzyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 156-158°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{15}N_3O_3$: C, 67,28; H, 4,70; N, 13,08.

Funnet: C, 66,86; H, 4,57; N, 12,89.

EKSEMPEL 105

15

2-(3-Nitro-fenoksy)-N-[4-(2,2,2-trifluor-etoksy)-benzyl]-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-nitro-fenoksy)-nikotinsyre (0,200 g, 0,77 mmol), 4-(2,2,2-trifluor-etoksy)-benzylamin (0,173 g, 0,85 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,125 g, 0,92 mmol) i 4 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbodiimidklorid-hydroklorid (0,192 g, 1,00 mmol) og rørt over natten. Blandingen ble fortynnet med 50 ml vann og ekstrahert med etyl-acetat. De samlede organiske løsninger ble vasket med 1 N NaOH, vann og salt-løsning og så konsentrert, noe som ga et gult fast stoff som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 35% metanol i metylenklorid.

20

OmkrySTALLISERING fra etylacetat/heksan, ga 0,340 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 90-92°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{16}N_3O_4F_3$: C, 56,38; H, 3,60; N, 9,39.

25

Funnet: C, 56,35; H, 3,60; N, 9,47.

Forbindelsene i eksemplene 106-109 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 105, ved å bruke det tilsvarende aminet istedenfor 4-(2,2,2-trifluor-etoksy)-benzylamin. Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

30

EKSEMPEL 106

2-(3-Nitro-fenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid

Smp. 190-192°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{16}N_4O_5$: C, 62,17; H, 3,99; N, 13,85.

Funnet: C, 62,24; H, 4,12; N, 13,73.

EKSEMPEL 107N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-nitro-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 43-45°C; analyse beregnet for $C_{22}H_{21}N_3O_5$: C, 64,86; H, 5,20; N, 10,31.

Funnet: C, 64,14; H, 5,19; N, 10,23.

5

EKSEMPEL 108N-(4-Hydroksy-3,5-dimetyl-benzyl)-2-(3-nitro-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 128-130°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{19}N_3O_5$: C, 64,12; H, 4,87; N, 10,68.

Funnet: C, 63,86; H, 4,71; N, 10,90.

EKSEMPEL 109

10

N-(5-Klor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(3-nitro-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 115-117°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{12}N_3O_4SCl$: C, 52,44; H, 3,11; N, 10,80.

Funnet: C, 52,35; H, 3,06; N, 10,78.

EKSEMPEL 110N-(2-Klor-benzyl)-2-(3-cyano-fenoksy)-nikotinamid

15

En rørt løsning av 2-(3-cyano-fenoksy)-nikotinsyre (0,085 g, 0,35 mmol), 2-klor-benzylamin (0,055 g, 0,38 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,057 g, 0,42 mmol) i 5 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,046 g, 0,87 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Blandingen ble fortynnet med 50 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske løsninger ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til et hvitt fast stoff som ble renst ved kromatografi på silikagel.

20

OmkrySTALLISERING fra etylacetat/heksan, ga 0,067 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 135-137°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$: C, 66,03; H, 3,88; N, 11,55.

Funnet: C, 65,40; H, 3,89; N, 11,50.

25

Forbindelsene i eksemplene 111-117 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 110, ved å bruke det tilsvarende aminet istedenfor 2-klor-benzyl-amin. Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.

30

EKSEMPEL 111N-(5-Klor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(3-cyano-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 145-147°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{12}N_3O_2ClS$: C, 58,46; H, 3,27; N, 11,36.

Funnet: C, 58,43; H, 3,06; N, 11,30.

EKSEMPEL 1122-(3-Cyano-fenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid

Smp. 197-199°C; analyse beregnet for $C_{22}H_{16}N_4O_3$: C, 68,74; H, 4,20; N, 14,58.

Funnet: C, 67,71; H, 4,09; N, 14,50.

5

EKSEMPEL 1132-(3-Cyano-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 97-99°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{21}N_3O_3$: C, 70,30; H, 5,46; N, 10,85.

Funnet: C, 70,43; H, 5,39; N, 10,75.

EKSEMPEL 11410 N-[3-Klor-5-(1-hydroksy-1-metyl-tyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(3-cyano-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 71-73°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{18}N_3O_3SCl$: C, 58,95; H, 4,24; N, 9,82.

Funnet: C, 58,97; H, 4,19; N, 9,67.

EKSEMPEL 1152-(3-Cyano-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-cyklobutyl)-benzyl]-nikotinamid

15 Smp. 161-163°C; analyse beregnet for $C_{26}H_{21}N_3O_3$: C, 72,17; H, 5,30; N, 10,52.

Funnet: C, 72,23; H, 5,13; N, 10,46.

EKSEMPEL 116N-[2-Klor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-cyano-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 121-123°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{20}N_3O_3Cl$: C, 65,48; H, 4,78; N, 9,96.

20 Funnet: C, 65,35; H, 4,89; N, 9,83.

EKSEMPEL 1172-(3-Cyano-fenoksy)-N-(1-cykloheksyl-3-etyl-1H-indazol-5-ylmetyl)-nikotinamid

Smp. 56-58°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,20-2,10 (m, 13H), 2,95 (q, $J=7,68$ Hz, 2H), 4,30 (m, 1H), 4,80 (d, $J=5,81$ Hz, 2H), 6,05 (m, 1H), 7,10-7,70 (m, 8H), 8,0 (bs, 1H),

25 8,20 (m, 1H), 8,70 (m, 1H).

EKSEMPEL 118N-(2-Klor-benzyl)-2-(3-dimetylamino-fenoksy)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-dimetylamino-fenoksy)-nikotinsyre (0,200 g, 0,775 mmol), 2-klor-benzylamin (0,120 g, 0,85 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,126 g, 0,93 mmol) i

30 4 ml dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimidklorid-hydroklorid (0,193 g, 1,00 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med 50 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske løsninger ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensert ved kromatografi på silikagel. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan,

ga en olje. Dette produktet ble løst i dietyler, og saltsyregass ble brukt for å utfelle saltet, og dette ble frafiltrert, løst i metylenklorid og konsentrert til 0,075 g av et fast stoff.

Smp. 85-87°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{20}N_3O_2Cl \cdot HCl$: C, 60,30; H, 5,06; N, 10,04.

Funnet: C, 60,58; H, 5,60; N, 9,28.

5

EKSEMPEL 119

N-(2-Klor-benzyl)-2-(4-cyano-fenoksy)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(4-cyano-fenoksy)-nikotinsyre (0,130 g, 0,54 mmol), 2-klor-benzyl-amin (0,083 g, 0,59 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,088 g, 0,65 mmol) i 4 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,134 g, 0,70 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med 50 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske løsninger ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 50/50 etylacetat/heksan.

10

OmkrySTALLISERING fra etylacetat/heksan, ga 0,139 g av et hvitt fast stoff.

15

Smp. 112-114°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$: C, 66,03; H, 3,88; N, 11,55.

Funnet: C, 65,90; H, 3,92; N, 11,67.

Forbindelsen i eksempel 120 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 119, ved å bruke det tilsvarende aminet istedenfor 2-klor-benzylamin. Reaksjonen varte mellom 1 og

20

24 timer.

EKSEMPEL 120

2-(4-Cyano-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 137-139°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{21}N_3O_3$: C, 71,30; H, 5,46; N, 10,85.

Funnet: 70,95; H, 5,69; N, 10,96.

25

EKSEMPEL 121

N-(4-Amino-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

En avgasset løsning av 2-(4-fluor-fenoksy)-N-(4-nitro-benzyl)-nikotinamid (0,800 g, 2,17 mmol) i etylacetat, ble tilsatt 0,160 g 10% palladium på karbon. Denne blandingen ble ristet under et hydrogentrykk på ca. 3 kg/cm² i 30 minutter. Katalysatoren ble frafiltrert, og løsningen ble konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 4% metanol i metylenklorid. Om-krySTALLISERING fra etylacetat/heksan, ga 0,562 g av et fast stoff.

30

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3,64 (s, 2H), 4,58 (d, J=5,60 Hz, 2H), 6,64 (d, J=8,30 Hz, 2H), 7,05 (m, 7H), 8,02 (s, bred, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,62 (d, 1H).

EKSEMPEL 123N-Allyl-2-(3-klor-fenoksy)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-klor-fenoksy)-nikotinamid (0,084 g, 0,34 mmol) i 2 ml metylsulfoksid, ble tilsatt kaliumhydroksid-pulver (0,074 g, 1,32 mmol), fulgt av allylbromid
 5 (0,082 g, 0,68 mmol). Etter 1 time, ble blandingen helt over i vann og ekstrahert med metylenklorid. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en klar film (0,011 g).
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 4,37 (q, J=7,26 Hz, 1H), 4,82 (d, J=5,60 Hz, 1H), 5,26 (d, J=10,58 Hz, 1H), 5,40 (d, J=17,0 Hz, 1H), 6,05 (m, 1H), 7,03 (m, 1H), 7,13 (m, 1H), 7,21
 10 (m, 2H), 7,38 (t, J=8,1 Hz, 1H), 8,30 (m, 2H).

EKSEMPEL 124N-(4-Acetylamino-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

En løsning av N-4-amino-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid (0,105 g, 0,31 mmol) og trietylammin (0,047 g, 0,46 mmol) i metylenklorid, ble avkjølt til 0°C og tilsatt acetylklorid (0,029 g, 0,37 mmol). Blandingen ble rørt i 10 minutter og så hensatt for opp-
 15 varming til romtemperatur i 30 minutter. Den ble så fortynnet med vann og ekstrahert med metylenklorid. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til et fast stoff. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,082 g av et hvitt fast stoff.
 20 Smp. 128-130°C; analyse beregnet for C₂₁H₁₈N₃O₃F: C, 66,48; H, 4,78; N, 11,08.
 Funnet: C, 66,14; H, 4,47; N, 11,08.

EKSEMPEL 1252-(3-Acetylamino-fenoksy)-N-(2-klor-benzyl)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-acetylamino-fenoksy)-nikotinsyre (0,400 g, 1,47 mmol), 2-klorbenzylamin (0,228 g, 1,62 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,238 g, 1,76 mmol) i
 25 10 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimidkloridhydroklorid (0,367 g, 1,91 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med vann, ekstrahert med etylacetat og konsentrert til et produkt som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 3% metanol i metylenklorid.
 30 Omkrystallisering ga 0,351 g av et fast stoff.
 Smp. 177-179°C; analyse beregnet for C₂₁H₁₈N₃O₃Cl: C, 63,72; H, 4,58; N, 10,62.
 Funnet: C, 63,47; H, 4,55; N, 10,56.

Forbindelsen i eksempel 126 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 125, ved å bruke det tilsvarende aminet istedenfor 2-klor-benzylamin. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 126

5 2-(3-Acetylamino-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)benzyl]-nikotinamid

Smp. 155-157°C; analyse beregnet for C₂₄H₂₅N₃O₄: C, 68,72; H, 6,01; N, 10,02.

Funnet: C, 67,98; H, 6,04; N, 9,92.

EKSEMPEL 127

(R)-2-(3-klor-fenoksy)-N-(2-hydroksy-1-fenyl-etyl)-nikotinamid

- 10 En løsning av 2-(3-klor-fenoksy)-nikotinsyre (0,25 g, 1,0 mmol) i 10 ml tionylklorid, ble kokt under tilbakelep. Etter 1 time, ble reaksjonsblandingen avkjølt til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Resten ble løst i 5 ml tetra-hydrofuran og dråpevis tilsatt en løsning av (S)-2-hydroksy-1-fenyletylamin (0,14 g, 1,0 mmol) i 5 ml pyridin ved 0°C. Etter 30 minutter, ble blandingen oppvarmet til romtemperatur. Etter 1 time, ble blandin-
- 15 gen helt over i 1 N saltsyre og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter med vasket med 1 N saltsyre, fulgt av saltløsning og så tørket over natriumsulfat. Konsentrering under redusert trykk, ga en gul olje som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 1:1 etylacetat/heksan, noe som ga en fargeløs olje.
- Analyse beregnet for C₂₀H₁₇N₂O₃Cl: C, 65,13; H, 4,65; N, 7,60. Funnet: C, 65,20; H,
- 20 4,78; N, 7,38; M.S. m/z [M⁺] 369; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,54 (s, bred, 1H), 3,95 (m, 2H), 5,32 (m, 1H), 7,23 (m, 10H), 8,22 (m, 1H), 8,58 (m, 2H).

EKSEMPEL 128

(R)-2-(3-Klor-fenoksy)-3-(4-fenyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-pyridin

- 25 En løsning av (R)-2-(3-klor-fenoksy)-N-(2-hydroksy-1-fenyl-etyl)-nikotinamid (0,30 g, 0,813 mmol) og 10 ml fosforoksyklorid i 10 ml toluen, ble rørt i 10 timer. Blandingen ble konsentrert til tørrhet, og resten ble løst i 15 ml metanol og 5 ml 1 N natriumhydroksyd og så kokt under tilbakelep i 2 timer. Metanolen ble fordampet, og resten ble løst i vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og
- 30 saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert til et produkt som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med en 1:3-blanding av etylacetat og heksan, noe som ga en fargeløs olje. Analyse beregnet for C₂₀H₁₇N₂O₂Cl: C, 68,48; H, 4,32; N, 7,99. Funnet: C, 68,58; H, 4,50; N, 7,63; M.S. m/z [M⁺] 351; α = +24,1°, c = 5,6 mg/ml i metylen-klorid; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,29 (dd, J=8,4, 9,5 Hz, 1H), 5,43 (dd,
- 35 J=8,1, 10,1 Hz, 1H), 7,22 (m, 10H), 8,30 (m, 2H).

Forbindelsen i eksempel 129 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 128, ved å anvende det tilsvarende hydroksynikotinamidet istedenfor (R)-2-(3-klor-fenoksy)-N-(2-hydroksy-1-fenyl-etyl)-nikotinamid. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

5

EKSEMPEL 129

(S)-2-Fenoksy-3-(4-fenyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-pyridin

Analyse beregnet for $C_{20}H_{16}N_2O_2$: C, 75,93; H, 5,10; N, 8,85. Funnet: C, 76,12; H, 5,44; N, 8,17; M.S. m/z [M^+] 317; $\alpha = +21,3^\circ$ $c = 8,3$ mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,30 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J=8,5, 10,2$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J=8,2, 10,3$ Hz, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,29 (m, 10H), 8,28 (m, 2H).

10

EKSEMPEL 130

2,2-Dimetyl-propionsyre-4-([2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)-fenylester

En løsning av 2-(4-fluor-fenoksy)-N-(4-hydroksy-benzyl)-nikotinamid (0,050 g, 0,148 mmol), trimetylacetylklorid (0,019 g, 0,163 mmol) og trietylamin (0,022 g, 0,222 mmol) i 5 ml metylenklorid, ble rørt i 30 minutter. Blandingen ble fortynnet med 50 ml 1 N natriumhydroksidløsning og så ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensert ved kromatografi på silikagel og eluert med 40% etylacetat i heksan. Omkrystallisering fra etylacetat/-heksan, ga 0,043 g av et fast stoff. Smp. 91-93°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{23}N_2O_4F$: C, 68,24; H, 5,49; N, 6,63. Funnet: C, 66,07; H, 5,24; N, 6,42.

25

EKSEMPEL 131

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-(4-metansulfonylamino-benzyl)-nikotinamid

En løsning av N-(4-amino-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid (0,150 g, 0,445 mmol) og trietylamin (0,089 g, 0,89 mmol) i 5 ml metylenklorid, ble tilsatt metansulfonsyre-anhydrid (0,100 g, 0,578 mmol) og rørt over natten. Blandingen ble konsentrert til tørrhet, løst i 10 ml metanol og 15 ml 1 N natriumhydroksid og så ekstrahert med etylacetat. Produktet ble rensert ved kromatografi på silikagel og eluert med 5% metanol i metylenklorid. Omkrystallisering ga 0,043 g hvite krystaller. Smp. 107-109°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{18}N_3O_4SF$: C, 57,82; H, 4,37; N, 10,11. Funnet: C, 57,88; H, 4,39; N, 9,78.

35

EKSEMPEL 132(S)-2-(3-Klor-fenoksy)-N-(2-hydroksy-1-fenyl-etyl)-nikotinamid

En løsning av 2-(3-klor-fenoksy)-nikotinsyre (0,500 g) i 10 ml tionylklorid, ble kokt under tilbaketilbake i 1 time. Blandingen ble konsentrert til tørrhet, løst i 10 ml tetrahydrofuran og
 5 brukt umiddelbart. En løsning av (S)-2-fenylglycinol (0,140 g, 1,0 mmol) i 5 ml tørr pyridin, ble ved 0°C dråpevis tilsatt en løsning av 2-(3-klor-fenoksy)-nikotinoylklorid (0,270 g, 1,0 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran, hvorefter blandingen ble rørt ved 0°C i 30 minutter og så hensatt for oppvarming til romtemperatur over natten. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk, og resten ble løst i etylacetat, vasket med 1 N HCl, vann
 10 og saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med en 1:3-blanding av etylacetat og heksan, noe som ga en fargeløs olje. Analyse beregnet for $C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$: C, 65,13; H, 4,65; N, 7,60. Funnet: C, 65,16; H, 4,63; N, 6,95; $\alpha = -63,2^\circ$ c = 11,0 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2,47 (t, J=5,9 Hz, 1H), 3,96 (m, 2H), 5,33 (m, 1H), 7,23 (m, 9H),
 15 8,23 (m, 1H), 8,58 (m, 2H).

Forbindelsen i eksempel 133 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 132, ved å bruke det tilsvarende aminet istedenfor (S)-2-fenylglycinol. Reaksjonen varte mellom 30 minutter og 3 timer.

20 EKSEMPEL 1332-(3-Klor-fenoksy)-N-(2-hydroksy-2-fenyl-etyl)-nikotinamid

Smp. 118-119°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$: C, 65,13; H, 4,65; N, 7,59. Funnet: C, 65,37; H, 4,46; N, 7,35.

EKSEMPEL 13425 (S)-2-(3-Klor-fenoksy)-3-(4-fenyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-pyridin

En løsning (S)-2-(3-klor-fenoksy)-N-(2-hydroksy-1-fenyl-etyl)-nikotinamid (0,340 g, 0,922 mmol) og 0,7 ml fosforoksyklorid i 10 ml toluen, ble rørt over natten. Blandingen ble konsentrert til tørrhet, og resten løst i 10 ml metanol og så tilsatt kaliumkarbonat. Blandingen ble deretter rørt i 2 timer ved romtemperatur og kokt under tilbaketilbake i 30
 30 minutter. Metanolen ble fordampet, og resten ble løst i etylacetat. Løsningen ble vasket med vann og saltløsning, tørket over natrium-sulfat og konsentrert til et produkt som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 1/3-blanding av etylacetat og heksan, noe som ga 0,013 g av en blekgul olje. HRMS 351,0917; smp. 78-80°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{15}N_2O_2Cl$: C, 57,37; H, 3,74; N, 7,42. Funnet: C, 57,31; H, 3,80; N, 7,39.

EKSEMPEL 1352-(3-Klor-fenoksy)-3-(5-fenyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-pyridin

En løsning av 2-(3-klor-fenoksy)-N-(2-hydroksy-2-fenyl-etyl)-nikotinamid (0,320 g, 0,868 mmol) og 0,7 ml fosforoksyklorid i 10 ml toluen, ble rørt over natten. Blandingen ble konsentrert til tørrhet, og resten løst i 10 ml metanol og tilsatt kaliumkarbonat. Blandingen ble rørt i 2 timer ved romtemperatur og kokt under tilbakesløp i 30 minutter. Metanolen ble fordampet, og resten løst i etyl-acetat. Den organiske løsningen ble vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, og deretter konsentrert til et produkt som ble renset ved kromato-grafi på silikagel og eluert med en 1/3-blanding av etylacetat/heksan, og dette ga 0,102 g av en blekgul olje.

HRMS 351,0897; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,06 (dd, J=8,1, 15,0 Hz, 1H), 4,56 (dd, J=10,3, 15,0 Hz, 1H), 5,66 (dd, J=8,0, 10,3 Hz, 1H), 7,24 (m, 10H), 8,27 (m, 2H).

EKSEMPEL 1362-(2-Klor-fenyl)-N-[2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-acetamid

En rørt løsning av 2-klor-benzosyre (0,228 g, 1,34 mmol), 2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-ylamin (0,300 g, 1,47 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,217 g, 1,61 mmol) i 10 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,335 g, 1,74 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med 50 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved kromatografi på silikagel. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,230 g av et fast stoff.

