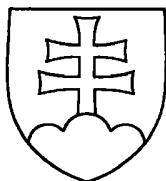


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 10.03.1998
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/043 403
(32) Dátum priority: 04.04.1997
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 12.09.2000
(86) Číslo PCT: PCT/IB98/00315, 10.03.1998

(21) Číslo dokumentu:

1328-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 213/82
C 07D 401/12
C 07D 405/12
C 07D 405/14
C 07D 409/12
C 07D 409/14
C 07D 413/12
C 07D 417/14
A 61K 31/44

(71) Prihlasovateľ: PFIZER PRODUCTS INC., Groton, CT, US;

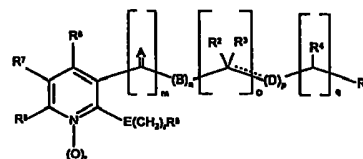
(72) Pôvodca vynálezu: Marfat Anthony, Mystic, CT, US;
Chambers Robert James, Mystic, CT, US;
Watson Wesley John, Ledyard, CT, US;
Cheng John Bin, Waterford, CT, US;
Duplantier Allen Jacob, Ledyard, CT, US;
Kleinman Edward F., Pawcatuck, CT, US;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Deriváty nikotínamidu a farmaceutický prostriedok, ktorý ich obsahuje

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde A je 0, NH alebo S, B je 0 alebo NH, D je 0 alebo NR⁹, E je CH₂, O, NH alebo S(O)_n, kde A je 0, 1 alebo 2, R¹ je napríklad H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cykloalkyl a iné, R², R³ a R⁴ sú nezávisle od seba napríklad H, hydroxyskupina, atóm halogénu a iné, R⁵ je napríklad nasýtený alebo nenásýtený, cyklický alebo bicyklický heterocyklus, R⁶, R⁷ a R⁸ sú nezávisle od seba napríklad H, halogén, kyanoskupina a iné, m je 0 alebo 1, n je 0 alebo 1, o je 0, 1, 2, 3 alebo 4, p je 0 alebo 1, q je 0, 1, 2, 3 alebo 4, t je 0 alebo 1 a farmaceutický prípravok, ktorý obsahuje uvedené zlúčeniny.



(I)

Deriváty nikotínamidu a farmaceutický prostriedok, ktorý ich obsahuje

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov nikotínamidu, ktoré sú selektívnymi inhibítormi fosfodiesteráz typu 4 (PDE4) a tvorby faktoru nádorových nekroz (TNF) a ako také sú použiteľné na liečbu respiračných, alergických a reumatických porúch, porúch regulácie telesnej hmotnosti, zápalových porúch a porúch centrálného nervového systému, ako sú astma, chronické obštruktívne pľúcne ochorenia, syndróm respiračných ochorení u dospelých, šok, fibróza, pľúcna hypersenzitivita, alergická nádcha, atopická dermatitída, psoriáza, kontrola hmotnosti, reumatická artritída, kachexia, Crohnovo ochorenie, vredová kolitída, artritické stavy a ďalšie zápalové ochorenia, depresia, multiinfarktová demencia a AIDS.

Vynález sa tiež týka spôsobu použitia týchto zlúčenín pri liečbe hore uvedených ochorení u cicavcov, najmä ľudí, a farmaceutických prostriedkov obsahujúcich tieto zlúčeniny.

Doterajší stav techniky

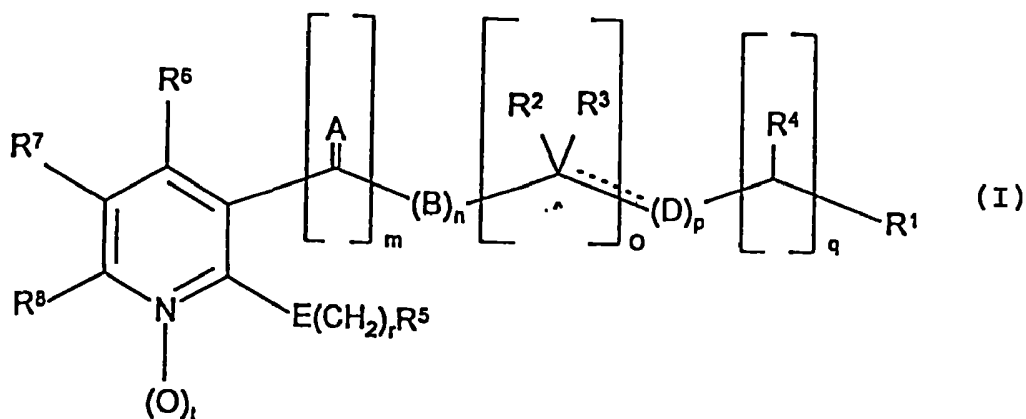
Od poznania, že cyklický adenosíntrifosfát (cAMP) je vnútrobunkový sekundárny prenášač informácií, je inhibícia fosfodiesteráz cieľom pre moduláciu a tým terapeutickú intervenciu v celom rade chorobných procesov. Nedávno boli nájdené rôzne skupiny PDE a ich selektívna inhibícia viedla k zlepšeným liečivám na terapiu. Osobitne bolo zistené, že inhibícia PDE4 môže viesť k inhibícii uvoľňovania zápalových mediátorov a relaxácii dýchacích hladkých svalov. Tak by zlúčeniny, ktoré inhibujú PDE4, ale majú malú účinnosť proti ostatným PDE typom, inhibovali uvoľňovanie zápalových mediátorov a relaxáciu

hladkých dýchacích svalov, bez toho aby spôsobovali kardio-
vaskulárne účinky alebo antiplateletálne účinky.

Nedávne molekulárne klonovanie odhalilo komplexnosť a rôznorodosť PDE4 enzýmov. Je známe, že existujú štyri rozdielne PDE4 izozymy (A, B, C a D), pričom každý z nich je zakódovaný na oddelený gén. Kinetické štúdie s ľudskými rekombinovanými materiálmi predpokladajú, že tieto štyri izozymy sa môžu odlišovať v svojich K_m a V_{max} pri hydrolýze cAMP. Analýzy tkanivových distribúcií PDE4 mRNA napovedajú, že každý izozym môže byť lokalizovaný v bunkovom špecifickom usporiadaní. Napríklad rozdielne ľudské skeletálne svalové periférne krvné leukocyty neexprimujú PDE4 informáciu a morčacie eosinofily exprimujú prevážne PDE4 informácie. Štruktúrna a distribučná diverzita PDE4 izozymov ponúka možnosť objavenia selektívneho inhibítora izozymu, ktorý blokuje len funkciu zápalových buniek. Použitím selektívnych inhibítorov PDE4D izozymu sme preukázali, že PDE4D izozym hrá kľúčovú úlohu pri regulácii aktívacie a degranulácie ľudských eosinofilov. Pri modele astmy u primátov zlúčeniny selektívne na izozym PDE4D inhibujú antigénom vyvolanú pľúcnu eosinofíliu. Preto selektívnym blokovaním D izozymu inhibítory PDE4D vykazujú znížené vedľajšie účinky a zachovávajú antiastmatické (protizápalové) účinky.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je zlúčenina všeobecného vzorca I



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ,

kde prerušovaná čiara znamená prípadnú dvojnú väzbu,

m je 0 alebo 1,

n je 0 alebo 1,

o je 0, 1, 2, 3 alebo 4,

p je 0 alebo 1,

q je 0, 1, 2 alebo 3,

r je 0, 1, 2, 3 alebo 4,

t je 0 alebo 1,

A je atóm kyslíka, >NH alebo atóm síry,

B je atóm kyslíka alebo NH,

D je atóm kyslíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka,

E je CH_2 , O, NH alebo S(O)_a , kde a je 0, 1 alebo 2,

R^1 je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka, cykloalkenylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka, arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, mostíková bicykloalkylová skupina s 7 až 9 atómami uhlíka alebo nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka,

kde uvedená nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahuje od jedného do štyroch heteroatómov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam,

kde uvedená skupina R^1 ako cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkanonová skupina, arylová skupina, bicykloalkylová skupina a heterocyklická skupina sú prípadne substituované jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6

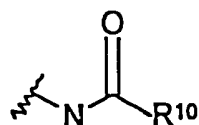
atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu alkyl-NH-(C=O)-, kde alkylová časť má 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu (alkyl)₂-N-(C=O)-, kde každá alkylová časť má 1 až 6 atómov uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nasýtenú alebo nenasýtenú, cyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka,

kde uvedené nasýtené alebo nenasýtené, cyklické alebo bicyklické heterocyklické substituenty s 3 až 7 atómami uhlíka na uvedenej skupine R¹ ako cykloalkylovej skupine, cykloalkenylovej skupine, arylovej skupine, bicykloalkylovej skupine a heterocyklickej skupine obsahujú od jedného do štyroch heteroatómov nezávisle vybraných zo skupiny zahrňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR⁹, kde R⁹ má hore uvedený význam, a kde tieto heterocyklické skupiny sú prípadne substituované jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahrňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltio skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6

atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

kde uvedené alkylové, alkoxylové alebo cykloalkylové substituenty na uvedenej skupine R^1 ako cykloalkylovej skupine, cykloalkenylovej skupine, arylovej skupine, bicykloalkylovej skupine alebo heterocyklickej skupine sú prípadne ďalej nezávisle substituované jedným až tromi podsubstituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

alebo uvedená skupina R^1 ako cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, bicykloalkylová skupina a heterocyklická skupina sú ďalej prípadne nezávisle substituované jedným až tromi substituentmi všeobecného vzorca



kde R^{10} je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka, cykloalkenylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka, arylaminoskupina s 6 až 10 atómami uhlíka, arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, mostíková bicykloalkylová skupina s 7 až 9 atómami uhlíka alebo nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka,

kde uvedená skupina R^{10} ako nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahuje jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahrňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam,