Smp. 73-75°C; analyse beregnet for C₁₉H₁₄N₂O₂ClF: C, 63,96; H, 3,95; N, 7,85. Funnet: C, 63,64; H, 3,85; N, 8,41.

Forbindelsen i eksempel 137 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 136, ved å bruke den tilsvarende karboksylsyren istedenfor 2-klor-benzosyre. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 1372-(4-Acetyl-fenyl)-N-[2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-acetamid

Smp. 118-120°C; analyse beregnet for C₂₁H₁₇N₂O₃F: C, 69,22; H, 4,70; N, 7,69.

Funnet: C, 68,90; H, 4,75; N, 8,54.

EKSEMPEL 138N-(2-Klor-benzyl)-2-[3-[3-(2-metoksy-fenyl)-ureido]-fenoksy]-nikotinamid

En løsning av 2-(3-amino-fenoksy)-N-(2-klor-benzyl)-nikotinamid (0,100 g, 0,28 mmol) og 1-isocyanato-2-metoksy-benzen (0,063 g, 0,42 mmol) i 10 ml dioksan, ble kokt under
 5 tilbakeløp over natten. Blandingen ble avkjølt til rom-temperatur og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 2% metanol i metylenklorid, noe som ga et fast stoff. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,083 g av et fast stoff. Smp. 180-182°C; analyse beregnet for $C_{27}H_{23}N_4O_4Cl$: C, 64,48; H, 4,61; N, 11,14. Funnet: C, 64,55; H, 4,60; N, 10,74.

10

Forbindelsen i eksempel 139 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 138, ved å bruke det tilsvarende isocyanatet istedenfor 1-isocyanato-2-metoksy-benzen. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 139

15

N-(2-Klor-benzyl)-2-[3-(3-naftalen-1-yl-ureido)-fenoksy]-nikotinamid

Smp. 121-123°C; analyse beregnet for $C_{30}H_{23}N_4O_3Cl$: C, 68,90; H, 4,43; N, 10,71. Funnet: C, 69,24; H, 4,52; N, 10,28.

EKSEMPEL 140(-)-N-[1-(5-Klor-tiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

20

0,750 g N-[1-(5-klor-tiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid ble skilt på en Chiral Cel AS kolonne ved eluering med 95% heksan/isopropanol. Smp. 78-80°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{14}N_2O_2ClSF$: C, 57,37; H, 3,74; N, 7,42. Funnet: C, 57,32; H, 3,68; N, 7,42. $\alpha_D = -53,9^\circ$ (C = 0,2, kloroform).

25

Forbindelsen i eksempel 141 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 140.

EKSEMPEL 141(+)-N-[1-(5-Klor-tiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 78-80°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{14}N_2O_2ClSF$: C, 57,37; H, 3,74; N, 7,42. Funnet: C, 57,31; H, 3,80; N, 7,39. $\alpha_D = +52,8^\circ$ (C = 0,3, kloroform).

30

EKSEMPEL 142cis-2-(3-Klor-fenoksy)-3-(4-fenyl-[1,3]dioksolan-2-yl)-pyridin

En løsning av 2-(3-klor-fenoksy)-pyridin-3-karbaldehyd (0,182 g, 0,8 mmol), (S)-1-fenyl-etan-1,2-diol (0,110 g, 0,8 mmol) og 0,005 g pTSA i 10 ml toluen, ble kokt under
 35 tilbakeløp i 48 timer. Blandingen ble konsentrert og rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 4/1 heksan/dietyleter, noe som ga en fargeløs olje.

Analyse beregnet for $C_{20}H_{16}NO_3Cl$: C, 67,90; H, 4,56; N, 3,96. Funnet: C, 68,57; H, 5,16; N, 3,52. $\alpha = +49,5^\circ$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,97 (dd, $J=7,0, 7,8$ Hz, 1H), 4,41 (dd, $J=7,1, 7,7$ Hz, 1H), 5,24 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 7,25 (m, 10H), 8,09 (m, 1H), 8,19 (m, 1H).

5

Forbindelsen i eksempel 143 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 142, ved å bruke den tilsvarende diolen istedenfor (S)-1-fenyl-etan-1,2-diol. Reaksjonen varte mellom 1 og 48 timer.

EKSEMPEL 143

10

trans-2-(3-Klor-fenoksy-3-(4-fenyl-[1,3]dioksolan-2-yl)-pyridin

Analyse beregnet for $C_{20}H_{16}NO_3Cl$: HRMS 354,0894; $\alpha = +40,5^\circ$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,91 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,57 (dd, $J=6,2, 8,3$ Hz, 1H), 5,27 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 6,52 (s, 1H), 7,25 (m, 10H), 8,05 (m, 1H), 8,17 (m, 1H).

EKSEMPEL 144

15

2-(3-Amino-fenoksy)-N-(2-klor-benzyl)-nikotinamid

En løsning av 2-(3-nitro-fenoksy)-N-(2-klor-benzyl)-nikotinamid (0,530 g, 1,38 mmol) i 15 ml metanol og 20 ml tetrahydrofuran, ble tilsatt 0,050 g 10% PtO_2 . Denne blandingen ble ristet under et hydrogentrykk på ca. 2,5 kg/cm^2 i 1 time og 40 minutter. Katalysatoren ble frafiltrert, og løsningen konsentrert til en olje som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 2,5% metanol i metylen-klorid. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,327 g krystaller.

20

Smp. 101-103°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{16}N_3O_2Cl$: C, 64,5; H, 4,56; N, 11,88. Funnet: C, 64,15; H, 4,07; N, 11,80.

EKSEMPEL 145

25

(-)-N-[1-(5-Klor-tiofen-2-yl)-etyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

0,776 g N-[1-(5-klor-tiofen-2-yl)-etyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid ble skilt på en Chiral Cel AD kolonne ved eluering med 9/1 heptan/isopropanol, noe som ga produktet som en olje. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,217 g av et hvitt fast stoff. Smp. 82-84°C; $\alpha = -51,5^\circ$ ($c = 0,2$, $CHCl_3$).

30

Forbindelsen i eksempel 146 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 145.

EKSEMPEL 146

(+)-N-[1-(5-Klor-tiofen-2-yl)-etyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

35

Smp. 83-85°C; $\alpha = +49,8^\circ$ ($c = 0,3$, $CHCl_3$).

EKSEMPEL 147(-)-2-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-[1-(5-klor-tiofen-2-yl)-etyl]-nikotinamid

0,800 g 2-(5-klor-pyridin-3-yloksy)-N-[1-(5-klor-tiofen-2-yl)-etyl]-nikotinamid ble skilt på en Chiral Cel AS kolonne og eluert med 90/9,9/0,1 heptan/iso-propanol/dityleter, noe som ga et fast stoff. Omkrystallisering fra etylacetat/-heksan, ga 0,393 g av et fast stoff.
Smp. 133-135°C; $\alpha = -48,8^\circ$ ($c = 0,2$).

Forbindelsen i eksempel 148 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 147.

10 EKSEMPEL 148(+)-2-(5-Klor-pyridin-3-yloksy)-N-[1-(5-klor-tiofen-2-yl)-etyl]-nikotinamid

Smp. 133-135°C; $\alpha = +40,6^\circ$ ($c = 0,2$).

EKSEMPEL 149(R)-N-(2-Hydroksy-1-fenyl-etyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

15 En løsning av 2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre (0,250 g, 1,2 mmol) i 10 ml tionylklorid, ble kokt under tilbakeløp. Etter 1 time, ble reaksjonsblandingen av kjølt til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. Resten ble suspendert i 10 ml tetrahydrofuran og dråpevis tilsatt en løsning av (R)-2-hydroksy-1-fenyl-etylamin (0,160 g, 1,2 mmol) i 5 ml pyridin ved 0°C. Etter 30 minutter, ble blandingen oppvarmet til romtemperatur, rørt ved
20 denne temperatur i 1 time og så konsentrert for å fjerne pyridinet. Råproduktet ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med etylacetat til en gul olje.
HRMS 336,1324; $\alpha = +63,9^\circ$, 12,3 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,76 (bs, 1H), 3,95-4,02 (m, 2H), 5,31-5,36 (m, 1H), 7,16-7,40 (m, 1H), 8,19 (dd, $J = 2,1$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,48-8,61 (m, 4H).

25 EKSEMPEL 150(R)-3-(4-Fenyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin

En løsning av (R)-N-(2-hydroksy-2-fenyl-etyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid (0,050 g, 0,16 mmol) og fosforoksyklorid (150 μl , 1,6 mmol) i 10 ml toluen, ble rørt over natten. Blandingen ble konsentrert til tørrhet, og resten ble løst i 10 ml metanol og tilsatt 250 ml
30 kaliumkarbonat. Blandingen ble så rørt i 24 timer ved romtemperatur. Metanolen ble fordampet, og resten ble løst i etylacetat. Løsning-en ble vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert til et produkt som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 1/1 etyl-acetat/heksan, og dette ga 0,020 g av en fargeløs olje.

HRMS 318,1227; $\alpha = +21,2^\circ$, 9,5 mg/ml i metylenklorid. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,31 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,83 (dd, $J=8,3$ Hz, 10,2 Hz, 1H), 5,46 (dd, $J=8,1$, 10,2 Hz, 1H), 7,07-7,20 (m, 1H), 7,27-7,43 (m, 6H), 7,53-7,57 (m, 1H), 8,22-8,53 (m, 4H).

- 5 Forbindelsen i eksempel 151 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 150, ved å bruke det tilsvarende hydroksy-nikatinimidet istedenfor (R)-N-(2-hydroksy-2-fenyl-etyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 151

(S)-3-(4-Fenyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin

- 10 HRMS 318,1267; $\alpha = -19,2^\circ$, 11,2 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,31 (t, $J=8,3$ Hz, 1H), 4,83 (dd, $J=10,2$ Hz, 8,3 Hz, 1H), 5,46 (dd, $J=10,2$ Hz, 8,1 Hz, 1H), 7,09-7,57 (m, 7H), 7,54-7,57 (m, 1H), 8,23 (dd, $J=4,8$ Hz, 1,9 Hz, 1H), 8,32-8,53 (m, 3H).

EKSEMPEL 152

(S)-N-(2-Hydroksy-1-fenyl-etyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

- 15 En løsning av 0,500 g 2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre i 10 ml tionylklorid, ble kokt under tilbaketilbake i 1 time. Blandingen ble konsentrert til tørrhet, resten ble løst i 10 ml tetrahydrofuran og brukt umiddelbart. En løsning av (S)-2-fenylglycinol (0,190 g, 1,4 mmol) i 5 ml tørr pyridin, ble tilsatt en løsning av 2-(3-pyridin-3-yl-oksy)-nikotinoylklorid (0,325 g, 1,4 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran og 5 ml pyridin, og løsningen ble rørt ved 0°C i 30 minutter
- 20 og så hensatt for oppvarming til rom-temperatur over natten. Den ble så konsentrert under redusert trykk og konsentrert til et råprodukt som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med en 1:1-blanding av etylacetat og heksan, noe som ga en fargeløs olje.
- HRMS 336,1358; $\alpha = -69,2^\circ$, $c = 6,2$ mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,77 (bs, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 5,31-5,36 (m, 1H), 7,14-7,40 (m, 7H), 7,57-7,60 (m,
- 25 1H), 8,19 (dd, $J=1,9$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,44-8,61 (m, 4H).

Forbindelsene i eksemplene 153-156 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 152, ved å bruke det tilsvarende aminet istedenfor (S)-2-fenylglycinol. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

30

EKSEMPEL 153

(R)-N-(1-Hydroksymetyl-2-metyl-propyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

- HRMS 302,15050; $\alpha = +1,6^\circ$, 8,7 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (dd, $J=14,9$ Hz, 6,8 Hz), 1,98-2,07 (m, 1H), 2,99 (bs, 1H), 3,73-3,83 (m, 2H), 4,01-4,11 (m, 1H), 7,18-7,24 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,98 (d, $J=6,6$ Hz,
- 35 1H), 8,18 (dd, $J=4,8$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,52-8,62 (m, 3H).

EKSEMPEL 154(S)-N-(1-Hydroksymetyl-2-metyl-propyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

HRMS 302,1475; $\alpha = -6,3^\circ$, 10,4 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 1,00 (dd, $J=14,9$ Hz, 6,8 Hz, 6H), 2,00-2,07 (m, 1H), 3,09 (bs, 1H), 3,75-3,78 (m, 2H),
 5 4,01-4,07 (m, 1H), 7,18-7,25 (m, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,54-7,57 (m, 1H), 7,98 (d, $J=6,8$ Hz, 1H), 8,17-8,19 (m, 1H), 8,48-8,53 (m, 2H), 8,59-8,61 (m, 1H).

EKSEMPEL 155(S)-N-(1-Hydroksymetyl-2-metyl-butyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

HRMS 316,1661; $\alpha = -10,8^\circ$, 10,0 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d
 10 0,91 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 0,99 (d, $J=8,8$ Hz, 3H), 1,15-1,27 (m, 1H), 1,53-1,60 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 1H), 2,78 (bs, 1H), 3,74-3,87 (m, 2H), 4,08-4,14 (m, 1H), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,41 (dd, $J=8,1$ Hz, 4,57 Hz, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 8,00 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,19 (dd, $J=4,8$ Hz, 1,9 Hz), 8,53 (s, 1H), 8,60-8,63 (m, 1H).

EKSEMPEL 156N-(2-hydroksy-1,1-dimetyletyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

HRMS 288,1376; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 1,41 (s, 6H), 3,70 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,54 (bs, 1H), 7,19 (dd, $J=6,6$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,55-7,58 (m, 1H), 7,94 (bs, 1H), 8,18 (dd, $J=4,8$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,53-8,59 (m, 3H).

EKSEMPEL 157N-(2-Klor-benzyl)-2-(1H, indol-4-yloksy)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(1H-indol-4-yloksy)-nikotinsyre (0,055 g, 0,216 mmol), 2-klorbenzylamin (0,034 g, 0,238 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,035 g, 0,259 mmol) i 5 ml tørr dimetylformamid, ble tilsat 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,054 g, 0,281 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med
 25 100 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensert ved kromatografi på silikagel. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,053 g av et rosa/hvitt fast stoff.

Smp. 185-187°C; analyse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$: C, 66,76; H, 4,27; N, 11,12.

30 Funnet: C, 66,42; H, 4,14; N, 10,95.

Forbindelsen i eksempel 158 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 157, ved å bruke det tilsvarende aminet istedenfor 2-klorbenzylamin. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 158N-(5-Klor-tiofen-2-ylmetyl)-2-(1H-indol-4-yloksy)-nikotinamid

Smp. 157-159°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{14}N_3O_2ClS$: C, 59,45; H, 3,68; N, 10,9.

Funnet: C, 59,38; H, 3,94; N, 10,95.

5

EKSEMPEL 159N-(5-Acetyl-tiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

En løsning av 0,680 g N-[5-(2-metyl-[1,3]dioksolan-2-yl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid i 20 ml 2 N saltsyre og 20 ml metylenklorid, ble rørt ved romtemperatur over natten. Blandingen ble ekstrahert med kloroform, vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et fast stoff som ble gnidd i dietyleter, noe som ga 0,480 g av et hvitt fast stoff.

10

Smp. 201-203°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{15}N_3O_3S$: C, 61,18; H, 4,28; N, 11,89.

Funnet: C, 60,09; H, 4,25; N, 11,61.

EKSEMPEL 160

15

N-[5-(1-Hydroksy-etyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

En rørt suspensjon av N-(5-acetyl-tiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid (0,300 g, 0,85 mmol) i 25 ml metylenklorid og 25 ml tetrahydrofuran, ble ved romtemperatur tilsatt natriumborhydrid (0,035 g, 0,93 mmol), og blandingen ble rørt i 2 timer. Reaksjonen ble stoppet ved å tilsette ca. 1 ml mettet NH_4Cl , hvorefter den ble konsentrert under redusert trykk til ca. 15 ml. Denne blanding ble helt over i vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 5% metanol i metylenklorid. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga et hvitt fast stoff (0,207 g).

20

25

Smp. 92-94°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{17}N_3O_3S$: C, 60,83; H, 4,82; N, 11,82.

Funnet: C, 60,68; H, 4,77; N, 11,89.

EKSEMPEL 1613-(5-Fenyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-(pyridin-3-yloksy)-pyridin

En løsning av N-(2-hydroksy-2-fenyl-etyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid (0,450 g, 1,3 mmol) og fosforoksyklorid (1,25 ml, 13 mmol) i 5 ml toluen, ble rørt over natten. Blandingen ble konsentrert til tørrhet og løst i 5 ml metanol og så tilsatt 0,500 g kaliumkarbonat. Blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten og ble så helt over i vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og salt-

30

løsning, tørket over natriumsulfat og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med etylacetat, noe som ga 0,042 g av en fargeløs olje.

HRMS 318,1269; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 4,09 (dd, $J=15,1$ Hz, 8,1 Hz, 6H), 4,57 (dd, $J=15,1$ Hz, 10,3 Hz, 1H), 5,67 (dd, $J=10,2$ Hz, 7,9 Hz, 1H), 7,09-7,13 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 6H), 7,54-7,57 (m, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 8,29-8,31 (m, 1H), 8,46 (dd, $J=4,6$ Hz, 1,0 Hz, 1H), 8,61-8,64 (m, 1H).

EKSEMPEL 162

(S)-3-(4-Isopropyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin

En løsning av N-(1-hydroksy-2-metyl-propyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotin-amid (0,090 g, 0,299 mmol) og 1,0 ml fosforoksyklorid i 5 ml toluen, ble rørt over natten. Blandingen ble konsentrert til tørrhet og løst i 5 ml metanol og tilsatt 0,250 g kaliumkarbonat. Blandingen ble så rørt ved romtemperatur over natten, ble så helt over i vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med saltløsning og konsentrert til et produkt som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med etylacetat, noe som ga 0,053 g av en fargeløs olje.

MS m/z [M^+] 284; $\alpha = +47,1^\circ$, 5,5 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 0,98 (dd, $J=32,8$ Hz, 6,6 Hz, 6H), 1,78-1,89 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 2H), 4,39-4,46 (m, 1H), 7,07-7,10 (m, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,44-8,50 (m, 2H).

Forbindelsen i eksempel 163 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 162, ved å anvende det tilsvarende hydroksynikatinamidet istedenfor N-81-hydroksy-2-metyl-propyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 163

(R)-3-(4-Isopropyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin

HRMS 284,13915; $\alpha = -52,7^\circ$, 10,0 mg/ml imetylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) d 0,98 (dd, $J=32,8$ Hz, 6,6 Hz, 6H), 1,86-1,92 (m, 1H), 4,12-4,19 (m, 2H), 4,39-4,45 (m, 1H), 7,08 (dd, $J=7,5$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,31-7,34 (m, 1H), 7,51-7,5 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,44 (dd, $J=4,6$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,50 (d, $J=2,7$ Hz, 1H).

EKSEMPEL 164

(R)-3-(4-sek-Butyl-4,5-dihydro-oksazol-2-yl)-2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin

En løsning av N-(1-hydroksymetyl-2-metyl-butyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid (0,120 g, 0,400 mmol) og fosforoksyklorid (400 μl , 4,0 mmol) i 5ml toluen, ble rørt over

natten. Blandingen ble konsentrert til tørrhet og løst i 5 ml metanol og så tilsatt 0,250 g kaliumkarbonat. Blandingen ble konsentrert til et rå-produkt som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med etylacetat, noe som ga 0,060 g av en fargeløs olje. Analyse beregnet for $C_{17}H_{19}N_3O_2$: C, 68,67; H, 6,44; N, 14,13. Funnet: C, 68,28; H, 6,82; N, 13,33; HRMS 298,1530; $\alpha = -42,9^\circ$, 11,2 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,95 (t, $J=7,3$ Hz, 3H), 1,19-1,30 (m, 1H), 1,54-1,62 (m, 1H), 1,71-1,77 (m, 1H), 4,14-4,18 (m, 1H), 4,25-4,31 (m, 1H), 4,40 (dd, $J=9,8$ Hz, 7,1 Hz, 1H), 7,08 (dd, $J=7,5$ Hz, 5,0 Hz, 1H), 7,31-7,35 (m, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 8,18-8,22 (m, 2H), 8,44-8,50 (m, 2H).

10 EKSMEPEL 165

5-([2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)-1H-indol-2-karboksylsyre
En løsning av 5-([2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)-1H-indol-2-karboksylsyre-etyltester (0,043 g, 0,099 mmol) i 1 N natriumhydroksid (0,25 ml, 0,25 ml) og 5 ml etanol, ble kokt under tilbakesløp i 9 timer. Blandingen ble konsentrert under
15 redusert trykk til tørrhet og løst i 2 ml vann. Blandingen ble så surgjort med 2 N saltsyre, og dette ga et hvitt fast stoff som ble frafiltrert og ga et utbytte på 0,032 g.
Smp. 236-238°C; analyse beregnet for $C_{22}H_{16}N_3O_4F$: C, 65,18; H, 3,98; N, 10,37.
Funnet: C, 65,12; H, 4,08; N, 10,20.

20 EKSEMPEL 166

(R)-3-(4-Fenyl-[1,3]dioksolan-2-yl)-2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin
En løsning av 2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-karbaldehyd (0,150 g, 0,75 mmol), (R)-1-fenyl-etan-1,2-diol (0,105 g, 0,75 mmol) og 0,005 g pTSA i 10 ml toluen, ble kokt under tilbakesløp over natten. Blandingen ble konsentrert under redusert trykk og løst i etylacetat.
25 De organiske ekstrakter ble vasket med mettet bikarbonatløsning og saltløsning, tørket over natriumsulfat og renset ved kromatografi på silikagel og eluert med dietyleter, noe som ga en gul olje (blanding av cis og trans).
HRMS 321,1260; $\alpha = -46,3^\circ$; 9,2 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,93-4,00 (m, 1H), 4,42 (dd, $J=7,9$ Hz, 7,0 Hz, 1/2H), 4,56-4,60 (m, 1/2H), 5,25-5,30 (m, 1H), 6,39 (s, 1/2H), 6,56 (s, 1/2H), 7,10-7,12 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 6H), 7,49-7,55 (m, 1H), 8,02-8,16 (m, 2H), 8,43-8,52 (m, 2H).

Forbindelsene i 167-169 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 166, ved å anvende en passende diol istedenfor (R)-1-fenyl-etan-1,2-diol. Reaksjonen varte mellom
35 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 167(S)-3-(4-Fenyl-[1,3]dioksolan-2-yl)-2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin

Analyse beregnet for $C_{19}H_{16}N_2O_3$: C, 71,24; H, 5,03; N, 8,74. Funnet: C, 71,02; H, 5,32; N, 8,03; $\alpha = -48,8^\circ$, 12,8 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3,90-4,00 (m, 1H), 4,42 (dd, $J=7,9$ Hz, 7,1 Hz, 1/2H), 4,56-4,58 (m, 1/2H), 5,20-5,28 (m, 1H), 6,40 (s, 1/2H), 6,57 (s, 1/2H), 7,08-7,12 (m, 1H), 7,32-7,41 (m, 6h), 7,53-7,55 (m, 1H), 8,10-8,15 (m, 2H), 8,44-8,54 (m, 2H).

EKSEMPEL 168(S)-3-[4-(2-Klor-fenyl)-[1,3]dioksolan-2-yl]-2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin

Analyse beregnet for $C_{19}H_{15}N_2O_3Cl$; HRMS 355,0864; $\alpha = +55,5^\circ$, 12,1 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3,80-3,96 (m, 1H), 4,56-4,60 (m, 1/2H), 4,78-4,82 (m, 1/2H), 5,58-5,62 (m, 1H), 6,39 (s, 1/2H), 6,53 (s, 1/2H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,20-7,38 (m, 5H), 7,53-7,60 (m, 1H), 8,06-8,18 (m, 2H), 8,44-8,54 (m, 2H).

EKSEMPEL 169(R)-3-[4-(2-Klor-fenyl)-[1,3]dioksolan-2-yl]-2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin

Blanding av cis og trans-isomerer; analyse beregnet for $C_{19}H_{15}N_2O_3Cl$: C, 64,32; H, 4,26; N, 7,90. Funnet: C, 64,31; H, 4,42; N, 7,72; $\alpha = -61,1^\circ$, 10,2 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 3,82 (dd, $J=8,2$ Hz, 7,3 Hz, 1/2H), 3,95 (dd, $J=7,2$ Hz, 6,2 Hz, 1/2H), 4,58 (dd, $J=8,0$ Hz, 7,3 Hz, 1/2H), 4,80 (dd, $J=8,5$ Hz, 6,4 Hz, 1/2H), 5,58-5,62 (m, 1H), 6,39 (s, 1/2H), 6,53 (s, 1/2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,24-7,38 (m, 4H), 7,55-7,68 (m, 2H), 8,06-8,18 (m, 2H), 8,45-8,55 (m, 2H).

EKSEMPEL 1702-[2-(Pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-yl]-3-oksa-1-aza-spiro[4.4]non-1-en

En løsning av N-(1-hydroksymetyl-cyklopentyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotin-amid (0,045 g, 0,144 mmol) og fosforoksyklorid i 5 ml toluen, ble rørt over natten. Blandingen ble konsentrert til tørrhet og løst i 5 ml metanol og tilsatt kalium-karbonat. Blandingen ble så konsentrert til et råprodukt som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med etylacetat, noe som ga 0,021 g av en gul olje.

HRMS 296,1417; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 1,65-1,74 (m, 4H), 1,86-1,91 (m, 2H), 1,96-2,03 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 7,08 (dd, $J=7,5$ Hz, 5,0 Hz, 1H), 7,32 (dd, $J=8,3$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,51-7,54 (m, 1H), 8,15-8,22 (m, 2H), 8,43-8,50 (m, 2H).

EKSEMPEL 171N-Propyl-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

- En løsning av 2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre (0,100 g, 0,462 mmol), BOP (0,205 g, 0,463 mmol) og 0,242 µl DIEA i 5 ml dimetylformamid, ble tilsatt n-propyl-amin (40 µl, 0,486 mmol) og rørt i 4 timer ved romtemperatur. Reaksjonen ble stoppet med 10 µl vann, og løsningen ble ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med alternerende porsjoner av 5% sitronsyre og en mettet bikarbonatløsning, så tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til et produkt som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med dietyleter, noe som ga 0,068 g av et hvitt krystallinsk fast stoff.
- 10 Smp. 55-56°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,98 (t, J=7,3 Hz, 3H), 1,61-1,70 (m, 2H), 3,45-3,50 (m, 2H), 7,19 (dd, J=7,5 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,38-7,41 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,72 (bs, 1H), 8,16 (dd, J=4,8 Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,52-8,63 (m, 3H).

- Forbindelsene i eksemplene 172-182 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 171, ved å anvende det tilsvarende aminet istedenfor n-propylamin. Varigheten av reaksjonen var mellom 1 og 24 timer.
- 15

EKSEMPEL 172N-Isopropyl-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

- 20 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,27 (d, J=6,4 Hz, 6H), 4,29-4,34 (m, 1H), 7,18 (dd, J=7,7 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,51 (bs, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 8,16 (dd, J=4,8 Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,53-8,62 (m, 3H).

EKSEMPEL 173N-Isobutyl-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

- 25 Analyse beregnet for C₁₅H₁₇N₃O₂; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,97 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,71-1,95 (m, 1H), 3,35 (dd, J=6,6 Hz, 5,8 Hz, 2H), 7,19 (dd, J=7,8 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,53-7,56 (m, 1H), 7,76 (bs, 1H), 8,16 (dd, J=4,8 Hz, 1,9 Hz, 1H), 8,52-8,63 (m, 3H).

EKSEMPEL 174N-Butyl-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

- 30 Smp. 55-56°C; analyse beregnet for C₁₅H₁₇N₃O₂; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,93 (t, J=7,5 Hz, 3H), 1,37-1,44 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,70 (bs, 1H), 8,15 (dd, J=4,8 Hz, 1,9 Hz, 1H), 8,51-8,63 (m, 3H).

EKSEMPEL 175N-Pentyl-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 61-62°C; analyse beregnet for C₁₆H₁₉N₃O₂: C, 67,32; H, 6,71; N, 14,72.

5 Funnet: C, 67,52; H, 6,88; N, 14,23.

EKSEMPEL 176(S)-N-sek-Butyl-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 64-65°C; analyse beregnet for C₁₅H₁₇N₃O₂: C, 66,40; H, 6,32; N, 15,49.

Funnet: C, 66,66; H, 6,48; N, 14,89; α = +9,0°, 10,9 mg/ml i metylenklorid.

10 EKSEMPEL 177

(R)-N-sek-Butyl-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 55-56°C; analyse beregnet for C₁₅H₁₇N₃O₂: C, 66,40; H, 6,32; N, 15,49.

Funnet: C, 67,14; H, 6,37; N, 14,70; α = -8,48°, 12,5 mg/ml i metylenklorid.

EKSEMPEL 178

15 2-(Pyridin-3-yloksy)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-nikotinamid

Smp. 196-197°C; analyse beregnet for C₁₈H₁₆N₄O₄S: C, 56,24; H, 4,20; N, 14,75.

Funnet: C, 54,96; H, 4,30; N, 14,11.

EKSEMPEL 1792-(Pyridin-3-yloksy)-N-(1-sulfamoyl-piperidin-4-ylmetyl)-nikotinamid

20 Smp. 165-166°C; HRMS 392,1382.

EKSEMPEL 180N-(1H-indol-4-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 134-135°C; analyse beregnet for C₂₀H₁₆N₄O₂: C, 69,76; H, 4,68; N, 16,27.

Funnet: C, 69,45; H, 4,63; N, 16,15.

25 EKSEMPEL 181

N-Pyridin-2-ylmetyl-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 118-119°C; analyse beregnet for C₁₇H₁₄N₄O₂: C, 66,66; H, 4,61; N, 18,29.

Funnet: C, 66,24; H, 4,58; N, 18,21.

EKSEMPEL 182

30 N-Benzo[1,3]dioksol-5-ylmetyl-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 130-131°C; analyse beregnet for C₁₉H₁₅N₃O₄: C, 65,32; H, 4,33; N, 12,03.

Funnet: C, 64,62; H, 4,14; N, 11,87.

EKSEMPEL 183N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-trifluormetylfenoksy)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-trifluormetyl-fenoksy)-nikotinsyre (0,311 g, 1,1 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,200 g, 1,21 mmol) og 2-hydroksy-benzotriazol-hydrat
 5 (0,178 g, 1,32 mmol) i 15 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,275 g, 1,43 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med 250 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vaske med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 4%
 10 metanol i metylenklorid, og dette ga 0,350 g av et skum. Smp. 37-39°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,56 (6H, s), 4,69 (2H, d, J=5,81 Hz), 7,2-7,6 (9H, m), 8,02 (1H, s), 8,20 (1H, m), 8,64 (1H, m).

Forbindelsen i eksempel 184 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 183,
 15 ved å anvende det tilsvarende aminet istedenfor 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 184N-(2-Klor-benzyl)-2-(3-trifluormetyl-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 88-90°C; analyse beregnet for C₂₀H₁₄N₂O₂F₃Cl: C, 59,05; H, 3,47; N, 6,89.
 20 Funnet: C, 58,89; H, 3,39; N, 6,94.

EKSEMPEL 1852-(2-Klor-fenyl)-N-[2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-yl]-acetamid

En rørt løsning av 2-klor-benzosyre (0,200 g, 1,17 mmol), 2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-ylamin (0,239 g, 1,28 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,190 g, 1,40 mmol) i 15
 25 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 2-dietylaminoetyl-klorid-hydroklorid (0,292 g, 1,52 mmol) og rørt over weekenden. Blandingen ble fortynnet med 200 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over natrium-sulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silikagel. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,093 g av et fast
 30 stoff. Smp. 137-139°C; analyse beregnet for C₁₈H₁₄N₃O₂Cl: C, 63,63; H, 4,15; N, 12,37. Funnet: C, 63,30; H, 4,30; N, 12,34.

Forbindelsen i eksempel 186 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 187, ved å anvende den tilsvarende karboksylsyren istedenfor 2-klor-benzosyre. Reaksjonen
 35 varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 1862-(4-Acetyl-fenyl)-N-[2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-yl]-acetamid

Smp. 110-112°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,6 (3H, s), 3,90 (2H, s), 7,0-8,7 (12H, m).

EKSEMPEL 1875 2-(3-Klor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-klor-fenoksy)-nikotinsyre (0,301 g, 1,21 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,200 g, 1,21 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,178 g, 1,32 mmol) i 15 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbo-diimid-hydroklorid (0,275 g, 1,43 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så
10 fortynnet med 200 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann, 1 N natrium-hydroksid og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensed ved kromatografi på silikagel og eluert med 6% metanol i metylenklorid, og dette ga 0,258 g av et fast stoff.

Smp. 57-59°C; analyse beregnet for C₂₂H₂₁N₂O₃Cl: C, 66,50; H, 5,33; N, 7,06.

15 Funnet: C, 67,15; H, 5,95; N, 6,68.

Forbindelsen i eksempel 189 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 188, ved å bruke det tilsvarende aminet istedenfor 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol.

Reaksjonen varte mellom 1 og 3 timer.

20

EKSEMPEL 189N-(2-Klor-benzyl)-2-(3-klor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 126-128°C; analyse beregnet for C₁₉H₁₄N₂O₂Cl₂: C, 61,14; H, 3,78; N, 7,51.

Funnet: C, 61,07; H, 3,73; N, 7,51.

25

EKSEMPEL 190(S)-2-(4-{2-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-[1,3]-dioksolan-4-yl}-fenyl)propan-2-ol

En løsning av (S)-4-{2-[2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-[1,3]dioksolan-4-yl}-benzoesyre-etyleter (0,085 g, 0,2 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran, ble ved -78°C dråpevis tilsatt 1,4 M metyllitium i dietyleter (0,45 ml, 0,6 mmol) mens temperatur-en ble holdt under -60°C,
30 hvoretter blandingen ble rørt ved -78°C i 90 minutter. Den ble så oppvarmet til 0°C, reaksjonen ble stoppet med mettet NH₄Cl, og blandingen ble så ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensed ved kromatografi på silikagel og eluert med ¼ etylacetat/heksan, og dette ga 0,45 g av en fargeløs olje.

Analyse beregnet for $C_{23}H_{22}NO_4F$: C, 69,86; H, 5,61; N, 3,54. Funnet: C, 70,85; H, 6,22; N, 3,15; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,58 (s, 6H), 3,90-4,00 (m, 1H), 4,38-4,42 (m, 1/2H), 4,54-4,58 (m, 1/2H), 5,21-5,28 (m, 1H), 6,37 (s, 1/2H), 6,55 (s, 1/2H), 6,98-7,15 (m, 5H), 7,34-7,38 (m, 2H), 7,44-7,52 (m, 2H), 7,99-8,16 (m, 2H).

5

Forbindelsene i eksemplene 191-192 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 190, ved å anvende den tilsvarende esteren istedenfor (S)-4-{2-[2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-[1,3]dioksolan-4-yl}-benzoesyre-etyler. Reaksjonen varte mellom 1 og 3 timer.

10

EKSEMPEL 191

cis-(R)-2-(4-{2-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-[1,3]dioksolan-4-yl}-fenyl)-propan-2-ol

Analyse beregnet for $C_{23}H_{22}NO_4F$; $\alpha = -45,3^\circ$, 15,2 mg/ml i metylenklorid; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,58 (s, 6H), 3,96-4,00 (m, 1H), 4,39-4,42 (m, 1H), 5,21-5,24 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,04-7,14 (m, 5H), 7,40 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J=8,5$ Hz, 2H), 8,05-8,16

15

(m, 2H).

EKSEMPEL 192

trans-(R)-2-(4-{2-[2-(4-fluorfenoksy)pyridin-3-yl]-[1,3]dioksolan-4-yl}fenyl)propan-2-ol

Analyse beregnet for $C_{23}H_{22}NO_4F$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1,58 (s, 6H), 3,92 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,55-4,58 (m, 1H), 5,23-5,28 (m, 1H), 6,54 (s, 1H), 7,03-7,19 (m, 5H), 7,40 (d, $J=8,3$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J=8,1$ Hz, 2H), 7,99-8,15 (m, 2H).

20

EKSEMPEL 193

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-nikotinamid

En løsning av 2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,110 g, 0,470 mmol), BOP (0,205 g, 0,470 mmol) og DIEA (0,241 μ l, 1,42 mmol) i 5 ml dimetylformamid, ble tilsatt 4-aminometyl-benzensulfonamid (0,105 g, 0,470 mmol), og blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonen ble stoppet med vann, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med alternerende porsjoner av 5% sitronsyre og mettet bikarbonat, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til et produkt som ble omkrystallisert fra etylacetat til 0,100 g hvite krystaller.

25

30

Smp. 222-223°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{16}N_3O_4SF$: C, 56,85; H, 4,02; N, 10,47. Funnet: C, 55,52; H, 4,14; N, 10,16.

Forbindelsene i eksemplene 194-195 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 193, ved å bruke det tilsvarende amin istedenfor 4-aminometyl-benzensulfonamid.

35

Reaksjonen varte mellom 1 og 3 timer.

EKSEMPEL 1942-(4-Fluor-fenoksy)-N-(1-sulfamoyl-piperidin-4-ylmetyl)-nikotinamid

Smp. 225-226°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{21}N_4O_4SF$: C, 52,93; H, 5,18; N, 13,72.

5 Funnet: C, 52,73; H, 5,16; N, 13,72.

EKSEMPEL 195N-(3,4-Dihydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 55-57°C; HRMS 329,1324.

EKSEMPEL 19610 2-(3-Cyano-fenoksy)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-nikotinamid

En løsning av 2-(3-cyano-fenoksy)-nikotinsyre (0,140 g, 0,600 mmol), BOP (0,260 g, 0,600 mmol) og DIEA (0,310 µl, 1,8 mmol) i 5 ml dimetylformamid, ble tilsatt 4-amino-metyl-benzensulfonamid (0,135 g, 0,600 mmol), og blandingen ble rørt ved romtemperatur over natten. Reaksjonen ble stoppet med vann, og bland-ingen ekstrahert med etylacetat.

15 De samlede organiske ekstrakter ble vasket med alternerende porsjoner av 5% sitronsyre og mettet bikarbonat, tørket over natrium-sulfat, filtrert og konsentrert til et produkt som ble omkrystallisert fra etylacetat til 0,100 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 179-180°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{16}N_4O_4S$: C, 58,81; H, 3,95; N, 13,72.

Funnet: C, 57,47; H, 4,15; N, 13,45.

20 EKSEMPEL 197N-(4-Sulfamoyl-benzyl)-2-(3-tetrazol-1-yl-fenoksy)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-tetrazol-1-yl-fenoksy)-nikotinsyre (0,050 g, 0,180 mmol), 4-amino-metyl-benzensulfonamid (0,060 g, 0,26 mmol) og 1-hydroksy-benzotriazol-hydrat (0,031 g, 0,23 mmol) i 2 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 2-dietylaminotetylklorid-hydroklorid (0,044 g, 0,23 mmol) og rørt over natten. Bland-ingen ble fortynnet med 200 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann, 1 N natriumhydroksid og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et produkt som ble rensert ved kromatografi på silikagel og eluert med 5% metanol i metylen-klorid til et hvitt fast stoff (0,013 g).

30 Smp. 72-74°C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,55 (d, J=6,0 Hz, 2H), 6,74-6,84 (m, 2H), 7,21-7,37 (m, 4H), 7,49 (d, J=8,5 Hz, 2H), 7,72 (d, J=8,3 Hz, 2H), 8,10-8,21 (m, 2H), 9,05 (t, J=6,0 Hz, 1H).

EKSEMPEL 198N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheksylmetyl]-2-(3-metoksy-fenoksy)-nikotinamid

En løsning av 4-([2-(3-metoksy-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cykloheksankarboksytsyre-etyler (0,260 g, 0,63 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran, ble ved -78°C

5 dråpevis tilsatt 1,4 M metyllitium i dietyler (1,4 ml, 1,89 mmol) mens temperaturen ble holdt under -60°C, hvorefter temperaturen ble holdt på 78°C i 2 timer, og blandingen ble deretter hensatt for oppvarming til romtemperatur over weekenden. Reaksjonen ble stoppet med mettet NH₄Cl, og blandingen ble ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert

10 og konsentrert til et produkt som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med en 1:1-blanding av etylacetat og heksan, og dette ga 0,077 g av en blekgul olje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,02-1,22 (m, 10H), 1,52-1,56 (m, 2H), 1,82-1,88 (m, 4H), 3,32-3,36 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 6,70-6,74 (m, 2H), 6,80-6,83 (m, 1H), 7,12-7,16 (m, 1H), 7,33 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,93 (bs, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 8,60-8,61 (m, 1H).