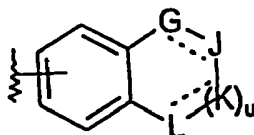
kde uvedená skupina R^{10} ako alkylová skupina, alkoxy skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, bicykloalkylová skupina a heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahrňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylalkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetyoxyskupinu, trifluórmetyoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nasýtenú alebo nenasýtenú cyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka,

kde uvedená nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahuje od jedného do štyroch heteroatómov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam, a kde táto heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

kde alkylové, alkoxylové alebo cykloalkylové substituenty na uvedenej skupine R^{10} ako alkylovej skupine, alkoxyskupine, cykloalkylovej skupine, cykloalkenylovej skupine, arylovej skupine, bicykloalkylovej skupine alebo heterocyklickej skupine sú prípadne substituované jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlí-

ka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

alebo R^1 je skupina všeobecného vzorca



kde u je 0 alebo 1, a

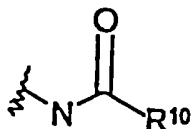
G , J , K a L sú nezávisle od seba atóm kyslíka, síry, dusíka, NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam, karbonylová skupina alebo CHR^{16} , kde prerušované čary znamenajú prípadné dvojné väzby a kde je samozrejmé, že keď dvojná väzba existuje medzi G a J , J a K alebo K a L , že R^9 nie je prítomné, $>CHR^{16}$ je $>CR^{16}$ a G , J , K alebo L nemôže byť karbonylová skupina, kde R^{16} je atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupina, karboxyskupina, aminoskupina, nitroskupina, hydroxyskupina, alkylalkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupina, trifluórmetoxyskupina, acylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, acylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminosulfonylová skupina,

alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam, kde táto heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

kde uvedená skupina R^{16} ako alkylové, alkoxylové alebo cykloalkylové substituenty sú prípadne substituované jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka,

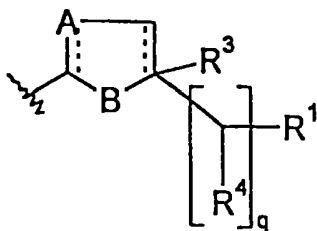
dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

kde R^2 , R^3 a R^4 sú nezávisle od seba atóm vodíka, hydroxyskupina, atóm halogénu, kyanoskupina, karboxyskupina, nitroskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, hydroxyaminoskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupina všeobecného vzorca



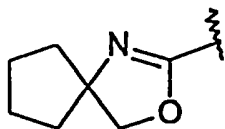
kde R^{10} má hore uvedený význam, alebo R^2 a R^3 spolu dohromady s atómom uhlíka, na ktorý sú viazané tvoria karbonylovú skupinu alebo R^2 a R^3 spolu s atómom uhlíka, na ktorý sú viazané, tvoria cykloalkylový kruh s 3 až 7 atómami uhlíka,

alebo keď m je 1, n je 1, o je 1 a p je 0, A a R^2 spolu dohromady tvoria skupinu všeobecného vzorca



kde prerušované čary znamenajú prípadné dvojné väzby a q, A, B, R¹, R³ a R⁴ majú hore uvedený význam a keď dvojná väzba zahŕňa atóm uhlíka, k ktorému je R³ pripojená, potom R³ nie je prítomná,

alebo keď m je 1, n je 1, o je 1 a p je 0, A a R² spolu dohromady a R³ a -[R⁴]_q-R¹ spolu dohromady tvoria skupinu vzorca



R⁵ je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR⁹, kde R⁹ má hore uvedený význam, kde heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylalkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkyl-NH-(C=O)- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, (alkyl)₂-N-(C=O)- s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nasýtenú alebo nenasýtenú, cyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu

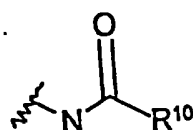
s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúcu jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahrňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam,

kde heterocyklický substituent na skupine R^5 ako nasýtenej alebo nenasýtenej, cyklickej alebo bicyklickej heterocyklickej skupine s 3 až 7 atómami uhlíka je prípadne substituovaný jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahrňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltio skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórm toxyskupinu, trifluórm toxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

kde alkylové, alkoxylové alebo cykloalkylové substituenty na skupine R^5 ako nasýtenej alebo nenasýtenej, cyklickej alebo bicyklickej heterocyklickej skupine s 3 až 7 atómami uhlíka sú prípadne substituované jedným až tromi podsubstituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahrňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórm toxyskupinu, trifluórm toxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, ary-

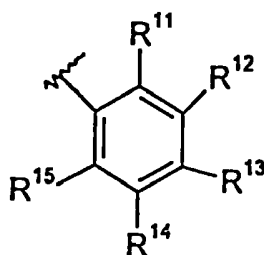
lovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

alebo skupina R^5 ako nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka je prípadne ďalej substituovaná skupinou všeobecného vzorca



kde R^{10} má hore uvedený význam,

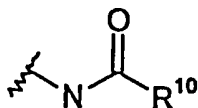
alebo R^5 je skupina všeobecného vzorca



kde R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahrňajúcej atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylalkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1

až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetyloxy skupinu, trifluórmetyloxy skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyl-(C=O)-NH-(C=O)- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl-(C=O)-NH-(C=O)- s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti, acyloxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkyl-NH-(C=O)- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, (alkyl)₂-N-(C=O)- s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo nasýtenú alebo nenasýtenú, cyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúcu jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR⁹, kde R⁹ má hore uvedený význam, a kde heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltio skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetyloxy skupinu, trifluórmetyloxy skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

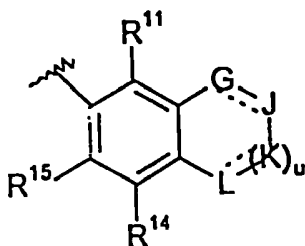
alebo R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} sú prípadne nezávisle od seba skupina všeobecného vzorca



kde R^{10} má hore uvedený význam,

kde alkylové skupiny, alkoxy skupiny alebo cykloalkylové skupiny skupín R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} sú prípadne substituované jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltio skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetyoxyskupinu, trifluórmetyoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

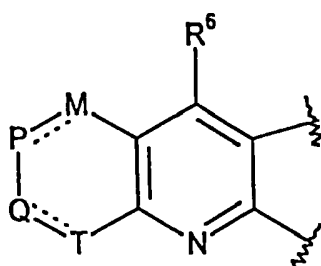
alebo R^{12} a R^{13} spolu dohromady s atómami uhlíka, ku ktorým sú pripojené, tvoria skupinu všeobecného vzorca



kde u, G, J, K a L majú hore uvedený význam,

R^6 , R^7 a R^8 sú nezávisle od seba atóm vodíka, atóm halo-
génu, kyanoskupina, karboxyskupina, aminoskupina, nitroskupina,
hydroxyskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hy-
droxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupina
s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupina s 1 až 6 atómami
uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupina,
trifluórmetoxyskupina, acylová skupina s 1 až 6 atómami
uhlíka, arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, acylamino-
skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupina s 1 až 6 ató-
mami uhlíka, alkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, di-
alkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej
časti, alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ami-
nosulfonylová skupina, alkylaminosulfonylová skupina s 1 až
6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylová skupina s 1 až 6
atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylová
skupina s 2 až 9 atómami uhlíka,

alebo R^7 a R^8 spolu dohromady s atómami uhlíka, ku ktorým
sú pripojené, tvoria kondenzovaný bicyklický kruh všeobecného
vzorca II



(II)

kde prerušované čary znamenajú prípadné dvojné väzby, a M, P,
Q a T sú nezávisle od seba atóm kyslíka, dusíka alebo CR^{17} ,
kde R^{17} je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami
uhlíka,

s tou výhradou, že keď m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, B je NH , R^2 a R^3 sú atóm vodíka, R^1 je fenyl substituovaný metylom, metoxyskupinou, atómom chlóru alebo fluóru, E je atóm kyslíka a R^5 je fenyl prípadne substituovaný jedným alebo dvoma atómami fluóru alebo chlóru, potom R^1 musí byť aspoň disubstituovaná substituentmi inými ako je metyl, metoxyskupina alebo atóm halogénu,

s tou výhradou, že keď t je jedna, tak zlúčenina všeobecného vzorca I je zwitteriónový N-oxid,

s tou výhradou, že susedné polohy vymedzené symbolmi G , J , K a L nemôžu obidve znamenať atóm kyslíka, a

s tou výhradou, že keď prerušovaná čara vo všeobecnom vzorci I znamená dvojnú väzbu, p je 0 a R^3 nie je prítomná.

Tu používaným výrazom "alkyl" sa rozumie, pokiaľ to nie je uvedené inak, nasýtený jednoväzný uhľovodíkový zvyšok majúci priame, rozvetvené alebo cyklické časti alebo ich kombinácie.

Tu používaným výrazom "alkoxy" sa rozumejú O-alkylové skupiny, kde "alkyl" má hore uvedený význam.

Tu používaným výrazom "aryl" sa rozumie, pokiaľ to nie je uvedené inak, organický zvyšok odvodený od aromatického uhľovodíka odstránením jedného atómu vodíka, ako je fenyl alebo naftyl, prípadne substituovaný 1 až 3 substituentmi vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm fluóru, chlóru, trifluórmetyl, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aryloxyskupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, trifluórmtoxyskupinu, difluórmtoxyskupinu a alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka.

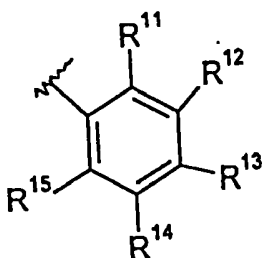
Výrazom "nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden alebo štyri atómy kyslíka, síry, dusíka a NR⁹, kde R⁹ má hore uvedený význam" znamená, pokiaľ to nie je uvedené inak, a bez obmedzenia, pyrolidinyl, tetrahydrofuranyl, dihydrofuranyl, tetrahydropyranyl, pyranyl, tiopyranyl, aziridinyl, oxiranyl, metyléndioxyl, chromenyl, izoxazolidinyl, 1,3-oxazolidin-3-yl, izotiazolidinyl, 1,3-tiazolidin-3-yl, 1,2-pyrazolidin-2-yl, 1,3-pyrazolidin-1-yl, piperidinyl, tiomorfolinyl, 1,2-tetrahydrotiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrotiazin-3-yl, tetrahydrotiadiazinyl, morfolinyl, 1,2-tetrahydrodiazin-2-yl, 1,3-tetrahydrodiazin-1-yl, tetrahydroazepinyl, piperazinyl, chromanyl, furyl, tienyl, tiazolyl, pyrazolyl, izotiazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, pyrolyl, triazolyl, tetrazolyl, imidazolyl, 1,3,5-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,5-tiadiazolyl, 1,2,3-tiadiazolyl, 1,2,4-tiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyrazinyl, pyridazinyl, 1,2,4-triazinyl, 1,2,3-triazinyl, 1,3,5-triazinyl, pyrazolo[3,4-b]pyridinyl, cinnolinyl, pteridinyl, purinyl, 6,7-dihydro-5H-[1]pyrindinyl, benzo[b]tiofenyl, 5,6,7,8-tetrahydrochinolin-3-yl, benzoxazolyl, benzotiazolyl, benzotiadiazol, benzizotiazolyl, benzizoxazolyl, benzimidazolyl, tianaftenyl, izotianaftenyl, benzofuranyl, izobenzofuranyl, izoindolyl, indolyl, indolizinyl, indazolyl, izochinolyl, chinolyl, ftalazinyl, chinoxaliny, chinazolinyl a benzoxazinyl. Výhodnými heterocyklickými skupinami sú furyl, tienyl, tiazolyl, oxazolyl, izoxazolyl, 1,2,3-tiadiazolyl, pyridyl, benzoxazolyl alebo indolyl.

Tu používaným výrazom "acyl" sa rozumie, pokiaľ to nie je uvedené inak, zvyšok všeobecného vzorca RCO, kde R je alkylová skupina, alkoxyskupina, arylová skupina, arylalkylová skupina alebo arylalkoxyskupina a výrazy "alkyl" alebo "aryl" majú hore uvedený význam.

Tu používaným výrazom "acyloxy" sa rozumejú skupiny O-acyl, kde "acyl" má hore uvedený význam.

Zlúčenina všeobecného vzorca I môže mať chirálne centrá a preto existuje v rôznych enantiomérnych formách. Vynález sa týka všetkých optických izomérov a stereoizomérov zlúčenín všeobecného vzorca I a ich zmesí.

Výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka alebo dusíka, B je NH, R^2 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, R^3 je atóm vodíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, cykloalkylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka alebo nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, kde arylová skupina, cykloalkylová skupina a heterocyklická skupina sú prípadne substituované atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca

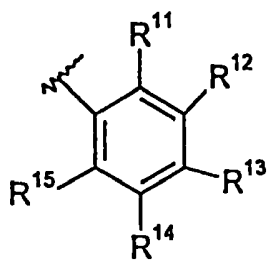


alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsa-

hujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

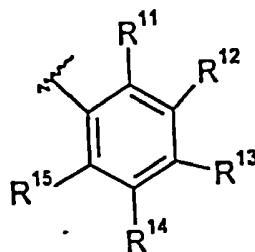
Ešte výhodnejšie sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 je prípadne substituovaná arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, kde substituenty sú hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo kde aspoň jedna zo skupín R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} alebo R^{15} je atóm halogénu, alebo kde R^{12} a R^{13} spolu dohromady tvoria kondenzovaný bicyklický kruh, kde u je nula, G a L je atóm kyslíka a J je CH_2 .

Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 0, n je 0, o je 3, p je 0, q je 0, r je 0, R^2 a R^3 sú atóm vodíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



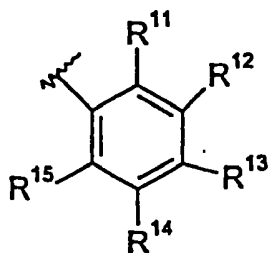
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 1, n je 0, o je 2, p je 0, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, R^2 a R^3 sú atóm vodíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



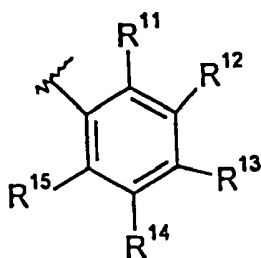
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 0, n je 0, o je 1, p je 1, q je 1, r je 0, R^2 a R^3 sú atóm vodíka, D je atóm kyslíka, R^4 je atóm vodíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



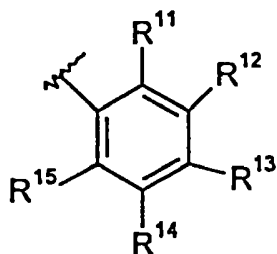
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 0, n je 0, o je 3, p je 0, q je 0, r je 0, R^2 je atóm vodíka alebo hydroxyskupina, R^3 je atóm vodíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkokyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



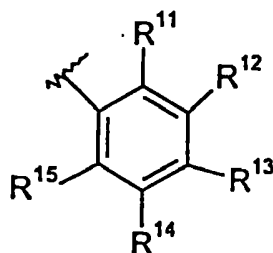
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 1, n je 0, o je 1, p je 1, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, R^2 a R^3 sú atóm vodíka, D je atóm kyslíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



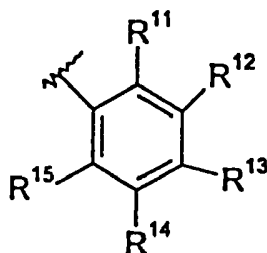
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, B je atóm kyslíka, R^2 a R^3 sú atóm vodíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

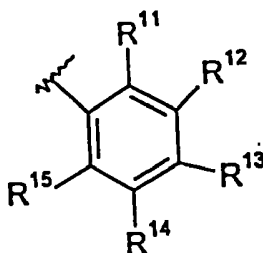
Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 1, n je 1, o je 0, p je 1, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, B je NH, D je NR^8 , kde R^8 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsa-

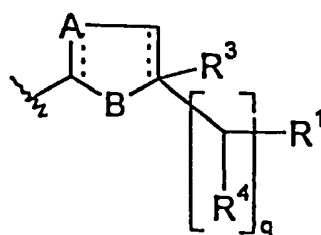
hujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 0, n je 1, o je 1, p je 0, q je 1, r je 0, B je NH , R^2 a R^3 spolu dohromady tvoria karbonylovú skupinu, R^4 je atóm vodíka, R^1 je arylová skupina sa 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca

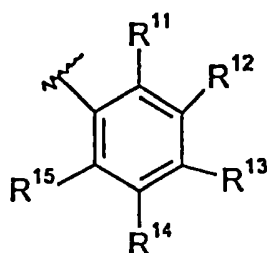


alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A a R^2 spolu dohromady tvoria skupinu všeobecného vzorca



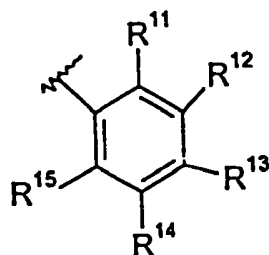
kde A je atóm dusíka, B je NH, R^1 je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, pričom táto arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy-skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

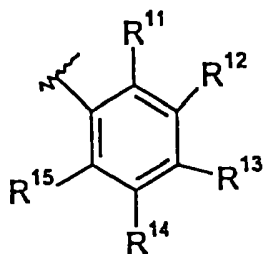
Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 0, n je 0, o je 1, p je 0, q je 2, r je 0, R^2 je atóm vodíka alebo hydroxyskupina, R^3 je atóm vodíka, R^4 je nezávisle atóm vodíka alebo hydroxyskupina, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka,

alkoxyskupinou s 1 až 6 atómy uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómy uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómy uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómy uhlíka v každé alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómy uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómy uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómy uhlíka.