15

EKSEMPEL 1992-(3-Klor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)cykloheksylmetyl]-nikotinamid

4-([2-(3-Klor-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cykloheksan-karboksytsyre-etyler (0,220 g, 0,53 mmol) i 5 ml tetrahydrofuran, ble ved -78°C dråpevis tilsatt 1,4 M

20 metyllitium i dietyler (1,13 ml, 1,58 mmol) mens temperaturen ble holdt under -60°C, og så rørt ved -78°C i 2 timer og hensatt for oppvarming til romtemperatur. Reaksjonen ble stoppet med mettet NH₄Cl, og blandingen ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til et produkt som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 2/3

25 etylacetat/heksan, noe som ga 0,040 g av en hvit olje.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,84-1,70 (m, 12H), 1,83-1,87 (m, 4H), 3,30-3,37 (m, 2H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,11-7,19 (m, 2H), 7,24-7,27 (m, 1H), 7,35-7,39 (m, 1H), 7,79 (bs, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,60-8,62 (m, 1H).

30

EKSEMPEL 2002-(3-Metoksy-fenoksy)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-nikotinamid

En løsning av 2-(3-metoksy-fenoksy)-nikotinsyre (0,200 g, 0,820 mmol), BOP (0,360 g, 0,820 mmol) og DIEA (425 µl, 2,45 mmol) i 5 ml dimetylformamid, ble tilsatt 4-amino-metylbenzensulfonamid (0,182 g, 0,820 mmol), og blandingen ble rørt ved romtemperatur

35 over natten. Reaksjonen ble stoppet med vann, og blandingen ble ekstrahert med etyl-

acetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med alternerende porsjoner av 5% sitronsyre og mettet natriumbikarbonat, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til et produkt som ble om-krystallisert fra etylacetat til 0,260 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 142-143°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{19}N_3O_5S$: C, 58,10; H, 4,63; N, 10,16.

5 Funnet: C, 58,11; H, 4,91; N, 9,83.

Forbindelsen i eksempel 201 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 200, ved å anvende det tilsvarende amin istedenfor 4-aminometyl-benzensulfonamid.

Reaksjonen varte mellom 1 og 3 timer.

10

EKSEMPEL 201

N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-metoksy-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 69-71°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{24}N_2O_4$: C, 72,39; H, 6,16; N, 7,14.

Funnet: C, 69,42; H, 6,34; N, 7,17.

15

EKSEMPEL 202

2-(3-Fluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-fluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,250 g, 1,07 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,195 g, 1,18 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,173 g, 1,28 mmol) i 15 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbo-
20 diimid-hydroklorid (0,173 g, 1,28 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med 300 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensed ved kromatografi på silikagel. Omkrystallisering fra etylacetat/ heksan, ga 0,400 g av et fast stoff.

25 Smp. 106-108°C; analyse beregnet for $C_{22}H_{21}N_2O_3F$: C, 69,46; H, 5,56; N, 7,36.

Funnet: C, 69,05; H, 5,68; N, 7,25.

EKSEMPEL 203

N-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-2-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenyl]-acetamid

2-(4-Acetyl-fenyl)-N-[2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-acetamid (0,270 g, 0,741 mmol) i
30 15 ml tetrahydrofuran, ble ved -78°C, ved hjelp av en sprøyte, tilsatt 1,0 M metyllitium i tetrahydrofuran (1,63 ml, 1,63 mmol), og blandingen ble rørt ved -78°C i 75 minutter.

Ytterligere 0,8 ml metyllitium ble tilsatt, og blandingen ble oppvarmet til 0°C i 10 minutter og så igjen avkjølt til -78°C. Reaksjonen ble stoppet med vann, blandingen hensatt for oppvarming til romtemperatur og så ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske
35 ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og

konsentrert til et hvitt fast stoff som ble rensed ved kromatografi på silikagel og eluert med 2% metanol i metylenklorid, og dette ga et hvitt fast stoff. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,032 g av et fast stoff.

Smp. 135-137°C; analyse beregnet for $C_{22}H_{21}N_2O_3F$: C, 69,46; H, 5,56; N, 7,36. Funnet:

5 C, 69,46; H, 5,92; N, 7,73.

EKSEMPEL 204

(-)-N-[5-(1-Hydroksy-etyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

0,287 g N-[5-(1-Hydroksy-etyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid ble skilt på en Chiral Cel OJ kolonne og eluert med 70/30 heptan/iso-propanol, og dette ga et produkt. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,070 g av et fast stoff.

Smp. 85-87°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{17}N_3O_3S$: C, 60,83; H, 8,82; N, 11,82.

Funnet: C, 55,38; H, 4,68; N, 10,82; $\alpha = -7,02^\circ$.

Forbindelsen i eksempel 205 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten i eksempel 204.

15

EKSEMPEL 205

(+)-N-[5-(1-Hydroksy-etyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

Smp. 88-90°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{17}N_3O_3S$: C, 60,83; H, 8,82; N, 11,82.

Funnet: C, 57,80; H, 5,06; N, 11,21; $\alpha = +7,73^\circ$.

20

EKSEMPEL 206

N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-metylsulfanylfenoksy)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-metylsulfanylfenoksy)-nikotinsyre (2,5 g, 9,58 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (1,896 g, 11,50 mmol) og 1-hydroksy-benzotriazol-hydrat (1,55 g, 11,50 mmol) i 60 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (2,39 g, 12,45 mmol), og blandingen ble rørt over natten.

Den ble så fortynnet med 300 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en gul olje som ble rensed ved kromatografi på silikagel og eluert med 3,5% metanol i metylenklorid til et hvitt fast stoff. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,550 g av et fast stoff.

30

Smp. 107-109°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{24}N_2O_3S$: C, 67,62; H, 5,92; N, 6,86.

Funnet: C, 67,53; H, 5,76; N, 6,91.

EKSEMPEL 207N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-metansulfonylfenoksy)-nikotinamid

- En løsning av N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-metylsulfanyl-fenoksy)-nikotinamid (3,5 g, 8,5 mmol) og MCPBA (3,945 g, 18,8 mmol) i 40 ml metylenklorid, ble
- 5 rørt ved romtemperatur i 1 time. Blandingen ble fortynnet med etylacetat, vasket med vann, 1 N natriumhydroksid og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et hvitt fast stoff som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 2% metanol i metylenklorid til 1,64 g av et hvitt fast stoff.
- Smp. 51-53°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{24}N_2O_5S$: C, 62,71; H, 5,49; N, 6,38.
- 10 Funnet: C, 61,87; H, 5,48; N, 6,29.

EKSEMPEL 208N-Pyridin-4-ylmetyl-(2-pyridin-3-yloksy)-nikotinamid

- En løsning av 2-(pyridin-3-yloksy)-nikotinsyre (0,0664 g, 0,31 mmol) i tionyl-klorid (1,12 ml, 15,4 mmol), ble oppvarmet til 50°C. Etter 1,5 timer, ble reaksjons-blandingen avkjølt
- 15 til romtemperatur og konsentrert under redusert trykk. 2,5 ml pyridin ble tilsatt, fulgt av C-pyridin-4-yl-metylamin (47 µl, 0,47 mmol) ved rom-temperatur. Etter 2 timer, ble blandingen konsentrert for å fjerne pyridinet. Rå-produktet ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 9/1 etylacetat/-metanol, noe som ga 0,0331 g av et fast stoff.
- Smp. 142-144°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{14}N_4O_2$: C, 66,66; H, 4,61; N, 18,29.
- 20 Funnet: C, 66,40; H, 4,56; N, 17,94.

EKSEMPEL 2092-(4-Fluor-fenoksy)-N-(5-metyl-pyrazin-2-ylmetyl)-nikotinamid

- En løsning av 2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,0766 g, 0,33 mmol) i 2 ml tionylklorid, ble oppvarmet til 50°C. Etter 1,5 timer, ble reaksjonsblandingen av-kjølt til romtemperatur
- 25 og konsentrert under redusert trykk. Resten ble løst i 2 ml pyridin og tilsatt C-(5-metyl-pyrazin-2-yl)-metylamin (0,14 g, 1,0 mmol). Etter 1,5 timer, ble blandingen konsentrert under redusert trykk og renset ved kromato-grafi på silikagel og eluert med 1:1 etylacetat/heksan, noe som ga et hvitt fast stoff.
- Smp. 159°C; analyse beregnet for $C_{18}H_{15}N_4O_2F$: C, 63,90; H, 4,47; N, 16,56.
- 30 Funnet: C, 63,78; H, 4,39; N, 16,26.

Forbindelsen i eksempel 210 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 209, ved å anvende det tilsvarende amin istedenfor C-(5-metyl-pyrazin-2-yl)-metylamin. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 2105-{{2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl}-amino}-pentansyre-etylester

Analyse beregnet for $C_{19}H_{21}N_2O_4F$: C, 63,32; H, 5,87; N, 7,77. Funnet: C, 62,42; H, 5,62; N, 7,52; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,21 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,69 (4H, m), 2,33 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 3,49 (2H, m), 4,08 (2H, q, $J=7,06$, 14,11), 7,13 (4H, m), 7,86 (1H, s), 8,17 (1H, dd, $J=2,08$, 4,77), 8,59 (1H, dd, $J=2,07$, 7,67).

EKSEMPEL 2112-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-fenyl]-N-[2-(pyridin-3-yloksy)pyridin-3-yl]-nikotinamid

En løsning av 2-(4-acetyl-fenyl)-N-[2-pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-yl]-acetamid (0,130 g, 0,374 mmol) i 10 ml tetrahydrofuran, ble ved $-78^\circ C$ tilsatt 1,0 M metyl-litium i tetrahydrofuran (1,123 ml, 1,123 mmol), og blandingen ble rørt ved $-78^\circ C$ i 30 minutter, hensatt for oppvarming til romtemperatur i 30 minutter og så avkjølt til $-78^\circ C$. Reaksjonen ble stoppet med vann, og blandingen ekstrahert med etyl-acetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et produkt som ble rensert ved kromatografi på silika og eluert med 3% metanol i metylenklorid. Om-krystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,045 g av et fast stoff.

Smp. $122-124^\circ C$; analyse beregnet for $C_{21}H_{21}N_3O_3$: C, 69,41; H, 5,82; N, 11,50.

Funnet: C, 69,02; H, 6,12; N, 11,30.

EKSEMPEL 2122-(4-Fluor-fenoksy)-N-(5-hydroksy-5-metyl-heksyl)-nikotinamid

En løsning av 5-{{2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-karbamoyl}-amino}-pentan-syre-etylester (0,0231 g, 0,06 mmol) i 1 ml tetrahydrofuran, ble ved $-78^\circ C$, ved hjelp av en sprøyte, tilsatt 1,4 M litium i dietyler (186 μl , 0,26 mmol), og blandingen ble rørt ved $-78^\circ C$ i 2 timer. 200 μl vann ble tilsatt, og blandingen ble opp-varmet til romtemperatur. Reaksjonsblanding ble fortynnet med etylacetat, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en klar olje.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{23}N_2O_3F$: C, 65,88; H, 6,69; N, 8,09.

Funnet: C, 63,17; H, 5,73; N, 7,46; ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,21 (6H, m), 1,51 (3H, m), 1,67 (2H, m), 3,52 (2H, m), 4,10 (1H, q, $J=7,17$, 14,30), 7,17 (4H, m), 7,86 (1H, s), 8,20 (1H, dd, $J=2,11$, 4,89), 8,58 (1H, dd, $J=2,16$, 7,67).

EKSEMPEL 213N-[2-(3-Acetyl-fenoksy)-pyridin-3-yl]-2-[4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-fenyl]-acetamid

En løsning av 2-(4-acetylfenyl)-N-[2-(3-cyano-fenoksy)-pyridin-3-yl]-acetamid (0,250 g, 1,484 mmol) i 15 ml tetrahydrofuran, ble ved -78°C tilsatt 1,0 M metyllitium i tetrahydro-

5 furan (5,2 ml, 5,2 mmol), og blandingen ble rørt ved -78°C i 1 time. Ytterligere 2,0 ml metyllitium ble tilsatt, og blandingen ble rørt i 5 minutter før oppvarming til romtemperatur. Reaksjonen ble stoppet med vann, og blandingen ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 30%

10 etylacetat i heksan. Om-krystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,082 g hvite krystaller. Smp. 85-87°C; analyse beregnet for C₂₄H₂₄N₂O₄: C, 71,27; H, 5,98; N, 6,93. Funnet: C, 68,61; H, 6,30; N, 6,19.

EKSEMPEL 1242-(3-Cyano-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)cykloheksylmetyl]-nikotinamid

15 En løsning av 4-[[2-(3-cyano-fenoksy)-pyridin-3-ylkarbamoyl]-metyl]-cyklo-heksan-karboksylsyre-etylester (0,180 g, 0,46 mmol) i 6 ml tetrahydrofuran, ble ved hjelp av en sprøyte ved -78°C, tilsatt 1,4 M metyllitium i dietyleter (980 µl, 1,37 mmol), og blandingen ble rørt ved -78°C i 2 timer. Reaksjonen ble stoppet med 200 µl mettet NH₄Cl og oppvarmet til romtemperatur. Blandingens ble fortynnet med etylacetat, tørket over

20 magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en lysegul olje som utkrystalliserte seg ved henstand. Smp. 129-130°C; analyse beregnet for C₂₃H₂₇N₃O₃: C, 70,21; H, 6,92; N, 10,68. Funnet: C, 69,23; H, 6,88; N, 10,37.

EKSEMPEL 215

25 3-{3-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzylkarbamoyl]-pyridin-2-yloksy}-benzosyre-metylester

En løsning av 2-(3-metoksykarbonyl-fenoksy)-nikotinsyre (0,400 g, 1,463 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,266 g, 1,61 mmol) og 1-hydroksy-benzotriazol-hydrat (0,237 g, 1,755) i 20 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 2-dietylaminohydroklorid (0,365 g, 1,90 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og salt-

30 løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til 0,360 g av en hvitt skum. MS (m/e) 420 (M⁺+1); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,50 (6H, s), 3,90 (3H, s), 4,70 (2H, d, J=5,60 Hz), 7,20-8,65 (12H, m).

EKSEMPEL 2162-(4-Fluor-fenoksy)-N-(5-okso-morfolin-2-ylmetyl)-nikotinamid

En løsning av 6-aminometyl-morfolin-3-on-hydroklorid (0,200 g, 1,2 mmol) og trietylamin (0,150 g, 1,5 mmol) i dimetylformamid, ble rørt ved romtemperatur i 30 minutter. En rørt
 5 løsning av 2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,280 g, 1,2 mmol), 1-hydroksybenzotriazol-
 hydrat (0,237 g, 1,755 mmol) og 2-dietylaminometyl-klorid-hydroklorid (0,30 g, 1,56 mmol)
 ble tilsatt, og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med vann og ekstrahert
 med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning,
 tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et hvitt fast stoff som ble rensset ved
 10 kromatografi på silikagel og eluert med 5% metanol i metylenklorid. Omkrystallisering fra
 etyl-acetat/heksan, ga 0,175 g hvite krystaller.

Smp. 157-159°C; analyse beregnet for $C_{17}H_{16}N_3O_4F$: C, 59,14; H, 4,67; N, 12,17.

Funnet: C, 59,00; H, 4,69; N, 12,19.

EKSEMPEL 2172-(3-Cyano-fenoksy)-N-(5-metyl-pyrazin-2-ylmetyl)-nikotinamid

En løsning av 2-(3-cyano-fenoksy)-nikotinsyre (0,0067 g, 0,03 mmol) i tionylklorid (500
 µl, 6,9 mmol) ble rørt ved romtemperatur i 3 timer og så redusert under redusert trykk, til
 et hvitt fast stoff. Dette ble tilsatt 300 µl pyridin og C-(5-metyl-pyrazin-2-yl)-metylamin
 (0,0038 g, 0,03 mmol). Blandingens ble hensatt ved romtemperatur i 3 timer og så
 20 konsentrert under redusert til 0,0093 g av et hvitt fast stoff.

Analyse beregnet for $C_{19}H_{15}N_5O_2$: C, 66,08; H, 4,38; N, 20,26.

Funnet: C, 56,89; H, 5,02; N, 18,31.

EKSEMPEL 218N-[2-(3-Cyano-fenoksy)-pyridin-3-yl]-2-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenyl]-acetamid

En løsning av 2-(4-acetyl-fenyl)-N-[2-(3-cyano-fenoksy)-pyridin-3-yl]-acetamid (0,360 g,
 0,96 mmol) i 15 ml tetrahydrofuran, ble ved -78°C tilsatt 1,0 M metyllitium (2,03 ml, 2,03
 mmol) i 20 ml tetrahydrofuran og så rørt ved -78°C i 1 time. Reaksjonen ble stoppet med
 vann, og blandingen ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann
 og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et hvitt fast stoff som
 30 ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 40% etylacetat i heksan.

Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,115 g hvite krystaller.

Smp. 97-99°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{21}N_3O_3$: C, 71,30; H, 5,46; N, 10,85.

Funnet: C, 70,96; H, 5,30; N, 10,69.

EKSEMPEL 2192-(Pyridin-3-yloksy)-N-(4-trifluoracetyl-benzyl)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(pyridin-3-yloksy)-N-[4-(2,2,3-trifluor-1-hydroksy-etyl)-benzyl]-
 5 nikotinamid (0,350 g, 0,87 mmol), NMO (0,153 g, 1,3 mmol) og 0,5 g 4 Å molekylære
 siler i metylenklorid, ble tilsatt TPAP (0,015 g, 0,04 mmol), og bland-ingen ble rørt ved
 romtemperatur i 4 timer. Den ble så filtrert gjennom celitt, vasket med vann, tørket over
 magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk til en olje som ble rensed ved
 kromatografi på silikagel og eluert med 5% metanol i metylenklorid til 0,151 g av et fast
 10 stoff.

Smp. 134-136°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{14}N_3O_3F_3$: C, 59,85; H, 3,52; N, 10,47.

Funnet: C, 59,56; H, 3,63; N, 10,20.

EKSEMPEL 2202-(3-Acetyl-fenoksy)-N-pyridin-4-ylmetyl-nikotinamid

15 En løsning av 2-(3-acetyl-fenoksy)-nikotinsyre (0,356 g, 1,39 mmol), C-pyridin-4-ylmetyl-
 amin (0,150 g, 1,39 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,224 g, 1,66 mmol) i tørr
 dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid
 (0,319 g, 1,66 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med 100 ml
 vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann
 20 og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et hvitt fast stoff som
 ble rensed ved kromatografi på silikagel og eluert med etylacetat, noe som ga et hvitt fast
 stoff. Omkrystallisering av dette fra etylacetat/heksan, ga 0,220 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 148-150°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{17}N_3O_3$: C, 67,15; H, 4,93; N, 12,10.

Funnet: C, 66,57; H, 4,55; N, 11,43.

25

Forbindelsene i eksemplene 221-224 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra
 eksempel 220, ved å bruke de tilsvarende aminer istedenfor C-pyridin-4-yl-metylamin.
 Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

30

EKSEMPEL 2212-(3-Acetyl-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 52-54°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{24}N_2O_4$: C, 71,27; H, 5,98; N, 6,93.

Funnet: C, 69,78; H, 5,54; N, 6,83.

EKSEMPEL 2222-(3-Acetyl-fenoksy)-N-(2-klor-benzyl)-nikotinamid

Smp. 140-142°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{17}N_2O_3Cl$: C, 66,23; H, 4,50; N, 7,36.

5 Funnet: C, 65,84; H, 4,22; N, 6,88.

EKSEMPEL 2232-(3-Acetyl-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-etyl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 105-107°C; MS (m/e) 391 ($M^+ + 1$).

EKSEMPEL 22410 2-(3-Acetyl-fenoksy)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-nikotinamid

Smp. 162-164°C; MS (m/e) 425 (M^+); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 2,55 (3H, s), 4,56 (2H, d, $J=6,0$ Hz), 7,2-9,2 (12H, m).

EKSEMPEL 2252-[3-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-N-pyridin-4-ylmetyl-nikotinamid

15 En løsning av 2-(3-acetyl-fenoksy)-N-pyridin-4-ylmetyl-nikotinamid (0,180 g, 0,51 mmol) i 20 ml tetrahydrofuran, ble ved -78°C tilsatt 1,0 M metyllitium i THF/kumen (1,14 ml, 1,14 mmol), og blandingen ble rørt ved -78°C i 1 time. Reaksjon-en ble stoppet med vann, og blandingen fortynnet med etylacetat. De organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et produkt som ble

20 renset ved kromatografi på silikagel og eluert med etylacetat til et hvitt skum.

MS (m/e) 364 ($M^+ + 1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,58 (6H, s), 4,70 (2H, d, $J=5,81$ Hz), 7,0-8,7 (12H, M).

EKSEMPEL 226N-(2-Klor-benzyl)-2-[3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-nikotinamid

25 En løsning av 2-(3-acetyl-fenoksy)-N-(2-klor-benzyl)-nikotinamid (0,410 g, 1,307 mmol) i 20 ml tetrahydrofuran, ble ved -78°C tilsatt 1,0 M metyllitium (2,7 ml, 2,697 mmol), og blandingen ble rørt ved -78°C i 1 time og så oppvarmet til rom-temperatur i 1 time. Reaksjonen ble stoppet med vann, og blandingen fortynnet med etylacetat. De organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og

30 konsentrert til en olje som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 2% metanol i metylenklorid i en olje.

MS (m/e) 397 ($M^+ + 1$); ^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,60 (6H, s), 4,78 (2H, d, $J=6,01$ Hz), 7,0-7,5 (9H, m), 8,20 (1H, m), 8,55 (1H, bs), 8,62 (1H, m).

Forbindelsen i eksempel 227 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten i eksempel 226, ved å bruke det tilsvarende ketonet istedenfor 2-(3-acetyl-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

5

EKSEMPEL 227

N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-[3-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-fenoksy]-nikotinamid

MS (m/e) 421 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,54 (6H, s), 1,57 (6H, s), 4,67 (2H, d), 7,0-7,5 (9H, m), 8,10-8,70 (3H, m).

10

EKSEMPEL 228

N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-trifluormetoksy)fenoksy]-nikotinamid

En løsning av 2-(3-trifluormetoksy-fenoksy)-nikotinsyre (0,409 g, 1,366 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,200 g, 1,24 mmol) og 1-hydroksy-benzotriazol-hydrat (0,185 g, 1,366 mmol) i tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,286 g, 1,50 mmol), og blandingen ble rørt over natten.

15

Den ble så fortynnet med etylacetat som ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 3,5% metanol i metylenklorid til 0,430 g av en olje.

MS (m/e) 447 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,50 (6H, s), 4,70 (2H, d, $J=5,81$ Hz), 7,0-7,5 (9H, m), 8,00 (1H, m), 8,65 (1H, m).

20

EKSEMPEL 229

N-(4-Acetyl-cykloheksylmetyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

4-[[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-ylkarbamoyl]-metyl]-cykloheksankarboksyl-syre-etyler (3,01 g, 7,5 mmol) i 40 ml tetrahydrofuran, ble langsomt ved -78°C tilsatt 1,4 M metyllitium i dietyler (16,1 ml, 22,5 mmol), og blandingen ble rørt ved -78°C i 1 time og så langsomt oppvarmet til -30°C . Reaksjonen ble stoppet med 600 μl mettet NH_4Cl , og blandingen oppvarmet til romtemperatur. Den ble så fortynnet med etylacetat, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en lysegul olje som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 3/2 heksan/etylacetat til 1/3 heksan/etylacetat, og dette ga en klar olje som stivnet ved henstand (0,3500 g).

30

Smp. $110-111^\circ\text{C}$; analyse beregnet for $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$: C, 68,09; H, 6,26; N, 7,56.

Funnet: C, 67,32; H, 6,26; N, 7,40.

EKSEMPEL 2302-(2,4-Difluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

En løsning av 2-(2,4-difluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,19 mmol), 2-(4-amiometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,217 g, 1,31 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,177 g, 1,31 mmol) i tørr dimetylformamid ble tilsatt 1-(3-dimetylamio)propyl-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,273 g, 1,43 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble helt over i 100 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 40% etylacetat i heksan, til et hvitt fast stoff. Dette ble omkrystallisert fra etylacetat/heksan til 0,336 g av et hvitt fast stoff. Smp. 92-94°C; analyse beregnet for C₂₀H₂₀N₂O₃F₂: C, 66,32; H, 5,06; N, 7,03. Funnet: C, 66,28; H, 4,92; N, 6,89.

EKSEMPEL 2312-(3,4-Difluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

En løsning av 2-(2,3-difluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,19 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,217 g, 1,31 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,177 g, 1,31 mmol) i tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,273 g, 1,43 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så helt over i 100 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 40% etylacetat i heksan til en olje. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,337 g av et hvitt fast stoff. Smp. 98-100°C; analyse beregnet for C₂₂H₂₀N₂O₃F₂: C, 66,32; H, 5,06; N, 7,03. Funnet: C, 66,40; H, 4,94; N, 6,89.

Forbindelsene i eksemplene 232-233 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 231, ved å bruke de tilsvarende aminer istedenfor 2-(4-amino-metyl-fenyl)-propan-2-ol. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 2322-(3,4-Difluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-cyklobutyl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 74-76°C; analyse beregnet for C₂₃H₂₀N₂O₃F₂: C, 67,31; H, 4,91; N, 6,83. Funnet: C, 67,14; H, 4,93; N, 6,67.

EKSEMPEL 233

N-[2-(Klor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3,4-difluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 119-211°C; analyse beregnet for C₂₂H₁₉N₂O₃F₂Cl: C, 61,65; H, 4,42; N, 6,47.

Funnet: C, 61,31; H, 4,56; N, 6,65.

5

EKSEMPEL 234

4-([2-(3-Acetyl-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)-
cykloheksankarboksylysyre-etyler

En løsning av 4-aminometyl-cykloheksankarboksylysyre-etyler-hydroklorid (0,410 g, 1,853 mmol), 2-(3-acetyl-fenoksy)-nikotinsyre (0,500 g, 1,946 mmol), 1-hydroksy-
10 benzotriazol-hydrat (0,275 g, 2,04 mmol) og 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbodi-
imid-hydroklorid (0,330 g, 2,22 mmol) i 30 ml dimetylformamid, ble rørt i 10 minutter.
Den rørte løsningen ble tilsatt trietylamin (0,280 g, 2,78 mmol) og rørt over natten ved
romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med 200 ml vann og ekstrahert med etylacetat.
De samlede ekstrakter ble vasket med vann og salt-løsning, tørket over magnesiumsulfat,
15 filtrert og konsentrert til et gult fast stoff som ble rensset ved kromatografi på silikagel og
eluert med 40% etylacetat i heksan. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,680 g
hvite krystaller.

Smp. 118-120°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,02 (2H, q, J=12,866 Hz), 1,2 (3H, t), 1,4 (2H, q),
1,6 (1H, m), 1,85 (2H, d, J=12,5 Hz), 2,0 (2H, d, J=12,5 Hz), 2,2 (1H, m), 2,6 (3H, s), 3,4
20 (2H, m), 4,10 (2H, t), 7,2-8,7 (7H, m).

Forbindelsene i eksemplene 235-237 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra
eksempel 234, ved å bruke de tilsvarende aminer istedenfor 4-amino-metyl-cykloheksan-
karboksylysyre-etyler-hydroklorid. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

25

EKSEMPEL 235

2-(3-Acetyl-fenoksy)-N-[2-klor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 102-104°C; analyse beregnet for C₂₄H₂₃N₂O₄Cl: C, 65,68; H, 5,28; N, 6,38.

Funnet: C, 65,39; H, 5,08; N, 6,15.

30

EKSEMPEL 236

2-(4-Acetyl-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 95-97°C; analyse beregnet for C₂₄H₂₄N₂O₄: C, 71,27; H, 5,98; N, 6,93.

Funnet: C, 70,19; H, 5,93; N, 7,02.

35

EKSEMPEL 237

2-(3-Acetyl-fenoksy)-N-[2-fluor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

Smp. 68-70°C; MS (m/e) 423 (M⁺+1).

EKSEMPEL 238

5 2-(3,5-Difluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

En løsning av 2-(3,5-difluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,19 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,197 g, 1,19 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,177 g, 1,31 mmol) i tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,273 g, 1,43 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så helt over
10 i 100 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silika og eluert med 40% etylacetat i heksan til en olje. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,328 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 68-70; analyse beregnet for C₂₂H₂₀N₂O₃F₂: C, 66,32; H, 5,06; N, 7,03.

15 Funnet: C, 67,30; H, 5,39; N, 6,56.

EKSEMPEL 239

trans-2-(2,4-Difluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-
cykloheksylmetyl]-nikotinamid

trans-4-([2-(2,4-Difluor-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cyklo-heksan-
20 karboksylsyre-etyler (0,516 g, 1,23) i 20 ml tetrahydrofuran, ble ved 0°C dråpevis tilsatt 3,0 M metylmagnesiumklorid (1,2 ml, 3,7 mmol), og blandingen ble rørt i 1 time. Den ble så helt over i 150 ml vann, surgjort med oksalsyre til pH=3 og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N HCl, 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på
25 silika og eluert med 50% heksan/etyl-acetat til en olje. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,207 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 92-94°C; analyse beregnet for C₂₂H₂₆N₂O₃F₂: C, 65,33; H, 6,48; N, 6,93.

Funnet: C, 65,27; H, 6,26; N, 6,73.

30 Forbindelsen i eksempel 240 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 239, ved å anvende den tilsvarende esteren istedenfor trans-4-([2-(2,4-difluor-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cykloheksankarboksylsyre-etyler. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 240trans-2-(3,4-Difluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-
cykloheksylmetyl]-nikotinamid

Smp. 80-82°C; MS (m/e) 405 ($M^+ + 1$).

5

EKSEMPEL 2414-([2-(3-Nitro-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)-
cykloheksankarboksylysyre-etyler

En rørt løsning av 4-aminometyl-cykloheksankarboksylysyre-etyler-hydroklorid (0,500 g, 2,26 mmol), 2-(3-nitro-fenoksy)-nikotinsyre (0,588 g, 2,26 mmol), 1-hydroksybenzo-
10 triazol-hydrat (0,366 g, 2,71 mmol) og 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbodiimid-
hydroklorid (0,564 g, 2,93 mmol) i 50 ml dimetylformamid, ble tilsatt trietylamin (0,456 g, 4,52 mmol), og blandingen ble rørt over weekenden ved romtemperatur. Den ble så
fortynnet med 150 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket
med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje
15 som ble rensset ved kromatografi på silika og eluert med 40% etylacetat i heksan, og dette
ga 1,05 g av en olje.

MS (m/e) 428 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,01 (2H, m), 1,2 (3H, t), 1,4 (2H, q), 1,6 (1H, m), 1,90 (2H, d, $J=12,5$ Hz), 2,0 (1H, d, $J=12,5$ Hz), 2,2 (1H, m), 3,4 (2H, m), 4,10 (2H, q), 7,20-8,7 (7H, m).

20

EKSEMPEL 2422-(3-Acetyl-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid

En løsning av N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheksylmetyl]-2-[3-(2-metyl[1,3]-
dioksolan-2-yl)-fenoksy]-nikotinamid (0,400 g, 0,88 mmol) i 10 ml eddik-syre, ble rørt i 3
timer ved romtemperatur. Blandingen ble fortynnet med 250 ml etylacetat, vasket med 1 N
25 NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesium-sulfat, filtrert og konsentrert til en olje
som ble rensset ved kromatografi på silika og eluert med 40% etylacetat i heksan.

OmkrySTALLISERING ga 0,055 g av et fast stoff.

Smp. 105-107°C; analyse beregnet for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70,22; H, 7,37; N, 6,82.

Funnet: C, 68,43; H, 7,32; N, 6,71.

30

EKSEMPEL 2432-(3-Cyano-4-fluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

En løsning av 2-(3-cyano-4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,16 mmol), 2-(4-amino-
metyl-fenyl)-propan-2-ol (0,192 g, 1,16 mmol) og 1-hydroksybenzo-triazol-hydrat (0,172
g, 1,28 mmol) i tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etyl-

karbodiimid-hydroklorid (0,267 g, 1,39 mmol) og rørt over natten. Blandingen ble helt over i 100 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensed ved kromatografi på silika og eluert med 50% etylacetat/heksan til en olje. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,276 g av et hvitt fast stoff.

Smp. 147-149°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{20}N_3O_3F$: C, 68,14; H, 4,97; N, 10,36.

Funnet: C, 67,77; H, 5,00; N, 10,15.

Forbindelsen i eksempel 244 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 243, ved å bruke det tilsvarende aminet istedenfor 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol.

Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 244

N-[2-Klor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-cyano-4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Smp. 151-153°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{19}N_3O_3FCl$: C, 62,80; H, 4,35; N, 9,55.

Funnet: C, 63,16; H, 4,44; N, 9,49.

EKSEMPEL 245

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid

4-([2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cykloheksan-karboksylsyremetyler (0,0221 g, 0,06 mmol) i 1 ml tetrahydrofuran, ble ved 78°C tilsatt 1,4 M metyllitium i dietyler (171 µl, 0,24 mmol) og rørt ved -78°C i 2 timer. Reaksjonen ble stoppet med 200 µl mettet NH_4Cl , og blandingen ble opp-varmet til romtemperatur. Den ble så filtrert gjennom en kake av magnesiumsulfat og konsentrert et lysebrunt skum som ble rensed ved kromatografi på silikagel og eluert med like deler heksan og etylacetat til 95/5 metylenklorid/metanol, og dette ga 0,0111 g av en klar film.

Smp. 78-80°C; analyse beregnet for $C_{22}H_{27}N_2O_3F$: C, 68,37; H, 7,04; N, 7,25.

Funnet: C, 68,32; H, 7,04; N, 7,27.

EKSEMPEL 246

N-(2-Klor-benzyl)-2-(pyridin-3-ylmetoksy)-nikotinamid

En løsning av 2-(pyridin-3-ylmetoksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,3 mmol), 2-klor-benzylamin (0,202 g, 1,43 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,210 g, 1,56 mmol) i 10 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbodiimidhydroklorid (0,324 g, 1,69 mmol) og rørt over natten. Blandingen ble fortynnet med 50 ml vann og 50 ml 1 N natriumhydroksidløsning og så ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og

konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silika og eluert med 5% metanol i metylenklorid. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,116 g hvite krystaller.

Smp. 91-93°C; analyse beregnet for $C_{19}H_{16}N_3O_2Cl$: C, 64,50; H, 4,56; N, 11,88.

Funnet: C, 64,38; H, 4,58; N, 11,97.

5

EKSEMPEL 247

N-[[4-(Dimetylamino)-fenyl]-metyl]-2-(4-fluorfenoksy)-3-pyridinkarboksamid

En løsning av 1,00 g (2,96 mmol) N-(4-amino-benzyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid i 20 ml acetonitril, ble tilsatt 1,44 ml (17,8 mmol) av en vandig 37% formaldehydløsning, fulgt
 10 av 0,558 g (4,45 mmol) $NaCNBH_3$. Etter røring i 16 timer ved romtemperatur, ble blandingen surgjort for å ødelegge overskuddet av $NaCNBH_3$ og ble delvis fordampet for å fjerne acetonitril. Resten ble justert til pH 6-7 og så ekstrahert med 2 x 200 ml etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 100 ml mettet vandig natriumhydrogenkarbonat-løsning, 100 ml saltløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet til 1,55 g av en olje.

15 Rensing ved flashkromatografi ved å bruke 40% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, ga 992 mg av en olje som stivnet langsomt. Gniing i heksan ga 872 mg (81% utbytte) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

Smp. 99,5-101,5°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{20}N_3O_2F$: C, 69,03; H, 5,51; N, 11,50.

Funnet: C, 69,32; H, 5,52; N, 11,58.

20

EKSEMPEL 248

2-(4-Fluorfenoksy)-a-[2-(4-metoksyfenyl)-etyl]-3-pyridinmetanol

En løsning av 0,250 g (1,15 mmol) 2-(4-fluorfenoksy)-3-pyridinkarboks-aldehyd i 5 ml tetrahydrofuran, ble avkjølt til -78°C og dråpevis behandlet med 1,0 ml av en løsning av en
 25 Grignard-reagens fremstilt fra 2,62 g (15,3 mmol) 1-(2-klor-etyl)-4-metoksybenzen og 0,559 g (23,0 mmol) magnesiumspon i 13 ml THF. Etter røring i 2 timer, ble ytterligere 0,5 ml Grignard-reagens tilsatt, og reaksjonen ble stoppet ved å tilsette 2 ml av en mettet vandig NH_4Cl -løsning. Etter opp-varming til romtemperatur, ble blandingen delt mellom 50 ml vann og 200 ml etyl-acetat, og det utskilte organiske laget ble vasket med en mettet
 30 vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning, saltløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet til 0,53 g av en fargeløs olje. To rensinger ved flashkromatografi ved å bruke 25% etylacetat i heksan og 25% eter i toluen henholdsvis, som elueringsmidler, ga 339 mg (64% utbytte) av tittelforbindelsen som en olje.

Termospray: MS (m/e) 354 ($M^+ + 1$).

35

EKSEMPEL 2491-[2-(4-Fluorfenoksy)-3-pyridinyl]-3-(4-metoksyfenyl)-1-propanon

En løsning av 353 mg (1,00 mmol) 2-(4-fluorfenoksy)-a-[2-(4-metoksyfenyl)-etyl]-3-pyridinmetanol i 5 ml aceton, ble avkjølt til 0°C og behandlet med 1,6 ml (2,00 mmol) av
 5 en 1,25 M Jones-reagensløsning. Blandingen ble hensatt for opp-varming til romtemperatur, og reaksjonen ble stoppet ved å tilsette 5 ml iso-propanol. Bunnfallet ble frafiltrert, og filtratet fordampet og delt mellom 50 ml av en mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning og 100 ml etylacetat. Det utskilte organiske laget ble slått sammen med 100 ml etylacetatløsning som var brukt for å bakvaske det vandige laget, ble så vasket med
 10 50 ml saltløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet. Gniing av resten i heksan, ga 271 mg (77% utbytte) av tittelforbindelsen.

Smp. 73-74°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,03 (2H, t, J=7 Hz), 3,43 (2H, t, J=7 Hz), 3,78 (3H, s), 6,75-7,18 (9H, m), 8,17 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 8,25 (1H, dd, J=2, 4 Hz); analyse beregnet for C₂₁H₁₈NO₃F•0,25 H₂O: C, 70,87; H, 5,10; N, 3,94. Funnet: C, 70,88; H, 4,79; N, 3,79.

15

EKSEMPEL 2503-(2-Klorfenyl)-1-[2-(4-fluorfenoksy)-3-pyridinyl]-1-propanon

En løsning av 226 mg (0,496 mmol) a-[(2-klorfenyl)-metyl]-2-(4-fluor-fenoksy)-β-okso-3-pyridinpropansyre-t-butylester i 5 ml trifluoreddiksyre, ble rørt ved romtemperatur i 4 timer. Blandingen ble fordampet, og resten ble fortynnet med 5 ml toluen, kokt under
 20 tilbakeløp i 2 timer og så fordampet. Resten ble løst i 100 ml etylacetat, vasket suksessivt med 50 ml av en mettet vandig natrium-hydrogenkarbonatløsning og 50 ml saltløsning, tørket over natriumsulfat og for-dampet til 125 ml av en olje. Rensing ved flash-kromatografi ved å bruke 40% eter i heksan som elueringsmiddel, ga 120 mg (68% utbytte) av tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

25 ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,20 (2H, t, J=8 Hz), 3,49 (2H, t, J=8 Hz), 7,06-7,32 (9H, m), 8,19 (1H, dd, J=2, 7 Hz), 8,25 (1H, dd, J=2, 5 Hz); termospray MS (m/e) 356/358 (M⁺+1).

Forbindelsene i eksemplene 251-255 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 250, ved å bruke det angitte substrat istedenfor forbindelsen fra fremstilling 60.

30 Massespektra ble bestemt ved termospraymetoden.

EKSEMPEL 2511-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-(4-fluor-fenyl)-propan-1-on

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,07 (2H, t, J=7 Hz), 3,45 (2H, t, J=7 Hz), 6,92-7,20 (9H, m), 8,18
 35 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 8,25 (1H, dd, J=2, 5 Hz); MS (m/e) 340 (M⁺+1).

EKSEMPEL 2521-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-(4-trifluormetyl-fenyl)-propan-1-on

Smp. 94-95°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{15}F_4NO_2$: C, 65,78; H, 3,88; N, 3,60.

Funnet: C, 64,44; H, 3,93; N, 3,45.

5

EKSEMPEL 2531-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-(4-trifluormetoksy-fenyl)-propan-1-on

Smp. 79-81°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{15}F_4NO_3$: C, 62,23; H, 3,73; N, 3,46.

Funnet: C, 62,11; H, 3,77; N, 3,57.