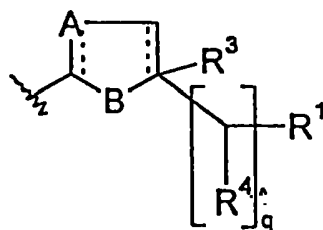
Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 1, n je 1, o je 1, 2, 3 alebo 4, p je 0, q je 1, 2 alebo 3, r je 0, A je atóm kyslíka, B je atóm kyslíka, R^2 , R^3 , R^4 a R^1 sú atóm vodíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



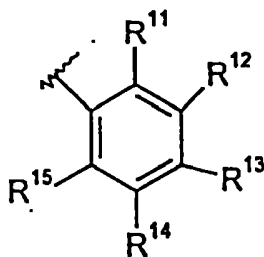
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómy uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, du-

síka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A a R^2 spolu dohromady tvoria skupinu všeobecného vzorca



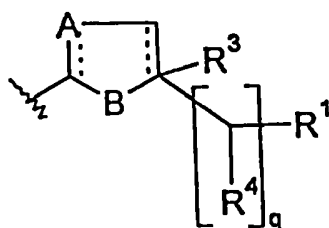
kde A je atóm dusíka, B je atóm kyslíka, R^1 je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, pričom arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



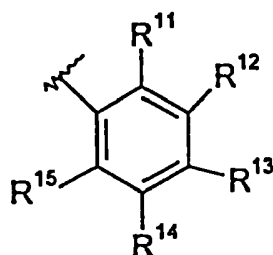
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, du-

síka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A a R^2 spolu dohromady tvoria skupinu všeobecného vzorca



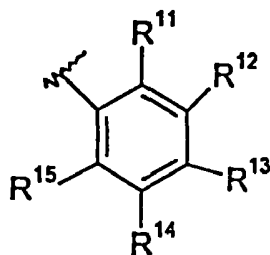
kde A je atóm kyslíka, B je atóm kyslíka, R^1 je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, pričom arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, du-

síka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

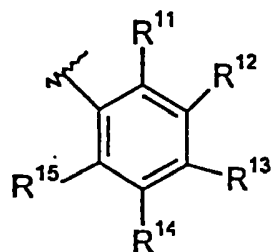
Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 1, n je 0, o je 0, p je 0, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka alebo nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, kde arylová alebo heterocyklická skupina sú prípadne substituované atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Ďalšími výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú zlúčeniny, kde m je 1, n je 1, o je 0, p je 0, q je 1, r je 0, A je atóm kyslíka, B je NH , R^4 je hydroxyalkylová skupina

s 1 až 6 atómami uhlíka, R^1 je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

Špecifickými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú nasledujúce zlúčeniny:

N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(3-metylbenzo(d)-izoxazol-7-yloxy)-nikotínamid,

N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(3-oxo-indan-5-yloxy)-nikotínamid,

2-(3-(1-hydroxyimino-etyl)-fenoxy)-N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotínamid,

N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(4-oxo-chroman-6-yloxy)-nikotínamid,

(+)-2-(3-acetyl-fenoxy)-N-(1-hydroxy-indan-5-ylmetyl)-nikotínamid,

2-(2,3-dihydro-benzo(1,4)dioxin-6-yloxy)-N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotínamid,

N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(3-(1-metoxylimino-etyl)-fenoxy)-nikotínamid,

N-(2-chlór-benzyl)-2-(4-fluór-fenoxy)-nikotínamid,

N-(5-chlór-tiofen-2-ylmetyl)-(2-pyridin-3-yloxy)-nikotínamid,

2-(4-fluór-fenoxy)-N-[4-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-benzyl]-nikotínamid,

N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-nitro-fenoxy)-nikotínamid,

2-(4-fluór-fenoxy)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl-metyl)-nikotínamid,

N-[2-(3-acetyl-fenoxy)-pyridin-3-yl]-2-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-fenyl]-acetamid,

metylester 3-{3-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl-karbamoyl]-pyridin-2-yloxy}-benzoovej kyseliny,

2-(4-fluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid,

2-(4-fluór-fenoxy)-N-(1-tiofen-2-yl-etyl)-nikotínamid,

N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-kyán-fenoxy)-nikotínamid,

2-(3-kyán-4-fluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid,

N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3,4-di-fluór-fenoxy)-nikotínamid,

(+)-2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

(-)-2-(3-kyán-4-fluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

(+)-2-(3-kyán-4-fluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

(+)-2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-ylxy)-N-[4-(1-hydroxyetyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

(-)-2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-N-[4-(1-hydroxyetyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid,

2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

2-(3-acetyl-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-etyl)-cyklohexyl-metyl]-
nikotínamid,
2-(3-kyán-4-fluór-fenoxy)-N-[2-fluór-4-(1-hydroxy-1-metyl-
etyl)-benzyl]-nikotínamid,
N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-kyán-4-
fluór-fenoxy)-nikotínamid,
2-(3-acetyl-fenoxy)-N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-
benzyl]-nikotínamid,
2-(3-acetyl-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-cyklo-
hexylmetyl]-nikotínamid,
2-(3-acetyl-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-
nikotínamid,
2-(3,4-difluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-
nikotínamid,
2-(4-fluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-cyklohexyl-
metyl]-nikotínamid,
2-(3-kyán-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-cyklo-
hexylmetyl]-nikotínamid,
N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-metoxi-fenoxy)-
nikotínamid,
2-(3-kyán-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-
nikotínamid,
N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-
nikotínamid a
2-(3-acetyl-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-
nikotínamid.

Predložený vynález sa tiež týka farmaceutického prost-
riedku na ošetrovanie respiračných, alergických a reumatických
ochorení, porúch regulácie telesnej hmotnosti, zápalových
ochorení a ochorení centrálného nervového systému, ako sú
astma, chronické obštruktívne pľúcne ochorenia, syndróm res-
piračných ochorení dospelých, šok, fibróza, pľúcna hypersen-
zitivita, alergická nádcha, atopická dermatitída, psoriáza,
kontrola hmotnosti, reumatická artritída, kachexia, Crohnovo

ochorenie, vredová kolitída, artritické stavy a ostatné zápalové ochorenia, depresia, multinfarktová demencia a AIDS, u cicavcov, vrátane ľudí, ktorý obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ v množstve, ktoré je účinné na prevenciu alebo ošetrovanie, a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predložený vynález sa tiež týka spôsobu ošetrovania respiračných, alergických a reumatických ochorení, porúch regulácie telesnej hmotnosti, zápalových ochorení a ochorení centrálného nervového systému, ako sú astma, chronické obštruktívne pľúcne ochorenia, syndróm respiračných ochorení dospelých, šok, fibróza, pľúcna hypersenzitivita, alergická nádcha, atopická dermatitída, psoriáza, kontrola hmotnosti, reumatická artritída, kachexia, Crohnovo ochorenie, vredová kolitída, artritické stavy a ostatné zápalové ochorenia, depresia, multinfarktová demencia a AIDS, u cicavcov, vrátane ľudí, ktorý spočíva v podávaní zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli v množstve, ktoré je účinné na toto ošetrovanie.

Predložený vynález sa tiež týka farmaceutického prostriedku na selektívnu inhibíciu PDE4 D izozymov, ktoré regulujú aktiváciu a degranuláciu ľudských eosinofilov, použiteľného na ošetrovanie respiračných, alergických a reumatických ochorení, porúch regulácie telesnej hmotnosti, zápalových ochorení a ochorení centrálného nervového systému, ako sú astma, chronické obštruktívne pľúcne ochorenia, syndróm respiračných ochorení dospelých, šok, fibróza, pľúcna hypersenzitivita, alergická nádcha, atopická dermatitída, psoriáza, kontrola hmotnosti, reumatická artritída, kachexia, Crohnovo ochorenie, vredová kolitída, artritické stavy a ostatné zápalové ochorenia, depresia, multinfarktová demencia a AIDS, u cicavcov, vrátane ľudí, ktorý obsahuje zlúčeninu inhibujúcu PDE4 D izozym alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ v množstve, ktoré

je účinné pre takéto ošetrenie, a farmaceuticky prijateľný nosič.

Predložený vynález sa tiež týka spôsobu selektívnej inhibície PDE4 D izozymov, ktoré regulujú aktiváciu a degranuláciu ľudských eosinofilov, ktorý je použiteľný na ošetrovanie respiračných, alergických a reumatických ochorení, porúch regulácie telesnej hmotnosti, zápalových ochorení a ochorení centrálného nervového systému, ako sú astma, chronické obštruktívne pľúcne ochorenia, syndróm respiračných ochorení dospelých, šok, fibróza, pľúcna hypersenzitivita, alergická nádcha, atopická dermatitída, psoriáza, kontrola hmotnosti, reumatická artritída, kachexia, Crohnovo ochorenie, vredová kolitída, artritické stavy a ostatné zápalové ochorenia, depresia, multiinfarktová demencia a AIDS, u cicavcov, vrátane ľudí, ktorý spočíva v podávaní zlúčeniny inhibujúcej PDE4 D izozym alebo jej farmaceuticky prijateľné soli v množstve účinnom pre toto ošetrenie.

Nasledujúce reakčné schémy bližšie objasňujú prípravu zlúčenín podľa predloženého vynálezu.