EKSEMPEL 254

10

3-(3,5-Difluor-fenyl)-1-[2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-propan-1-on

Smp. 69-70°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{14}F_3NO_2$: C, 67,22; H, 3,95; N, 3,92.

Funnet: C, 67,19; H, 3,74; N, 3,92.

EKSEMPEL 2551-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-(2,4,6-trifluor-fenyl)-propan-1-on

15

Smp. 84-85°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{13}F_4NO_2$: C, 64,00; H, 3,49; N, 3,73.

Funnet: C, 64,07; H, 3,31; N, 3,66.

EKSEMPEL 2561-[2-(4-Fluor-fenoksy)-3-pyridinyl]-3-fenyl-1-propanon

20

Natriumhydrid fremstilt ved å vaske 351 mg (7,73 mmol) av en 50% natriumhydrid-dispersjon i mineralolje med pentan, ble tilsatt 10 ml dimetyl-formamid, fulgt av 867 mg (7,73 mmol) p-fluorfenol. Etter at hydrogenutviklingen var stoppet, ble det tilsatt 886 mg (3,87 mmol) 1-(2-fluor-pyridin-3-yl)-3-fenyl-propan-1-on løst i en minimal mengde DMF. Blandingen ble holdt på 80°C i 3 timer, hvorefter løsemiddelet ble fordampet under høy-vakuum. Resten ble delt mellom 200 ml eter og 50 ml vandig 1 N natriumhydroksid-løsning, hvorefter det utskilte organiske laget ble vasket med 50 ml 1 N natriumhydroksid-løsning, 100 ml saltløsning, ble så tørket over natriumsulfat og fordampet til 1,16 g av et hvitt fast stoff. Omkrystallisering fra heksan ga 1,06 g (85% utbytte) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Smp. 82-83°C; analyse beregnet for $C_{20}H_{16}FNO_2$: C, 74,75; H, 5,02; N, 4,36. Funnet: C, 74,63; H, 4,97; N, 4,31.

30

Forbindelsene i eksemplene 257-270 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 256, ved å anvende det angitte substrat istedenfor forbindelsen fra fremstilling 63a og når angitt, 3-hydroksypyridin istedenfor p-fluorfenol. Produktene ble rensset ved direkte gniing og/eller flashkromatografi. Massespektra ble bestemt ved APCI-metoden.

EKSEMPEL 2573-Fenyl-1-[2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-yl]-propan-1-on

Smp. 45-46°C; analyse beregnet for C₁₉H₁₆N₂O₂: C, 74,98; H, 5,36; N, 9,20.

5 Funnet: C, 74,80; H, 5,35; N, 9,11.

EKSEMPEL 2583-(4-Fluor-fenyl)-1-[2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-yl]-propan-1-on

Smp. 62-64°C; analyse beregnet for C₁₉H₁₅FN₂O₂: C, 70,80; H, 4,69; N, 8,69.

Funnet: C, 70,55; H, 4,80; N, 8,69.

10 EKSEMPEL 2591-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-2-metyl-3-fenyl-propan-1-on

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,19 (3H, d, J=7 Hz), 2,92 (2H, ABX-mønster, J_{AB} = 13 Hz, J_{AX} = 6 Hz, J_{BX} = 8 Hz), 3,87-3,94 (1H, m), 7,02-7,24 (10H, M), 7,95 (1H, dd, J=2, 7 Hz), 8,19 (1H, dd, J=2, 5 Hz); MS (m/e) 336 (M⁺+1).

15 EKSEMPEL 2602-Metyl-3-fenyl-1-[2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-yl]-propan-1-on

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,20 (3H, d, J=7 Hz), 2,93 (2H, ABX-mønster, J_{AB} = 14 Hz, J_{AX} = 7 Hz, J_{BX} = 8 Hz), 3,86-3,95 (1H, m), 7,06-7,49 (8H, m), 7,94-7,97 (1H, m), 8,16-8,18 (1H, m), 8,47-8,50 (2H, m); MS (m/e) 319 (M⁺+1).

20 EKSEMPEL 2611-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-fenyl-butan-1-on

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (3H, d, J=7 Hz), 3,30-3,52 (3H, m), 7,02-7,27 (10 H, m), 8,01 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 8,20 (1H, dd, J=2, 5 Hz); MS (m/e) 336 (M⁺+1).

EKSEMPEL 26225 3-Fenyl-1-[2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-yl]-butan-1-on

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,31 (3H, d, J=7 Hz), 3,32-3,52 (3H, m), 7,06-7,53 (8H, m), 8,05 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 8,19 (1H, dd, J=2, 5 Hz), 8,49-8,51 (2H, m); MS (m/e) 319 (M⁺+1).

EKSEMPEL 2633-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-fenyl]-1-[2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-yl]-propan-1-on

30 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,54 (6H, s), 1,88 (1H, br s), 3,07 (2H, t, J=8 Hz), 3,44 (2H, t, J=8 Hz), 7,11-7,55 (7H, m), 8,17-8,21 (2H, m), 8,21-8,49 (2H, m); MS (m/e) 345 (M⁺+1-18 (H₂O)).

EKSEMPEL 2641-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-2-fenyl-etanon

Smp. 81-82°C; analyse beregnet for C₁₉H₁₄FNO₂: C, 74,26; H, 4,59; N, 4,56.

5 Funnet: C, 74,13; H, 4,61; N, 4,56.

EKSEMPEL 2651-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-2-fenoksy-etanon

Smp. 105,5-106,5°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 5,34 (2H, s), 6,73-7,28 (10H, m), 8,28-8,33 (2H, m); MS (m/e) 324 (M⁺+1).

10 EKSEMPEL 2662-(2-Klor-fenoksy)-1-[2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-etanon

Smp. 92-93°C; analyse beregnet for C₁₉H₁₃NO₃ClF: C, 63,79; H, 3,66; N, 3,91.

Funnet: C, 63,43; H, 3,52; N, 3,94.

EKSEMPEL 26715 1-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-fenyl-propenon

Smp. 110-111°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,07-7,58 (11H, m), 7,75 (1H, d, J=16 Hz), 8,13 (1H, dd, J=2, 7 Hz), 8,27 (1H, dd, J=2, 5 Hz); MS (m/e) 320 (M⁺+1).

EKSEMPEL 268Benzofuran-2-yl[2-(4-fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-metanon

20 Smp. 102-103°C; analyse beregnet for C₂₀H₁₂NO₃F: C, 72,07; H, 3,63; N, 4,20.

Funnet: C, 71,84; H, 3,43; N, 4,15.

EKSEMPEL 269[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanon

25 Smp. 169-170°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,04-7,17 (7H, m), 7,36 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 7,46 (1H, d, J=8 Hz), 7,67 (1H, d, J=8 Hz), 7,95 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 8,28 (1H, dd, J=2, 5 Hz), 9,20 (1H, s); MS (m/e) 333 (M⁺+1).

EKSEMPEL 2701-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-2-(metyl-fenyl-amino)-etanon

30 Smp. 126-128°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 3,10 (3H, s), 4,85 (2H, s), 6,61-6,73 (3H, m), 7,09-7,21 (7H, m), 8,22 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 8,27 (1H, dd, J=2, 5 Hz); MS (m/e) 337 (M⁺+1).

EKSEMPEL 2711-[2-(4-Fluor-fenoksy)-3-pyridinyl]-3-hydroksey-3-fenyl-1-propanon

En løsning av 0,114 ml (111 mg, 1,10 mmol) diisopropylamin i 8 ml tetrahydrofuran, ble avkjølt til -78°C og dråpevis behandlet med 0,440 ml (1,10 mmol) av en løsning av 2,5 M

n-butyllitium i heksan. Etter røring i 30 minutter, ble det dråpevis tilsatt en løsning av 231 mg (1,00 mmol) 1-[2-(4-fluor-fenoksy)-3-pyridinyl]-etanon i 2 ml tetrahydrofuran. Etter røring i 30 minutter, ble det dråpevis tilsatt 0,112 ml (1,07 mmol) benzaldehyd, og røring ble fortsatt i 1 time. Reaksjon-en ble stoppet ved å tilsette 2ml av en mettet vandig NH₄Cl-løsning, og blandingen ble hensatt for oppvarming til romtemperatur. Blandingen ble så delt mellom 50 ml mettet vandig NH₄Cl-løsning og 300 ml etylacetat. Det utskilte organiske laget ble vasket med 50 ml mettet vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, 50 ml salt-løsning, så tørket over natriumsulfat og fordampet til 259 mg av en olje. Rensing ved flashkromatografi ved å bruke 40% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, ga 211 mg (63% utbytte) av tittelforbindelsen som en olje.

¹H NMR (CDCl₃) d 3,23 (1H, br s), 3,54-3,56 (2H, m), 5,34-5,37 (1H, m), 7,07-7,41 (10H, m), 8,21-8,26 (2H, m); APCI MS (m/e) 338 (M⁺+1).

EKSEMPEL 272

1-[2-(3-Pyridyloksy)-3-pyridinyl]-3-hydroksy-3-fenyl-1-propanon

¹H NMR (CDCl₃) d 3,29 (1H, br s), 3,52-3,57 (2H, m), 5,35-5,38 (1H, m), 7,13-7,51 (8H, m), 8,23-8,26 (2H, m), 8,46-8,49 (2H, m); APCI MS (m/e) 321 (M⁺+1).

EKSEMPEL 273

a-[2-(2-Klorfenyl)-etyl]-2-(4-fluor-fenoksy)-3-pyridinmetanol

En løsning av 76,0 mg (0,214 mmol) 3-(2-klorfenyl)-1-[2-(4-fluor-fenoksy)-3-pyridinyl]-1-propanon i 5 ml metanol, ble avkjølt til 0 C og behandlet med 8,0 mg (0,21 mmol) NaBH₄. Blandingen ble rørt i 30 minutter ved 0 C, og reaksjonen stoppet ved å tilsette 1 ml vandig 1 N saltsyreløsning. Blandingen ble fordampet, og resten delt mellom 100 ml etylacetat og 50 ml mettet vandig natriumhydrogen-karbonatl sning. Det organiske laget ble vasket med saltløsning, tørket over natriumsulfat og fordampet til 79 mg (100%) av tittelforbindelsen som en olje.

¹H NMR (CDCl₃) d 2,10-2,32 (2H, m), 2,35 (1H, d, J=6 Hz), 2,83-3,08 (2H, m), 5,06-5,15 (1H, m), 7,01-7,33 (9H, m), 7,85 (1H, dd, J=2, 7 Hz); termospray MS (m/e) 358 og 360 (M⁺+1).

Forbindelsene i eksemplene 274-276 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 273, ved å bruke det angitte substrat istedenfor forbindelsen 3-(2-klorfenyl)-1-[2-(4-fluor-fenoksy)-3-pyridinyl]-1-propanon.

EKSEMPEL 2741-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-(2,4,6-trifluor-fenyl)-propan-1-ol

Smp. 90-91°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,00-2,20 (2H, m), 2,31 (1H, d, J=5 Hz), 2,71-2,90 (2H, m), 4,98-5,08 (1H, m), 6,56-6,61 (2H, m), 6,99-7,10 (5H, m), 7,81 (1H, dd, J=1, 8 Hz), 8,02 (1H, dd, J=2, 5 Hz); termospray MS (m/e) 378 (M⁺+1).

EKSEMPEL 2751-[2-(4-Fluor-fenoksy)-pyridin-3-yl]-3-fenyl-propan-1-ol

¹H NMR (CDCl₃) δ 2,10-2,25 (2H, m), 2,20 (1H, br s), 2,72-2,92 (2H, m), 5,01-5,09 (1H, m), 6,99-7,30 (10 H, m), 7,79 (1H, dd, J=1, 7 Hz), 8,03 (1H, dd, J=2, 5 Hz); AMPI MS (m/e) 324 (M⁺+1).

EKSEMPEL 2763-Fenyl-1-[2-(pyridin-3-yloksy)-pyridin-3-yl]-propan-1-ol

¹H NMR (CDCl₃) δ 2,08-2,23 (2H, m), 2,60 (1H, br s), 2,73-2,89 (2H, m), 5,07-5,12 (1H, m), 7,04-7,48 (8H, m), 7,86-7,89 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J=2, 5 Hz), 8,40-8,43 (2H, m); AMPI MS (m/e) 307 (M⁺+1).

EKSEMPEL 277(E)-2-(4-Fluor-fenoksy)-3-[3-(4-metoksyfenyl)-1-propenyl]-pyridin

En blanding av 0,97 g (2,7 mmol) 2-(4-fluorfenoksy)-a-[2-(4-metoksyfenyl)-etyl]-3-pyridinmetanol, 0,93 g, (3,9 mmol) av Burgess-reagens og 20 ml benzen ble kokt under tilbakeløp i 4 timer. Den avkjølte blandingen ble delt mellom 300 ml etylacetat og 100 ml mett vandig natriumhydrogenkarbonatløsning, og det utskilte organiske laget ble vasket med 100 ml saltløsning, tørket over natrium-sulfat og fordampet til 1,10 g av en olje.

Rensing ved flashkromatografi ved å bruke 15% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, ga 0,39 g (42% utbytte) av tittelforbindelsen som en olje.

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,60 (2H, d, J=7 Hz), 3,82 (3H, s), 6,48 (1H, dt, J=7, 16 Hz), 6,78 (1H, d, J=16 Hz), 6,86-7,18 (9H, m), 7,79 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 7,99 (1H, dd, J=2, 5 Hz).

Eksempel 278 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 277, ved å bruke den tilsvarende alkoholen istedenfor 2-(4-fluorfenoksy)-a-[2-(4-metoksyfenyl)-etyl]-3-pyridinmetanol.

EKSEMPEL 278(E)-2-(4-Fluor-fenoksy)-3-[3-fenyl-1-propenyl]-pyridin

¹H NMR (CDCl₃) δ 3,62 (2H, d, J=7 Hz), 6,51 (1H, d, J=7, 16 Hz), 6,81 (1H, d, J=16 Hz), 6,83-7,35 (10H, m), 7,78 (1H, dd, J=2, 8 Hz), 8,00 (1H, dd, J=2, 5 Hz); AMPI MS (m/e) 306 (M⁺+1).

EKSEMPEL 279syn-3-[1,2-Dihydroksy-3-(4-metoksyfenyl)-propyl]-2-(4-fluorfenoksy)-pyridin

- En blanding av 161 mg (1,19 mmol) N-metylmorfolin-N-oksidge, 0,175 g, (0,0175 mmol) av en 2,5% løsning av OsO₄ i t-butanol, 0,6 ml acetone og 0,4 ml vann ble tilsatt 200
- 5 mg (0,596 mg) (E)-2-(4-fluor-fenoksy)-3-[3-fenyl-1-propenyl]-pyridin løst i 2 ml acetone og 0,5 ml vann. Blandingen ble rørt i 16 timer ved rom-temperatur og så tilsatt 5 g fast natriumsulfitt. Suspensjonen ble rørt i 5 minutter, hvoretter de faste stoffene ble fjernet ved filtrering og vasking med 100 ml acetone. Filtratet ble konsentrert og delen delt mellom 100 ml etylacetat og 50 ml salt-løsning. Det organiske laget ble utskilt, slått
- 10 sammen med 100 ml etylacetat som var brukt for å tilbakevaske det vandige laget, så tørket over natriumsulfat og fordampet til 195 mg av et fast stoff. Omkrystallisering fra toluen ga 140 mg (64% utbytte) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.
- Smp. 125-126 C; ¹H NMR (CDCl₃) d 2,13 (1H, d, J=4 Hz), 2,87 (2H, d, J=6 Hz), 2,94 (1H, d, J=6 Hz), 3,78 (3H, s), 4,05-4,14 (1H, m), 5,02 (1H, t, J=5 Hz), 6,80-7,16 (9H, m),
- 15 7,89 (1H, dd, J=2, 7 Hz), 8,08 (1H, dd, J=2, 4 Hz).

Eksempel 280 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 279, ved å anvende et passende utgangsmateriale.

EKSEMPEL 280

- 20 syn-3-(1,2-Dihydroksy-3-fenylpropyl)-2-(4-fluorfenoksy)-pyridin

Smp. 125-126 C; analyse beregnet for C₂₀H₁₈NO₃F: C, 70,78; H, 5,35; N, 4,13.

Funnet: C, 70,68; H, 5,19; N, 4,24.

EKSEMPEL 2813-[(Benzyloksy)-metyl]-2-(4-fluorfenoksy)-pyridin

- 25 En suspensjon av 122 mg (2,53 mmol) av en 50% natriumhydriddispensjon i mineralolje i 10 ml dimetylformamid, ble tilsatt 500 mg (2,30 mmol) 2-(4-fluor-fenoksy)-3-pyridin-metanol, fulgt av 0,343 ml (396 mg, 2,53 mmol) 4-metoksy-benzyl-klorid og 420 mg (2,53 mmol) KI. Etter røring i 1 time ved romtemperatur, ble blandingen delt mellom 100 ml vann og 100 ml etylacetat. Det utskilte organiske lag ble vasket med saltløsning, tørket
- 30 over natriumsulfat og fordampet til 949 mg av en gul olje. Rensing ved flashkromatografi ved å bruke 20% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, ga 552 mg av en fargeløs olje som stivnet ved henstand. Gniing i heksan ga 464 mg (59% utbytte) av tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff.

Smp. 49-50 C; analyse beregnet for C₂₀H₁₈NO₃F: C, 70,78; H, 5,35; N, 4,13.

- 35 Funnet: C, 70,79; H, 5,09; N, 4,03.

EKSEMPEL 2821-[2-(4-Fluor-fenoksy)-3-pyridinyl]-3-(4-metoksyfenyl)-propan

En løsning av 60 mg (0,18 mmol) (E)-2-(4-fluorfenoksy)-3-[3-(4-metoksy-fenyl)-1-propenyl]-pyridin i 50 ml etanol, ble tilsatt 50 mg 10% Pd/C, og blandingen ble hydro-

5 genert ved et trykk på ca. 3 kg/cm² i et Parr-risteapparat i 2 timer. Katalysatoren ble frafiltrert, og filtratet ble konsentrert til 50 mg (83% utbytte) av tittelforbindelsen som en fargeløs olje.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,92-2,06 (2H, m), 2,67 (2H, t, J=8 Hz), 2,75 (2H, t, J=8 Hz), 3,80 (3H, s), 6,82-7,14 (9H, m), 7,52 (1H, dd, J=2, 7 Hz), 7,99 (1H, dd, J=2, 5 Hz); termospray

10 MS (m/e) 338 (M⁺+1).

EKSEMPEL 283N-(2-Klor-benzyl)-2-(3-metoksy-fenoksy)-nikotinamid

En løsning av 2-(3-metoksy-fenoksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,224 mmol) 2-klor-benzyl-

amin (0,166 g, 1,160 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,173 g, 1,283 mmol) i 30

15 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,269 g, 1,399 mmol) og rørt over natten. Blandingen ble fortynnet med 200 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og salt-

løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved

kromatografi på silika og eluert med 30% etylacetat i heksan som elueringsmiddel, og dette

20 ga en olje som stivnet ved henstand (0,300 g).

Smp. 71-74°C; analyse beregnet for C₂₀H₁₇N₂O₃Cl: C, 65,13; H, 4,65; N, 7,60.

Funnet: C, 64,94; H, 4,69; N, 7,63.

EKSEMPEL 284N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(1-okso-indan-4-yloksy)-nikotinamid

En løsning av 2-(1-okso-indan-4-ylmetoksy)-nikotinsyre (0,220 g, 0,818 mmol), 2-(4-

aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,128 g, 0,779 mmol) og 1-hydroksy-benzotriazol-hydrat

(0,116 g, 0,857 mmol) i 30 ml dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-

etylkarbodiimid-hydroklorid (0,1795 g, 0,935 mmol) og rørt over natten. Blandingen ble

fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med

30 vann og saltløsning, tørket over magnesium-sulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved kromatografi på silika og eluert med 60% etylacetat i heksan, noe som ga 0,078 g av et gult fast stoff.

Smp. 145-147°C; analyse beregnet for C₂₅H₂₄N₂O₄: C, 72,10; H, 5,81; N, 6,73.

Funnet: C, 71,79; H, 5,67; N, 6,61.

EKSEMPEL 285N-(4-Acetyl-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

- En løsning av 2-(4-fluor-fenoksy)-N-[4-(2-metyl-[1,3]dioksolan-2-yl)-benzyl]-nikotinamid (1,2 g, 2,9 mmol) i 2 N saltsyre (3,7 ml, 7,35 mmol) og 30 ml tetra-hydrofuran ble rørt ved romtemperatur i 3 timer. Blandingen ble fortynnet med 100 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et fast stoff som ble omkrystallisert fra etylacetat/heksan, og dette ga 0,78 g av et hvitt fast stoff.
- Smp. 106-108°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{17}N_2O_3F$: C, 69,22; H, 4,70; N, 7,69.
- Funnet: C, 68,87; H, 4,70; N, 7,55.