Schéma 1

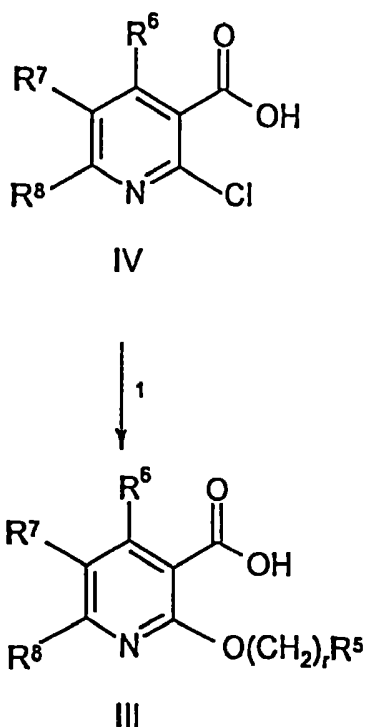


Schéma 2

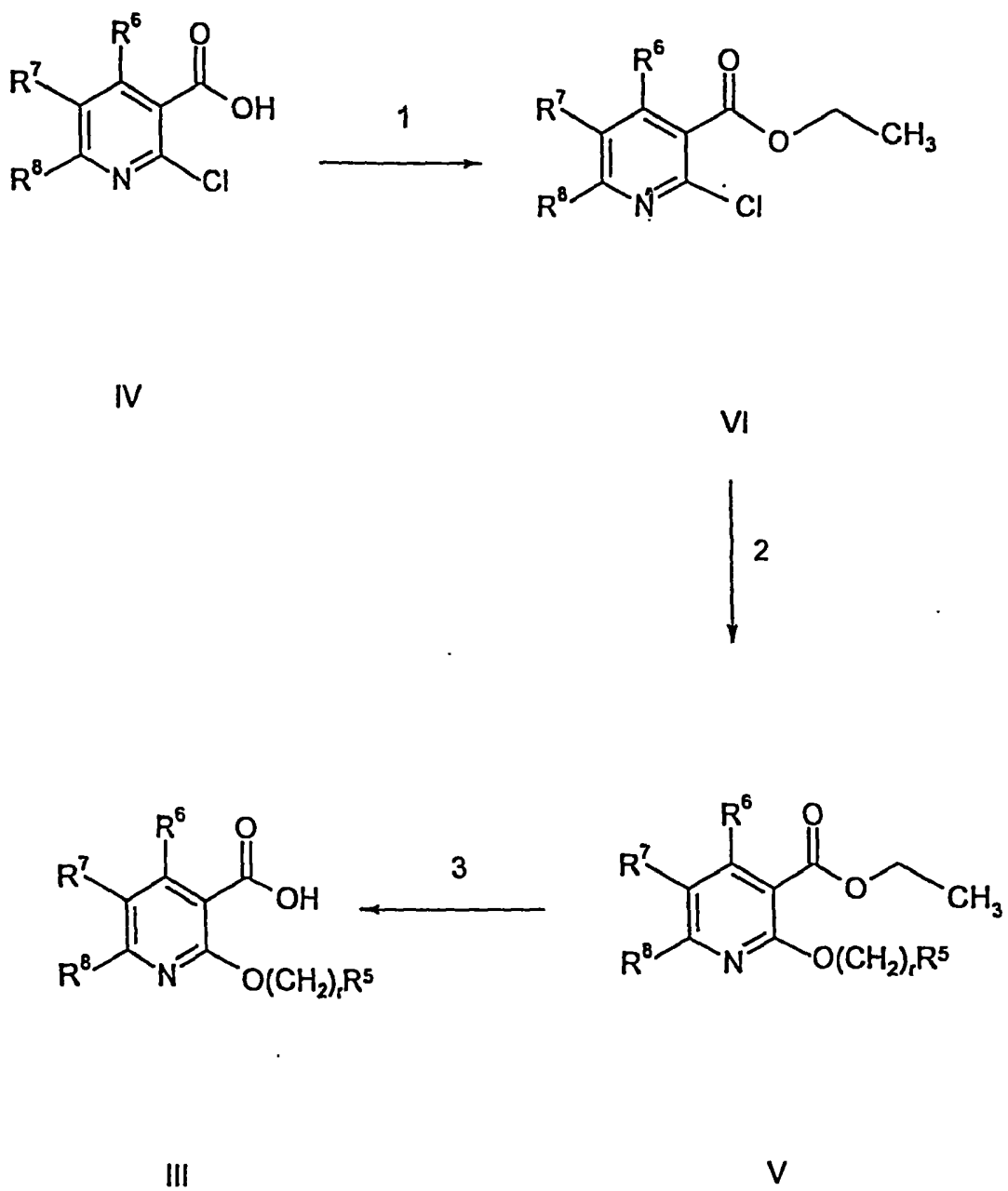


Schéma 3

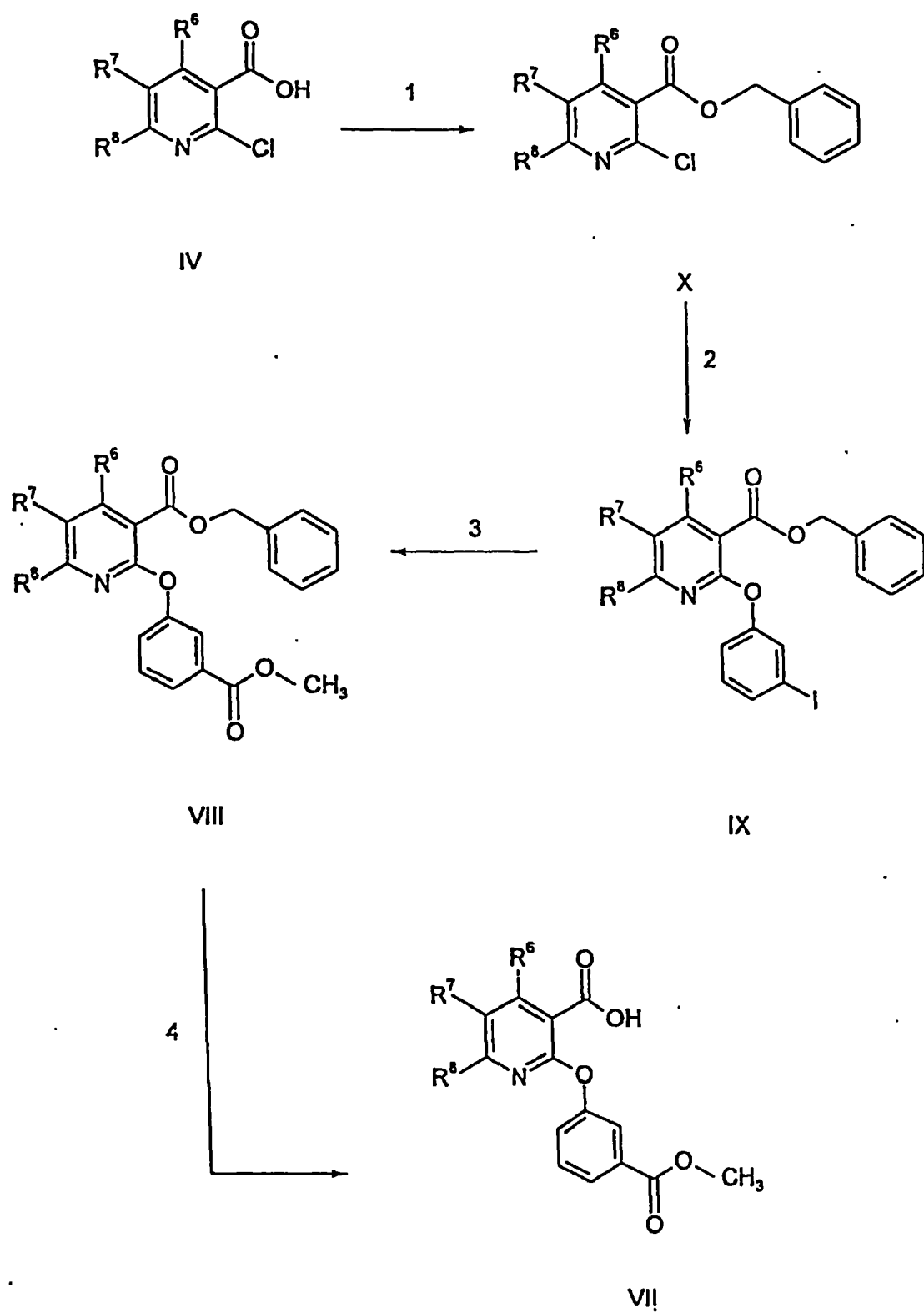
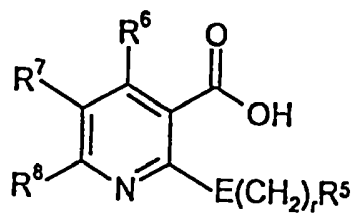
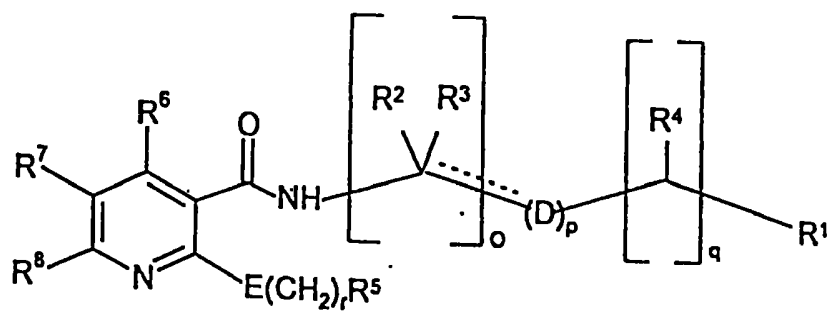
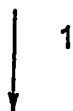