- Forbindelsen i eksempel 286 ble fremstilt ved hjelp av fremgangsmåten fra eksempel 285, ved å bruke det tilsvarende ketalet istedenfor 2-(4-fluor-fenoksy)-N-[4-(2-metyl-[1,3]-dioksalan-2-yl)-benzyl]-nikotinamid. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

15

EKSEMPEL 2862-(4-Fluor-fenosky)-N-(4-okso-cykloheksylmetyl)-nikotinamid

Smp. 157-159°C; MS (m/e) 343 ($M^+ + 1$).

EKSEMPEL 287

- 20 2-(4-Fluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-etyl)-benzyl]-nikotinamid

- En rørt løsning av N-(4-acetyl-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid (0,300 g, 0,823 mmol) i 10 ml metanol og 10 ml tetrahydrofuran, ble ved romtemperatur tilsatt natrium-borhydrid (0,121 g, 3,993 mmol) og rørt i 1 time. Blandingen ble så helt over i isvann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et fast stoff.
- Omkristallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,180 g av et fast stoff.
- Smp. 112-114°C; analyse beregnet for $C_{21}H_{17}N_2O_3F$: C, 68,84; H, 5,23; N, 7,65.
- Funnet: C, 68,58; H, 5,15; N, 7,44.

- 30 Forbindelsen i eksempel 288 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 287, ved å anvende det tilsvarende ketonet istedenfor N-(4-acetyl-benzyl)-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 288

- 35 2-(4-Fluor-fenoksy)-N-(4-hydroksy-cykloheksylmetyl)-nikotinamid

Smp. 110-112°C; MS (m/e) 345 ($M^+ + 1$).

EKSEMPEL 2892-(3-Karbamoyl-fenoksy)-N-(2-klor-benzyl)-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-karbamoyl-fenoksy)-N-(2-klor-benzyl)-nikotinsyre (0,300 g, 1,25 mmol), o-klorbenzylamin (0,195 g, 1,375 mmol) og 1-hydroksy-benzotriazol-hydrat (0,203 g, 1,50 mmol) i 3 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etyl-karbodiimid-hydroklorid (0,311 g, 1,63 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så helt over i 100 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til et hvitt fast stoff som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 10% metanol i metylenklorid. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,239 g av et hvitt fast stoff. Smp. 153-155°C; analyse beregnet for C₂₀H₁₆N₃O₃Cl: C, 62,91; H, 4,22; N, 11,01. Funnet: C, 62,92; H, 4,30; N, 11,09.

EKSEMPEL 2902-(3-Dimetylkarbamoyl-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-dimetylkarbamoyl-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinsyre (0,300 g, 1,05 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,190 g, 1,15 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,155 g, 1,15 mmol) i 5 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etyl-karbodiimid-hydroklorid (0,242 g, 1,26 mmol) og rørt over natten. Blandingen ble helt over i 100 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved kromatografi ved silikagel og eluert med 2,5% metanol i metylenklorid (0,360 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,54 (6H, s), 3,00 (3H, s), 3,08 (3H, s), 4,66 (2H, d), 7,20 (3H, m), 7,29 (4H, m), 7,43 (2H, m), 8,08 (1H, m), 8,18 (1H, dd), 8,63 (1H, dd); MS (m/e) 433 (M⁺+1).

EKSEMPEL 291N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-trifluoracetyl-fenoksy)-nikotinamid

En rørt løsning av N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hydroksy-etyl)-fenoksy]-nikotinamid (0,520 g, 1,13 mmol), NMO (0,192 g, 1,7 mmol) og 0,5 g 4 Å molekylære siler i 15 ml metylenklorid, ble tilsatt TPAP (0,020 g, 0,06 mmol), og blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 time. Den ble så filtrert gjennom celitt og vasket med metylenklorid. Filtratet ble fortynnet med 150 ml metylenklorid, vasket med vann, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert under redusert trykk til en olje

som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 2,5% metanol i metylenklorid, og dette ga 0,506 g av et skum.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,54 (6H, s), 4,69 (2H, d), 7,50-7,15 (9H, m), 8,16 (1H, m), 8,64 (1H, m); MS (m/e) 458 (M^+).

5

EKSEMPEL 292

N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hydroksy-etyl)-fenoksy]-nikotinamid

En rørt løsning av N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-[3-(2,2,2-trifluor-1-hydroksy-etyl)-fenoksy]-nikotinsyre (0,400 g, 1,28 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,232 g, 1,40 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,189 g, 1,40 mmol) i 5 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,294 g, 1,54 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så helt over i 100 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesium-sulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 2,5% metanol i metylenklorid (0,550 g).

15

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,54 (6H, s), 3,53 (1H, d), 4,66 (2H, d), 4,92 (1H, m), 7,46-7,15 (9H, m), 8,12 (1H, m), 8,16 (1H, dd); MW 313,25, MS (m/e) 313 (M^+).

EKSEMPEL 293

2-(Benzo[1,3]dioksol-5-yloksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(benzo[1,3]dioksol-5-yloksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,158 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,182 g, 1,103 mmol) og 1-hydroksy-benzotriazol-hydrat (0,163 g, 1,20 mmol) i 15 ml tørr dimetylformamid, ble tilsatt 1-(3-dimetyl-amino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,254 g, 1,32 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så fortynnet med 200 ml vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann, 1 N natriumhydroksid og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble renset ved kromatografi på silikagel og eluert med 30% etylacetat i heksan, og dette ga en olje. Omkrystallisering fra etylacetat/-heksan, ga 0,323 g av et hvitt fast stoff.

25

Smp. 118-120°C; MS 407 ($\text{M}^+ + 1$).

30

EKSEMPEL 294

2-(3-Karbamoyl-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

En rørt løsning av 2-(3-karbamoyl-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinsyre (0,400 g, 1,549 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol (0,243 g, 1,475 mmol) og 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,219 g, 1,623 mmol) i 15 ml tørr dimetyl-

formamid, ble tilsatt 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,3401 g, 1,77 mmol), og blandingen ble rørt over natten. Den ble så helt over i vann og ekstrahert med etylacetat. De samlede ekstrakter ble vasket med 1 N NaOH, vann og saltløsning, tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silikagel og eluert med 7% metanol i metylenklorid (0,250 g).

Smp. 145-147°C; MS (m/e) 387 (M^+ -18).

Forbindelsen i eksempel 195 ble fremstilt ifølge fremgangsmåten fra eksempel 294, ved å bruke det tilsvarende aminet istedenfor 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol. Reaksjonen varte mellom 1 og 24 timer.

EKSEMPEL 295

4-({[2-(3-Karbamoyl-fenoksy)-pyridin-3-karbonyl]-amino}-metyl)-
cykloheksankarboksylsyre-etylever

Smp. 160-162°C; MS (m/e) 426 (M^+ +1).

EKSEMPEL 296

2-(3-Acetyl-fenoksy)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-nikotinamid

En løsning av 4-aminometyl-benzensulfonamid (0,248 g, 1,11 mmol), 2-(3-acetyl-fenoksy)-nikotinsyre (0,300 g, 1,167 mmol), 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,165 g, 1,22 mmol) og 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydroklorid (0,256 g, 1,33 mmol) i 15 ml dimetylformamid, ble rørt i 10 minutter. Under røring, ble så løsningen tilsatt trietylamin (0,280 g, 2,78 mmol) og ble så rørt over natten ved romtemperatur. Den ble så fortynnet med etylacetat og vasket med vann og saltløsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til et fast stoff. Omkrystallisering fra etylacetat/heksan, ga 0,280 g av et fast stoff. Smp. 162-164°C; MS (m/e) 425 (M^+).

EKSEMPEL 297

2-(4-Fluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheks-1-enylmetyl]-nikotinamid

En løsning av 2-(4-aminometyl-cykloheks-3-enyl)-propan-2-ol (0,360 g, 2,127 mmol), 2-dietylaminometylklorid-hydroklorid (0,530 g, 2,765 mmol), 2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre (0,645 g, 2,765 mmol), 1-hydroksybenzotriazol-hydrat (0,374 g, 2,765 mmol) og trietylamin (0,430 g, 4,254 mmol) i 40 ml metylenklorid, ble rørt over natten. Blandingen ble konsentrert og delt mellom etylacetat og 1 N HCl. De organiske ekstrakter ble vasket med mettet natriumhydrogenkarbonat og salt-løsning, tørket over magnesiumsulfat, filtrert og konsentrert til en olje som ble rensset ved kromatografi på silika og eluert med 50% etylacetat i heksan til 100% etylacetat, noe som ga 0,080 g av en gul olje.

MW 384,455; MS 385 (M^+ +1).

Forbindelsene i eksemplene 298-317 ble syntetisert på en analog måte til det som er beskrevet i eksempel 183, ved å bruke den angitte karboksylsyren og aminet.

EKSEMPEL 298

- 5 N-(4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(3-okso-indan-5-yloksy)-nikotinamid
Fremstilt fra 2-(3-oksoindan-5-yloksy)nikotinsyre og 2-(4-aminometylfenyl)propan-2-ol.
MS (m/e) 435 ($M^+ + NH_3$), 417 ($M^+ + 1$), 400 (100); ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,62 (dd, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,15 (dd, $J=2,5$ Hz, 1H), 8,07 (m, 1H), 7,32 (m, 8H), 4,67 (d, $J=6$ Hz, 2H), 3,13 (t, $J=6$ Hz, 2H), 2,72 (dt, $J=2,4$ Hz, 2H), 1,53 (s, 6H).

10 EKSEMPEL 299

N-(4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(2-metyl-benzotiazol-5-yloksy)-nikotinamid
Fremstilt fra 2-(2-metyl-benzotiazol-5-yloksy)-nikotinsyre og 2-(4-amino-metyl-fenyl)-propan-2-ol.

Smp. 124-6°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{23}N_3SO_3$: C, 66,49; H, 5,35; N, 9,69.

- 15 Funnet: C, 66,34; H, 5,38; N, 9,57.

EKSEMPEL 300

N-(4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(2-metyl-benzotiazol-6-yloksy)-nikotinamid
Fremstilt fra 2-(2-metyl-benzotiazol-6-yloksy)-nikotinsyre og 2-(4-amino-metyl-fenyl)-propan-2-ol.

- 20 Smp. 131,3°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{23}N_3SO_3$: C, 66,49; H, 5,35; N, 9,69.

Funnet: C, 66,43; H, 5,42; N, 9,72.

EKSEMPEL 301

2-(Benzotiazol-6-yloksy)-N-(4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotinamid
Fremstilt fra 2-(benzotiazol-6-yloksy)-nikotinsyre og 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol.

- 25 Smp. 195-7°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{21}N_3SO_3$: C, 65,85; H, 5,05; N, 10,02.

Funnet: C, 68,74; H, 5,49; N, 9,96.

EKSEMPEL 302

2-(Benzooksazol-6-yloksy)-N-(4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotinamid
Fremstilt fra 2-(benzooksazol-6-yloksy)nikotinsyre og 2-(4-aminometylfenyl)propan-2-ol.

- 30 Smp. 92-4°C; analyse beregnet for $C_{23}H_{21}N_3O_4$: C, 68,47; H, 5,25; N, 10,42.

Funnet: C, 68,47; H, 5,32; N, 10,42.

EKSEMPEL 303

2-(3-Acetyl-4-klor-fenoksy)-N-(4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotinamid
Fremstilt fra 2-(3-acetyl-4-klor-fenyl)-nikotinsyre og 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol.

MS (m/e) 456/458 ($M^+ + NH_3$, 100); ^1H NMR ($CDCl_3$): 8,64 (dd, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,18 (dd, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,95 (m, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,31 (m, 3H), 7,19 (m, 2H), 4,68 (d, $J=6$ Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,56 (s, 6H).

EKSEMPEL 304

5 N-(4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(3-metyl-
benzo(d)isoksazol-7-yloksy)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-metyl-benzo(d)isoksazol-7-yloksy)-nikotinsyre og 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol.

Smp. 194-6°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{23}N_3O_4$: C, 69,05; H, 5,55; N, 10,07.

10 Funnet: C, 68,70; H, 5,64; N, 9,81.

EKSEMPEL 305

2-(3-Acetyl-5-klor-fenoksy)-N-(4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-acetyl-5-klorfenoksy)nikotinsyre og 2-(4-aminometylphenyl)propan-2-ol.

Smp. 110-2°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{23}N_2O_4Cl$: C, 65,68; H, 5,28; N, 6,38.

15 Funnet: C, 65,69; H, 5,35; N, 6,35.

EKSEMPEL 306

(S)-(-)-2-(3-Acetyl-fenoksy)-N-(4-(1-hydroksy-etyl)-benzyl)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-acetylphenoksy)nikotinsyre og (S)-(-)-1-(4-aminometylcykloheksyl)etanol.

Smp. 102-4°C; α_D ($CHCl_3$) -13,8°; analyse beregnet for $C_{23}H_{22}N_2O_4$: C, 70,75; H, 5,68; N,

20 7,17. Funnet: C, 70,48; H, 5,70; N, 7,12.

EKSEMPEL 307

(R)-(+)-2-(3-Acetyl-fenoksy)-N-(4-(1-hydroksy-etyl)-benzyl)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-acetyl-fenoksy)-nikotinsyre og (R)-(+)-1-(4-aminometyl-cykloheksyl)-
25 etanol.

Smp. 104-6°C; α_D ($CHCl_3$) +14,0°; analyse beregnet for $C_{23}H_{22}N_2O_4$: C, 70,75; H, 5,68;

N, 7,17. Funnet: C, 70,30; H, 5,71; N, 7,10.

EKSEMPEL 308

30 2-(3-Acetyl-5-klor-fenoksy)-N-(trans-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-
cykloheksylmetyl)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-acetyl-5-klor-fenoksy)-nikotinsyre og trans-2-(amino-metylcykloheksyl)-propan-2-ol.

Smp. 133-5°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{29}N_2O_4Cl$: C, 64,78; H, 6,57; N, 6,30.

35 Funnet: C, 64,75; H, 6,57; N, 6,17.

EKSEMPEL 3092-(3-Acetyl-4-klorfenoksy)-N-(trans-4-(1-hydroksy-1-metyletyl)-cykloheksylmetyl)nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-acetyl-4-klor-fenoksy)-nikotinsyre og trans-2-(aminometyl-cykloheksyl)-propan-2-ol.

Smp. 106-8°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{29}N_2O_4Cl$: C, 64,78; H, 6,57; N, 6,30.

Funnet: C, 64,66; H, 6,58; N, 6,11.

EKSEMPEL 310(R)-(-)-2-(3-Acetyl-fenoksy)-N-(trans-4-(1-hydroksy-etyl)-cykloheksylmetyl)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-acetyl-fenoksy)-nikotinsyre og (R)-(-)-trans-1-(4-amino-metylcykloheksyl)-etanol.

Smp. 101-3°C; α_D ($CHCl_3$) -1,5°.

EKSEMPEL 311(S)-(+)-2-(3-Acetyl-fenoksy)-N-(trans-4-(1-hydroksy-etyl)-cykloheksylmetyl)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-acetyl-fenoksy)nikotinsyre og (S)-(+)-trans-1-(4-aminometylcykloheksyl)etanol. Smp. 103-5°C; α_D ($CHCl_3$) +1,5°.

EKSMEPEL 3122-(3-Acetyl-fenoksy)-N-(2-fluor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-acetyl-fenoksy)nikotinsyre og 2-(4-aminometyl-3-fluorfenyl)propan-2-ol.

Smp. 68-70°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{23}N_2O_4F$: C, 68,24; H, 5,49; N, 6,63.

Funnet: C, 67,17; H, 5,93; N, 5,97.

EKSEMPEL 3132-(3-Acetyl-5-klor-fenoksy)-N-(2-klor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-acetyl-5-klor-fenoksy)-nikotinsyre og 2-(4-amino-metyl-3-klor-fenyl)-propan-2-ol.

Smp. 58-60°C; analyse beregnet for $C_{24}H_{22}N_2O_4Cl_2$: C, 60,90; H, 4,68; N, 5,92.

Funnet: C, 60,73; H, 4,79; N, 5,78.

EKSEMPEL 3142-(3-Acetyl-4-klor-fenoksy)-N-(2-klor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-acetyl-4-klor-fenoksy)-nikotinsyre og 2-(4-aminometyl-3-klor-fenyl)-propan-2-ol. MS (m/e) 490/492 ($M^+ + NH_3$, 100);

^1H NMR ($CDCl_3$): 8,60 (dd, $J=2,8$ Hz, 1H), 8,31 (m, 1H), 8,17 (dd, $J=2,5$ Hz, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 4,73 (d, $J=6$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,54 (s, 6H).

EKSEMPEL 315N-(4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheksylmetyl)-2-(3-metyl-benzo(d)isoksazol-5-yloksy)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-metyl-benzo(d)isoksazol-5-yloksy)-nikotinsyre og trans-2-(aminometyl-
5 cykloheksyl)-propan-2-ol.

Smp. 135-7°C; analyse beregnet for C₂₄H₂₉N₃O₄: C, 68,07; H, 6,90; N, 9,92.

Funnet: C, 68,07; H, 7,04; N, 9,64.

EKSEMPEL 316N-(4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(3-metyl-benzo(d)isoksazol-5-yloksy)-nikotinamid

10

Fremstilt fra 2-(3-metyl-benzo(d)isoksazol-5-yloksy)-nikotinsyre og 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol.

Smp. 128-30°C; MS (m/e) 418 (M⁺+1).

EKSEMPEL 317

15

N-(4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheksylmetyl)-2-(3-metyl-benzo(d)isoksazol-7-yloksy)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-metylbenzo(d)isoksazol-7-yloksy)-nikotinsyre og trans-2-(aminometyl-cykloheksyl)-propan-2-ol.

Smp. 170-2°C; analyse beregnet for C₂₄H₂₉N₃O₄: C, 68,07; H, 6,90; N, 9,92.

20 Funnet: C, 68,04; H, 6,89; N, 9,80.

EKSEMPEL 318N-[4-(1-Hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheksylmetyl]-2-(3-nitro-fenoksy)-nikotinamid

En løsning av 2-(3-nitro-fenoksy)-nikotinsyre (86,9 mg, 0,33 mmol), trans-2-(4-amino-metyl-cykloheksyl)-propan-2-ol (57,2 mg, 0,33 mmol), benzotriazol-1-yloksy-tris(dimetyl-
25 amio)-fosfonium-heksafluorofosfat (148 mg, 0,33 mmol) og diiso-propyletylamin (0,29 ml, 1,67 mmol) i 10 ml tørr DMF, ble rørt over natten. Løsningen ble så fortynnet med etylacetat og vasket med vann, 5% sitronsyre, mettet natriumbikarbonat og så saltløsning, tørket over magnesiumsulfat og konsentrert til en olje. Løsningen ble rensert ved filtrering gjennom en kake av silika og eluert med etylacetat, noe som ga 120 mg av en klar olje.

30 ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,04 (4H, dd), 1,14 (6H, s), 1,55 (2 s), 1,88 (4, m), 3,37 (2H, t), 7,23 (1H, m), 7,51 (1H, d), 7,64 (1H, t), 8,07 (1H, t), 8,16 (2H, m), 8,63 (1H, dd); MS (m/e) 414 (M⁺+1).

Forbindelsene i eksemplene 319-328 ble syntetisert på en måte som er analog til det som er
35 beskrevet i eksempel 318, ved å bruke den angitte karboksylsyren og aminet.

EKSEMPEL 319(+)-2-(Benzo[1,3]dioksol-5-yloksy)-N-[4-(1-hydroksy-etyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid

Fremstilt fra 2-benzo[1,3]dioksol-5-yloksy)-nikotinsyre og (+)-trans-1-(4-aminometyl-
 5 cykloheksyl)-etanol.

¹H NMR (CDCl₃) δ 0,97 (1, m), 1,10 (3, m), 1,17 (4, m), 1,19 (4, m), 3,23 (1, t), 3,44 (2, q), 6,00 (2, s), 6,58 (1, dd), 6,64 (1, s), 6,8 (1, d), 7,10 (1, m), 7,9 (1, m), 8,18 (1, m), 8,53 (1, d); MS (m/e) 399 (M⁺+1).

EKSEMPEL 320(-)-2-(3-Cyano-4-fluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-etyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-cyano-4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre og (-)-trans-1-(4-amino-metyl-
 cykloheksyl)-etanol.