Schéma 4

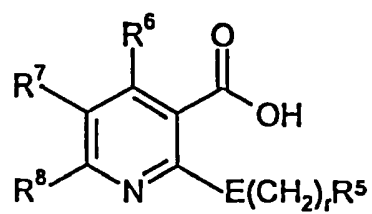


III

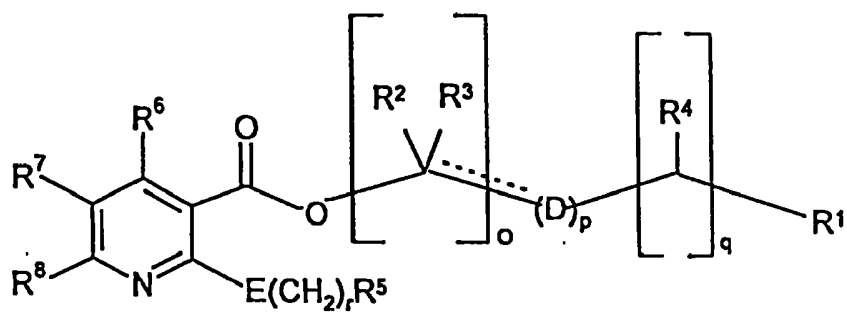
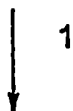


XI

Schéma 5

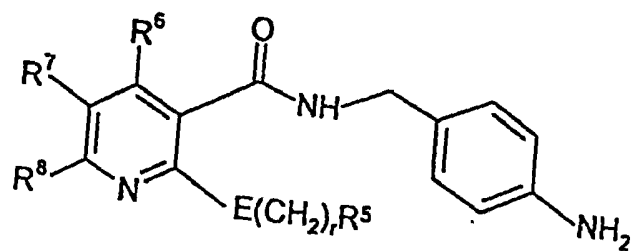


III

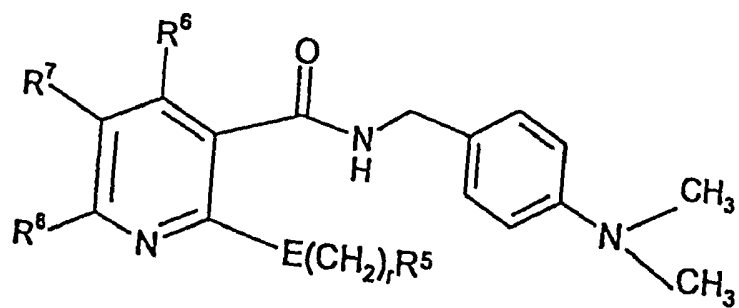
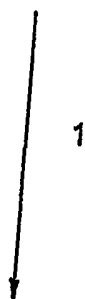


XIII

Schéma 6

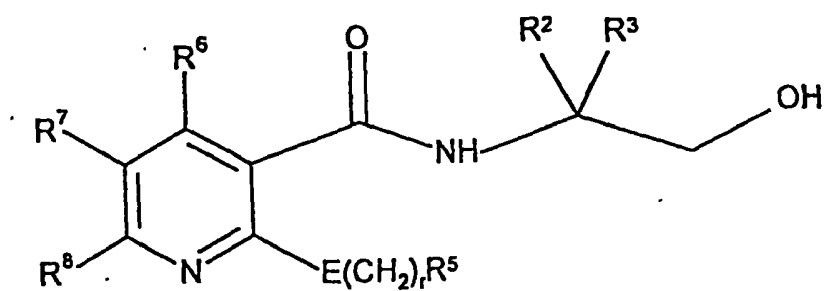


XVI

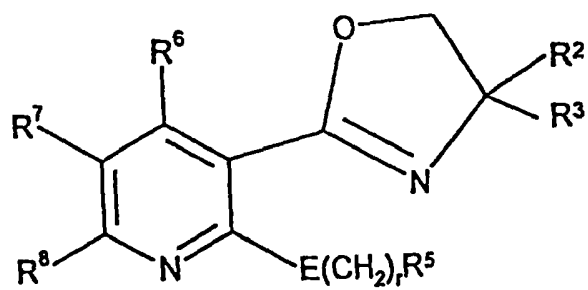
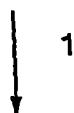


XV

Schéma 7

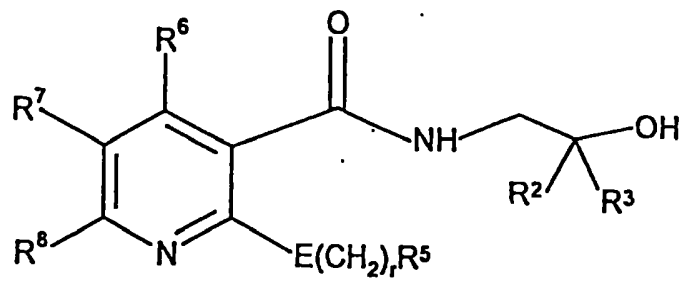


XVII

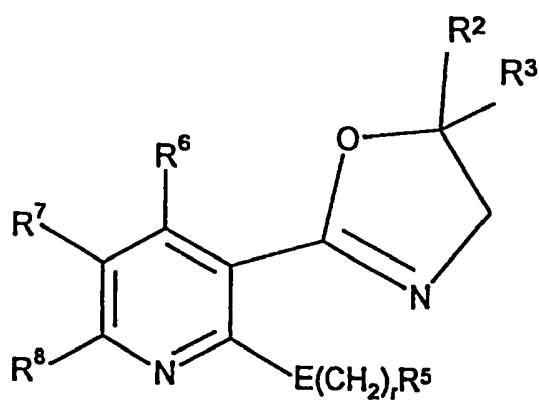
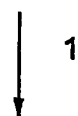


XVI

Schéma 8

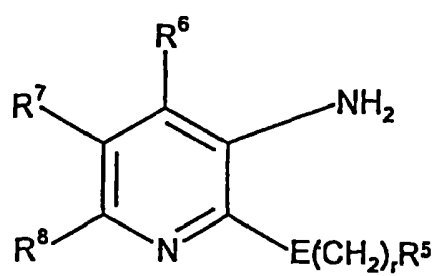


XIX

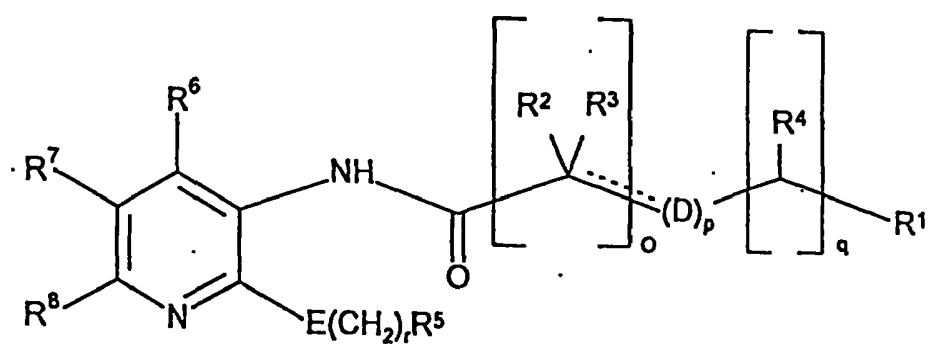
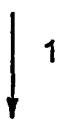


XVIII

Schéma 9

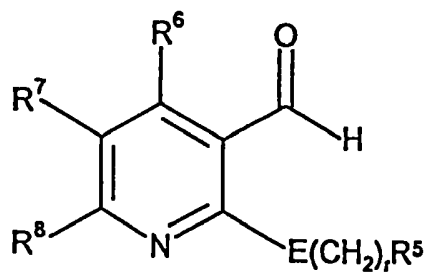


XXI

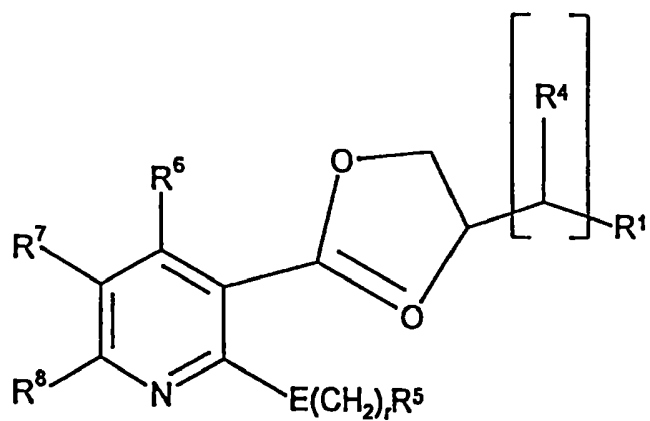
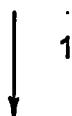


XX

Schéma 10

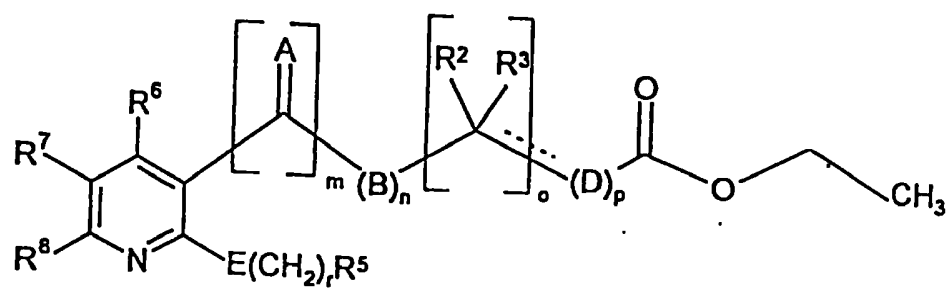


XXIII

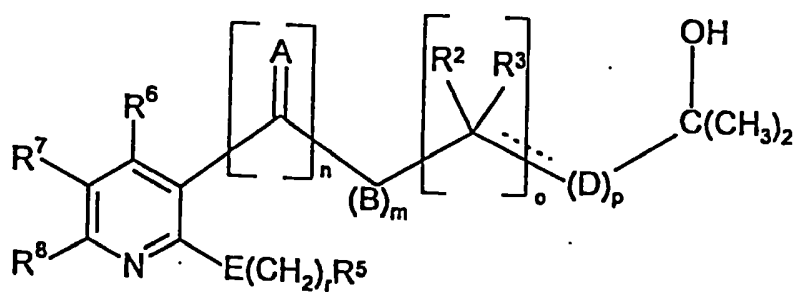
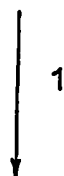


XXII

Schéma 11

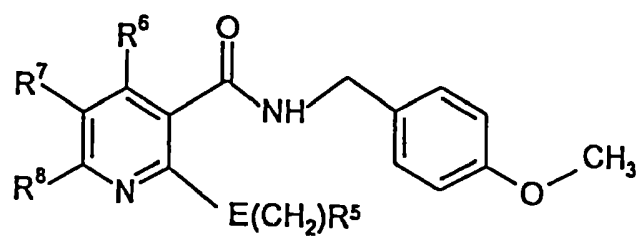


XXVI

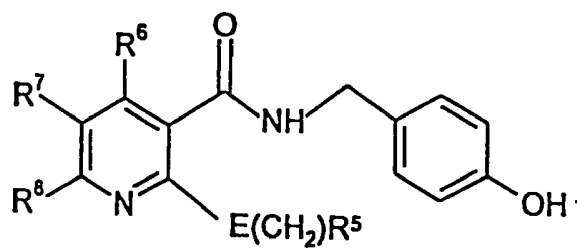
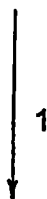


XXV

Schéma 12

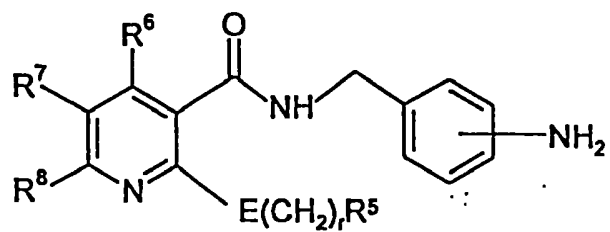


XXVIII

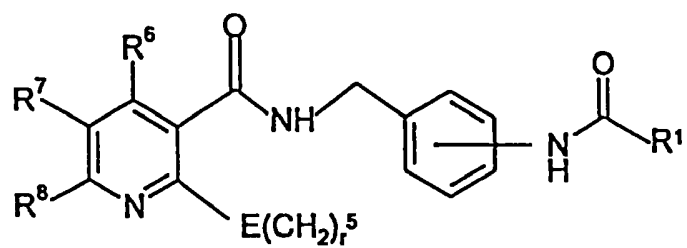
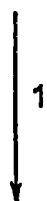


XXVII

Schéma 13

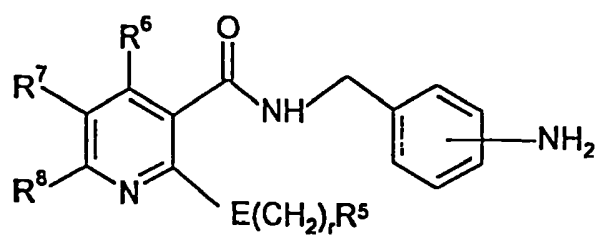


XXX

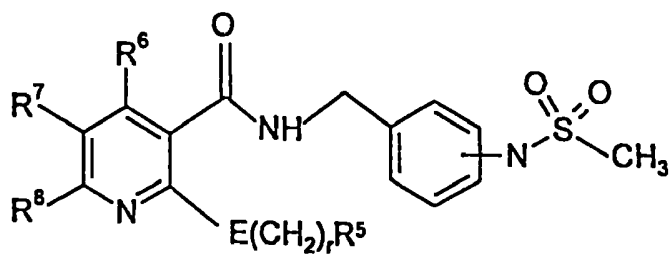
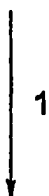