Smp. 134-135°C; MS (m/e) 398 (M⁺+1).

EKSEMPEL 321(+)-2-(3-Cyano-4-fluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-etyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-cyano-4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre og (+)-trans-1-(4-aminometyl-
 cykloheksyl)-etanol.

Smp. 134-135°C; MS (m/e) 398 (M⁺+1).

EKSEMPEL 3222-(3-Cyano-4-fluor-fenoksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(3-cyano-4-fluor-fenoksy)-nikotinsyre og 2-trans-(4-amino-metyl-
 cykloheksyl)-propan-2-ol.

Smp. 85-88°C; MS (m/e) 410 (M⁺+1).

EKSEMPEL 3232-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yloksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yloksy)-nikotinsyre og 2-(4-aminometyl-
 fenyl)-propan-2-ol. MS (m/e) 421 (M⁺+1);

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,51 (6H, s), 4,24 (4H, s), 4,66 (2H, d), 6,57 (1H, dd), 6,85 (1H, d),
 7,11 (1H, dd), 7,28 (2H, d), 7,41 (2H, d), 8,19 (2H, m), 8,61 (1H, d).

EKSEMPEL 324(+)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yloksy)-N-[4-(1-hydroksy-etyl)-
cykloheksylmetyl]-nikotinamid

- 5 Fremstilt fra 2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yloksy)-nikotinamid og (+)-trans-1-(4-aminometyl-cykloheksyl)-etanol.

MS (m/e) 413 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,98 (4H, m), 1,11 (3H, m), 1,22 (2H, m), 1,70 (2H, m), 1,84 (2H, m), 3,33 (2H, m), 3,51 (1H, m), 4,25 (4H, s), 6,65 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,11 (1H, m), 7,90 (1H, m), 8,20 (1H, m), 8,60 (1H, d).

10 EKSEMPEL 3252-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yloksy)-N-[4-(1-hydroksy-1-metyl-
etyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yloksy)-nikotinsyre og 2-trans-(4-aminometyl-cykloheksyl)-propan-2-ol.

- 15 MS (m/e) 427 ($M^+ + 1$); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,03 (4H, m), 1,13 (6H, s), 1,85 (4H, m), 3,33 (2H, t), 4,26 (4H, s), 6,61 (1H, d), 6,70 (1H, s), 6,88 (1H, d), 7,11 (1H, dd), 7,90 (1H, m), 8,20 (1H, dd), 8,58 (1H, dd).

EKSEMPEL 326(-)-2-(2,3-Dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yloksy)-N-[4-(1-hydroksy-etyl)-
cykloheksylmetyl]-nikotinamid

- 20 Fremstilt fra 2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioksin-6-yloksy)-nikotinsyre og (-)-trans-1-(4-aminometyl-cykloheksyl)-etanol.

Smp. 57-59°C; MS (m/e) 422 ($M^+ + 1$).

EKSEMPEL 327

- 25 2-(Benzo[1,3]dioksol-5-yloksy)-N-[2-fluor-4-(1-hydroksy-1-metyl-
etyl)-benzyl]-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(benzo[1,3]dioksol-5-yloksy)-nikotinsyre og 2-(4-aminometyl-3-fluor-fenyl)-propan-2-ol.

Smp. 94-95°C; MS (m/e) 425 ($M^+ + 1$).

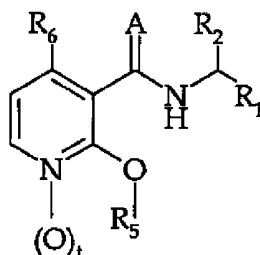
30 EKSEMPEL 328N-[2-Fluor-4-(1-hydroksy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(4-fluor-fenoksy)-nikotinamid

Fremstilt fra 2-(4-fluorfenoksy)-nikotinsyre og 2-(4-aminometyl-3-fluor-fenyl)-propa-2-ol.

Smp. 93-94°C; MS (m/e) 399 ($M^+ + 1$).

Patentkrav

1. Forbindelse, karakteriseret ved at den har formel



5

eller farmasøytisk akseptabelt salt derav,

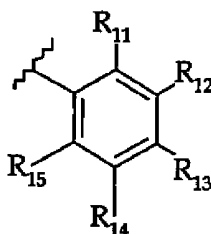
t er 0 eller 1;

A er oksygen;

- 10 R¹ (C₃-C₇)cykloalkyl, fenyl, eller en heterocyklisk gruppe valgt blant tiofenyl, azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morfoliny, furyl, oksaspirononenyl, benzotienyl, tiazolyl, oksodihydroindolyl, kromanyl, indolyl, dihydrooksazolyl, indazolyl, pyridyl, okosdihydrobenzoksazolyl, benzodiokszolyl, dihydropyranyl, pyrazinyl og benzofuranyl;
- hvor hver av nevnte cykloalkyl, fenyl og heterocykliske grupper eventuelt er substituert med én til tre av halogen, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoksy, hydroksy(C₁-C₆)-alkyl,
- 15 amino, (C₁-C₆)alkylamino, ((C₁-C₆)alkyl)₂amino eller hydroksy(C₁-C₆)alkyl-amino; NO₂, OH, halogen-(C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoksykarbonyl eller karboksy;

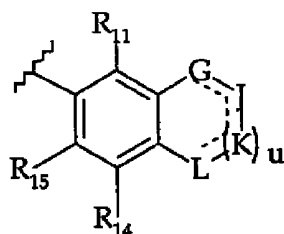
R² er hydrogen eller (C₁-C₆)alkyl;

R⁵ er en gruppe med formel:



- 20 hvor R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ og R¹⁵ er hver substituent uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, cyano, karboksy, amino, nitro, hydroksy, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)-alkoksy, hydroksy(C₁-C₆)alkyl, trifluormetyl, (C₁-C₆)alkylamino; ((C₁-C₆)alkyl)₂amino, karbamoyl, C₁-C₆alkyltio, trifluoracetyl, C₁-C₆alkylsulfonyl, halogen-hydroksy-C₁-C₆-alkyl, C₁-C₆alkanoylamino eller di-C₁-C₆-alkyl-N-C(O)-,

eller R^{12} og R^{13} kan tas sammen med karbonene som de er koblet til for å danne en gruppe med formel:



hvor u er 0 eller 1; og G, J, K og L er hver uavhengig oksygen; svovel; NR⁹ hvor R⁹ er H eller C₁-C₆alkyl; karbonyl eller CHR¹⁶; hvor de stiplede linjene repræsenterer dobbeltbindinger og hvor det skal forstås at når en dobbeltbinding eksisterer mellom G og J, J og K eller K og L er R⁹ fraværende, CHR¹⁶ er CR¹⁶ hvor R¹⁶ er H, C₁-C₆-alkyl eller halogen; og G, J, K eller L kan ikke være karbonyl;

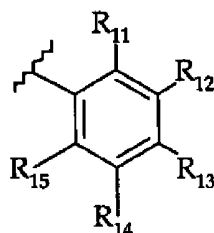
og R⁶ er hydrogen eller halogen;

med den forutsetning at t er 0, A er oksygen, R² er hydrogen, R¹ er fenyl substituert med metyl, metoksy, klor eller fluor, og R⁵ er fenyl eventuelt substituert med en eller to fluor eller klor; må R¹ være ytterligere substituert med minst en ytterligere substituent angitt ovenfor som ikke er metyl, metoksy eller halogen;

med den forutsetning at når t er 1 er forbindelsen med formel I et N-oksid;

med den forutsetning at ved sidenliggende posisjoner definert ved G, J, K og L ikke begge kan bli definert som oksygen;

med den forutsetning at når t er 0, A er oksygen, R² og R⁶ er hydrogen, og R¹ er en fenyl eventuelt substituert med en eller to substituenten valgt fra (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)alkoksy og halogen, da er R⁵ ikke en gruppe med formel:



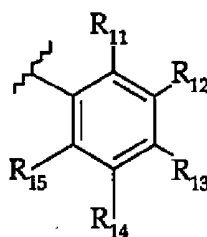
hvor;

1) R¹² er metoksy, trifluormetyl, cyano eller karboksy; R¹³ er hydrogen, fluor eller klor; og R¹¹, R¹⁴ og R¹⁵ er hydrogen; eller

2) R¹¹ er metoksy eller fluor og R¹² til R¹⁵ er hydrogen; eller

3) R¹³ er metoksy og R¹¹, R¹², R¹⁴ og R¹⁵ er hydrogen; eller

- 4) R^{11} til R^{13} og R^{15} er hydrogen og R^{14} er halogen, trifluormetyl eller (C_1-C_3) alkyl; og med den forudsætning at når t er 0, A er oxygen, R^2 er metyl, R^6 er hydrogen, og R^1 er fenyl da er R^5 ikke en gruppe med formel



- 5 hvori R^{11} , R^{14} og R^{15} er hydrogen; R^{12} er hydrogen, fluor, klor, metoksy, trifluormetyl, cyano eller karboksy; og R^{13} er hydrogen, fluor eller klor.
2. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at R^2 er hydrogen og
- 10 R^1 er fenyl eventuelt er substitueret med en til tre halogen, (C_1-C_6) alkyl, (C_1-C_6) -alkoksy, hydroksey(C_1-C_6)alkyl, amino, (C_1-C_6) alkylamino, $((C_1-C_6)alkyl)_2$ amino eller hydroksey(C_1-C_6)alkylamino.
- 15 3. Forbindelse ifølge krav 2, karakteriseret ved at R^1 er fenyl substitueret med hydroksey(C_1-C_6)alkyl.
4. Forbindelse ifølge krav 1, karakteriseret ved at den er valgt fra gruppen
- 20 bestående af:
- 2-(4-fluorfenoksy)-N-tiofen-2-ylmetyl-nikotinamid;
- 2-(4-fluorfenoksy)-N-furan-2-ylmetyl-nikotinamid;
- (R)(-)-2-(4-fluorfenoksy)-N-[1-(4-metoksyfenyl)-etyl]-nikotinamid;
- (S)(+)-2-(4-fluorfenoksy)-N-[1-(4-metoksyfenyl)-etyl]-nikotinamid;
- 25 N-(2-klor-6-fluorbenzyl)-2-(4-fluorfenoksy)nikotinamid;
- (S)(-)-2-(4-fluorfenoksy)-N-[1-tiofen-2-yl-etyl]-nikotinamid;
- (R)(+)-2-(4-fluorfenoksy)-N-[1-tiofen-2-yl-etyl]-nikotinamid;
- N-[1-(5-klortiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
- N-(5-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
- 30 N-(4-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;

- N-(5-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-(2,3-difluorbenzyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-benzo[b]tiofen-2-ylmetyl-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 5 N-(3,5-difluorbenzyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(2,4,6-trifluorbenzyl)-nikotinamid;
 N-(3,4-diklortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-(3-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid;
 10 2-(4-fluorfenoksy)-N-(4-nitrobenzyl)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-benzooksazol-6-yl)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-[5-(1-hidroksy-1-metyletyl)-furan-2-ylmetyl]-nikotinamid;
 N-[5-(1-etyl-1-hidroksypropyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 15 N-[4-klor-5-(1-hidroksy-1-metyletyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-[1-(4-bromfenyl)-etyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-[3-klor-5-(1-hidroksy-1-metyletyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-[2-klor-4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-[4-[2-hidroksy-2-metylpropyl)-metylamino]-benzyl]-nikotinamid;
 20 N-(4,5-diklortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 N-(3,5-diklortiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-N-[2-fluor-4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 2-(3-nitrofenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid;
 N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-nitrofenoksy)-nikotinamid;
 25 N-(5-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(3-nitrofenoksy)-nikotinamid;
 N-(2-klorbenzyl)-2-(3-cyanofenoksy)-nikotinamid;
 N-(5-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(3-cyanofenoksy)-nikotinamid;
 2-(3-cyanofenoksy)-N-(2-okso-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotinamid;
 2-(3-cyanofenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 30 N-[3-klor-5-(1-hidroksy-1-metyletyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(3-cyanofenoksy)-nikotinamid;
 N-[2-klor-4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-cyanofenoksy)-nikotinamid;
 N-(2-klorbenzyl)-2-(3-dimetylamino fenoksy)-nikotinamid;
 N-(2-klorbenzyl)-2-(4-cyanofenoksy)-nikotinamid;

- 2-(4-cyanofenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 N-(4-aminobenzyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 (-)-N-[1-(5-klortiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 5 (+)-N-[1-(5-klortiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(3-aminofenoksy)-N-(2-klorbenzyl)-nikotinamid;
 N-(2-klorbenzyl)-2-(1H-indol-4-yloksy)-nikotinamid;
 N-(5-klortiofen-2-ylmetyl)-2-(1H-indol-4-yloksy)-nikotinamid;
 N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-trifluormetylfenoksy)-nikotinamid;
 10 N-(2-klorbenzyl)-2-(3-trifluormetylfenoksy)-nikotinamid;
 2-(3-klorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)benzyl]-nikotinamid;
 N-[3,4-dihydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-2-(4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(3-klorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)cykloheksylmetyl]-nikotinamid;
 N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-metoksyfenoksy)-nikotinamid;
 15 2-(3-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)benzyl]-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(5-metylpirazyn-2-ylmetyl)-nikotinamid;
 2-(3-cyanofenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(5-okso-morfolin-2-ylmetyl)-nikotinamid;
 2-(3-cyanofenoksy)-N-(5-metylpirazyn-2-ylmetyl)-nikotinamid;
 20 2-[3-(1-hidroksy-1-metyletyl)-fenoksy]-N-pyridin-4-ylmetyl-nikotinamid;
 N-(2-klorbenzyl)-2-[3-(1-hidroksy-1-metyletyl)-fenoksy]-nikotinamid;
 N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-[3-(1-hidroksy-1-metyletyl)-fenoksy]-
 nikotinamid;
 N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-trifluormetoksyfenoksy)-nikotinamid;
 25 2-(2,4-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 2-(3,4-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 N-[2-klor-4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3,4-difluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(3,5-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksymetyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 trans-2-(2,4-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksymetyletyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid;
 30 trans-2-(3,4-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksymetyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 2-(3-cyano-4-difluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksymetyletyl)-benzyl]-nikotinamid;
 N-[2-klor-4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksymetyletyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid;
 N-[[4-dimetylamino)fenyl]metyl]-2-(4-fluorfenoksy)-3-pyridinkarboksamid;

- N-(2-klorbenzyl)-2-(3-metoksyfenoksy)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-(4-oksocykloheksylmetyl)-nikotinamid;
 2-(4-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksyetyl)benzyl]-nikotinamid;
 5 2-(4-fluorfenoksy)-N-(4-hidroksycykloheksylmetyl)-nikotinamid;
 N-(4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(3-oksoindan-5-ylokso)-nikotinamid;
 N-(4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(2-metylbenzotiazol-5-ylokso)-nikotinamid;
 N-(4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(2-metylbenzotiazol-6-ylokso)-nikotinamid;
 2-(benzotiazol-6-ylokso)-N-(4-(1-hidroksy-1-metyletyl)benzyl)-2-benzyl)-nikotinamid;
 10 N-(4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(3-metylbenzo(d)isoazol-7-ylokso)-nikotinamid;
 N-(4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-cykloheksylmetyl)-2-(3-metylbenzo(d)-isoksazol-5-yl-
 oksy)-nikotinamid;
 N-(4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(3-metylbenzo(d)-isoksazol-7-yl-oksy)-
 nikotinamid;
 15 N-(4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-cykloheksylmetyl)-2-(3-metylbenzo(d)-isoksazol-7-yl-
 oksy)-nikotinamid;
 N-(4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-cykloheksylmetyl)-2-(3-nitrofenoksy)-nikotinamid;
 (±)-2-(benzo[1,3]dioksol-5-ylokso)-N-[4-(1-hidroksyetyl)cykloheksylmetyl]-nikotinamid;
 (-)-2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksyetyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid;
 20 (+)-2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksyetyl)-cykloheksylmetyl]-nikotinamid;
 2-(3-cyano-4-fluorfenoksy)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-cykloheksylmetyl]-
 nikotinamid;
 2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-ylokso)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-
 nikotinamid;
 25 (+)-2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-ylokso)-N-[4-(1-hidroksyetyl)-cykloheksyl-metyl]-
 nikotinamid;
 2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-ylokso)-N-[4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-cykloheksyl-
 metyl]-nikotinamid;
 (-)-2-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioksin-6-ylokso)-N-[4-(1-hidroksyetyl)-cykloheksylmetyl]-
 30 nikotinamid;
 2-(benzo[1,3]dioksol-5-ylokso)-N-[2-fluor-4-(1-hidroksy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotin-
 amid;

5. Farmasøytisk blanding for behandling av respiratoriske, allergiske, reumatiske, kroppsvektregulerende, inflammatoriske og sentralnervesystemlidelser og sykdommer så som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, respiratorisk sykdoms-syndrom hos voksne, sjokk, fibrose, lungehypersensitivitet, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, psoriasis, vekt-kontroll, reumatisk artritt, kakeksi, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, artrittiske tilstander og andre inflammatoriske sykdommer, depresjon, multi-infarkt dementia og AIDS i et pattedyr, og heri inngår et menneske, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en farmasøytisk akseptabel bærer.

6. Farmasøytisk blanding for selektiv inhibering av PDE4 D-isozymer som regulerer aktiveringen og degranuleringen av humane eosinofiler og som kan anvendes ved behandlingen av respiratoriske, allergiske, reumatiske, kroppsvekt-regulerende, inflammatoriske og sentralnerve-systemlidelser og sykdommer så som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, respiratorisk sykdomssyndrom hos voksne, sjokk, fibrose, lungehypersensitivitet, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, psoriasis, vektkontroll, reumatisk artritt, kakeksi, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, artrittiske tilstander og andre inflammatoriske sykdommer, depresjon, multiinfarkt dementia og AIDS i et pattedyr, og heri inngår et menneske, k a r a k t e r i s e r t v e d at det inneholder en PDE4 D-isozym-inhiberende forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav ifølge krav 1 og en farmasøytisk akseptabel bærer.

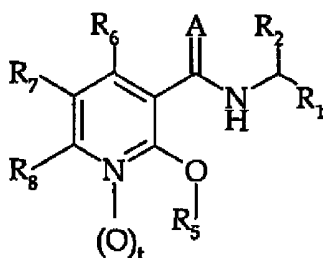
25

7. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til fremstilling av terapeutiske preparater for behandling av respiratoriske, allergiske, reumatiske, kroppsvektregulerende, inflammatoriske og sentralnerve-systemlidelser og sykdommer så som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, respiratorisk sykdomssyndrom hos voksne, sjokk, fibrose, lungehypersensitivitet, allergisk rinitt, atopisk dermatitt, psoriasis, vektkontroll, reumatisk artritt, kakeksi, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, artrittiske tilstander og andre inflammatoriske sykdommer, depresjon, multi-infarkt dementia og AIDS hos et pattedyr, og herunder et menneske.

30

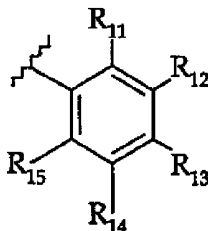
8. Anvendelse av en forbindelse ifølge krav 1 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav til fremstilling av terapeutiske preparater for selektiv inhibering av PDE4 D-isozymer som regulerer aktiveringen og degranuleringen av humane eosinofiler og som kan anvendes ved behandlingen av respiratoriske, allergiske, reumatiske, kroppsvekt-regulerende, inflammatoriske og sentralnervesystemlidelser og sykdommer så som astma, kronisk obstruktiv lungesykdom, respiratorisk sykdoms-syndrom hos voksne, sjokk, fibrose, lungehypersensitivitet, allergisk rinit, atopisk dermatitt, psoriasis, vektkontroll, reumatisk artritt, kakeksi, Crohn's sykdom, ulcerativ kolitt, artrittiske tilstander og andre inflammatoriske sykdommer, depresjon, multiinfarkt dementia og AIDS hos et pattedyr og herunder et menneske.

9. Forbindelse, karakterisert ved at den har formel (I):



eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvor:

- 15 t er 0;
A er oksygen;
R⁶, R⁷, R⁸ og R² er hydrogen;
R¹ er fenyl eventuelt substituert med en eller to substituerter valgt fra (C₁-C₄)-alkyl, (C₁-C₄)alkoksy og halogen; og
20 R⁵ er en gruppe med formel



hvor R¹¹, R¹², R¹³ og R¹⁵ er hydrogen og R¹⁴ er valgt fra halogen, (C₁-C₃)alkyl og trifluormetyl,

for anvendelse som et medikament.