XXIX

Schéma 14

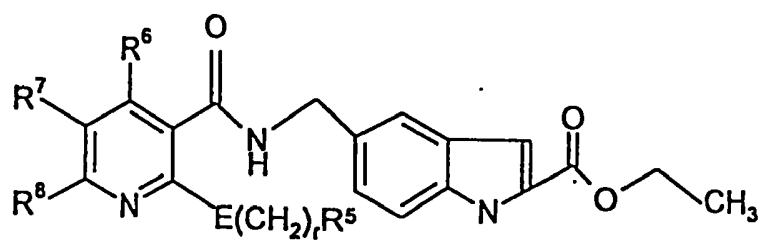


XXX

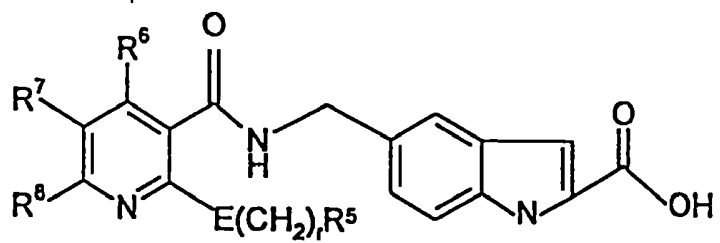


XXXII

Schéma 15

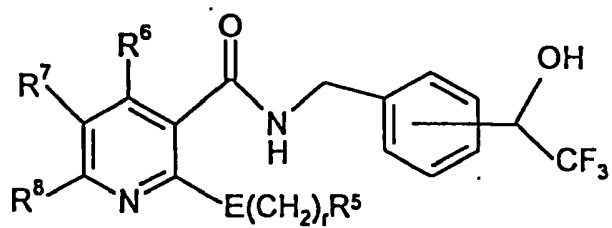


XXXV

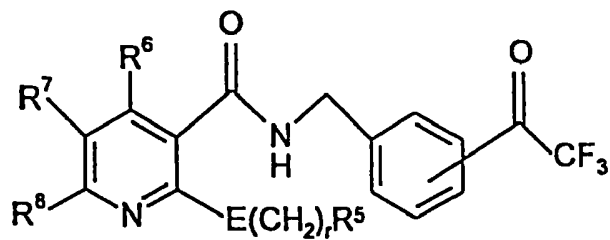


XXXIV

Schéma 16

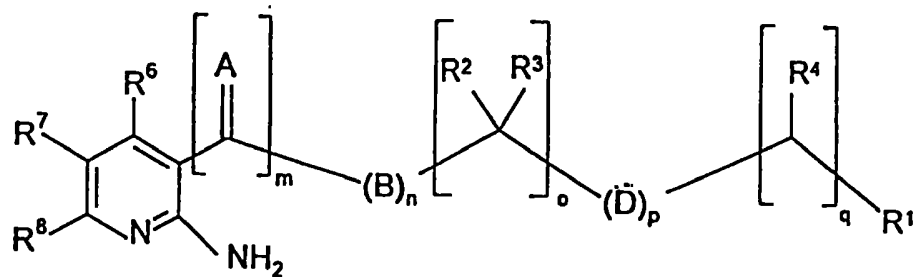


XXXVII

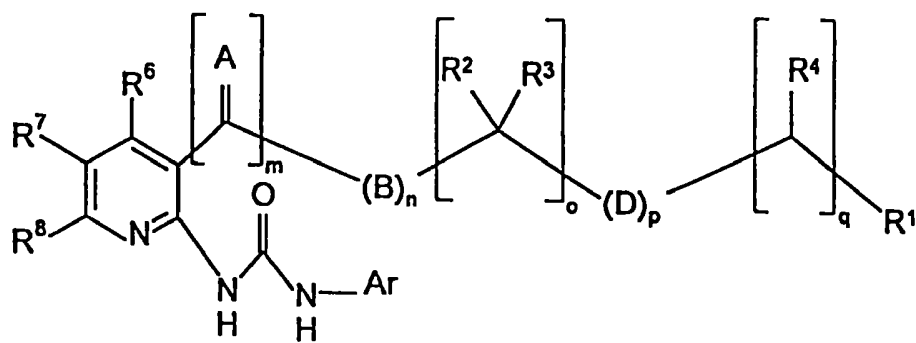


XXXVI

Schéma 17

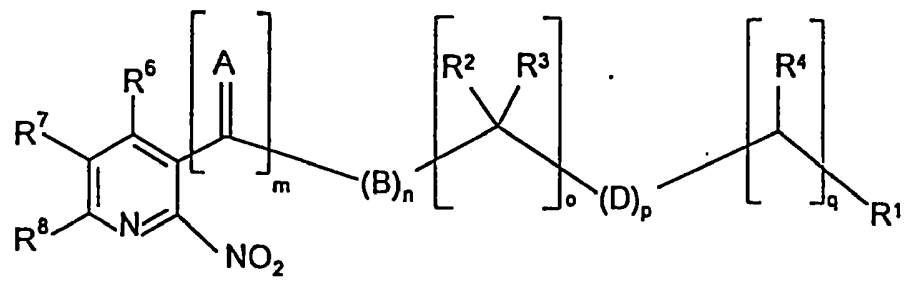


XXXIX

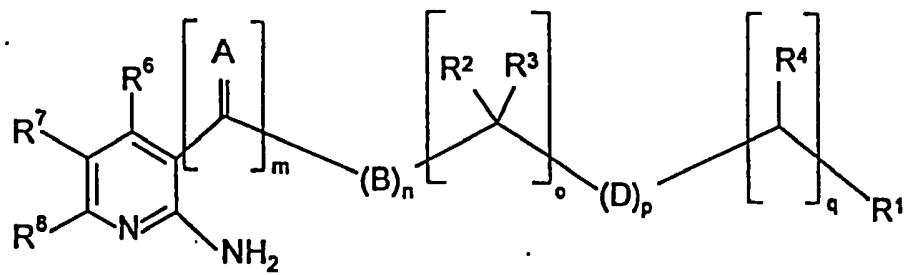


XXXVIII

Schéma 18



XLI



XL

Schéma 19

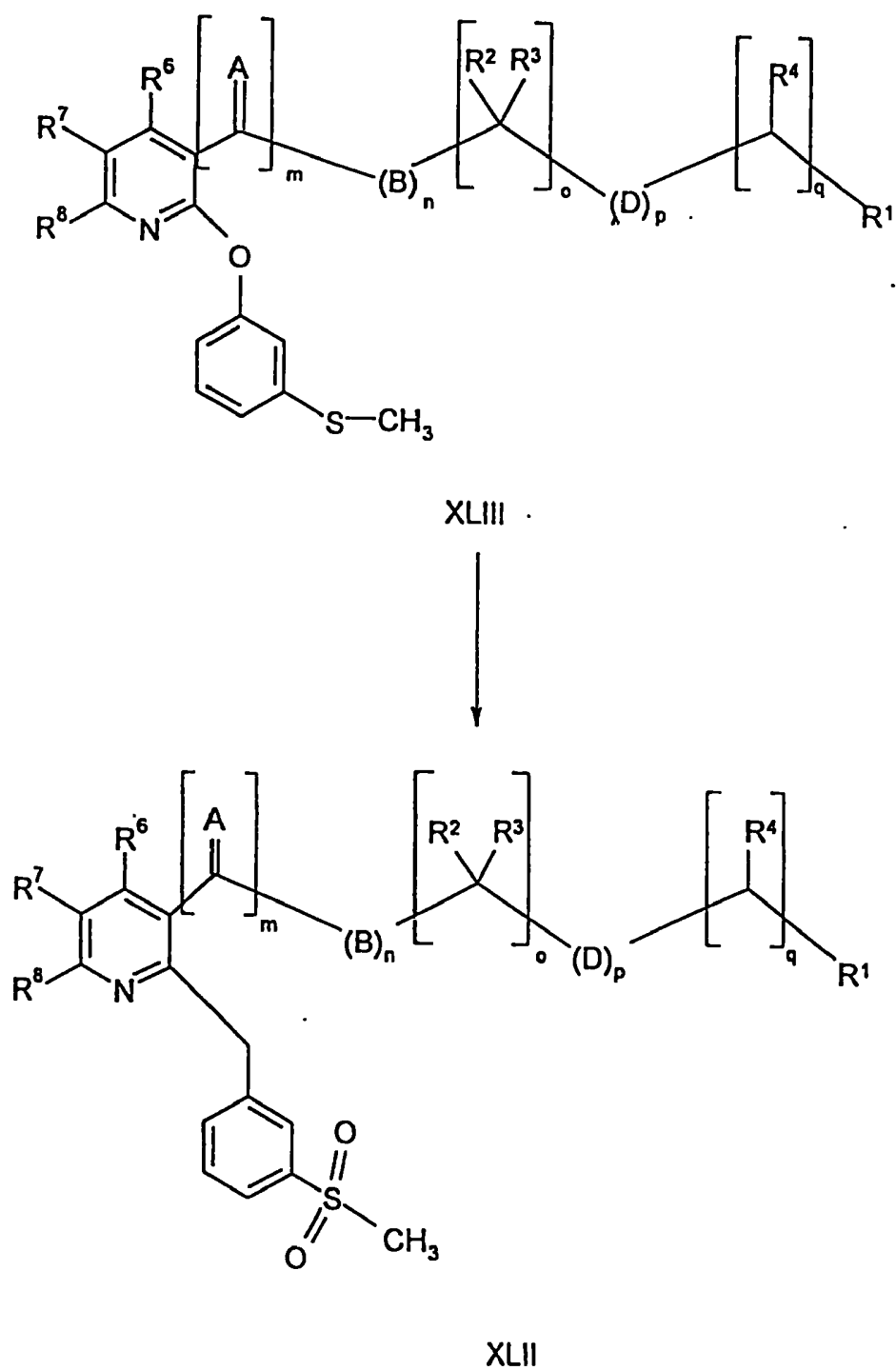


Schéma 20

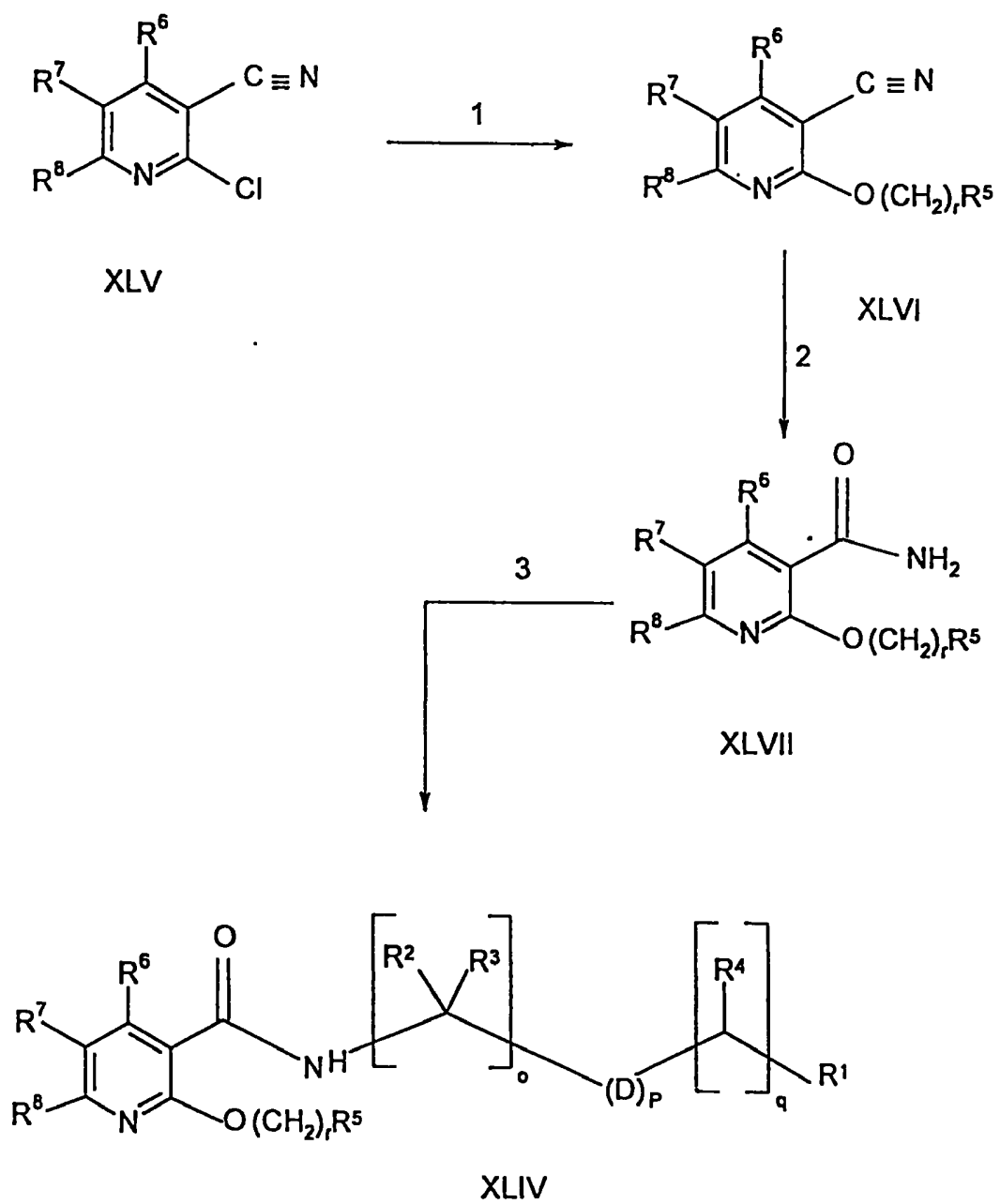
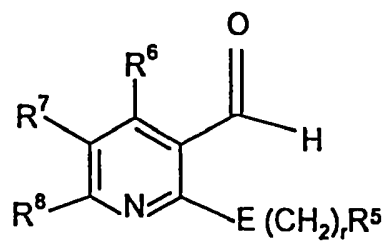
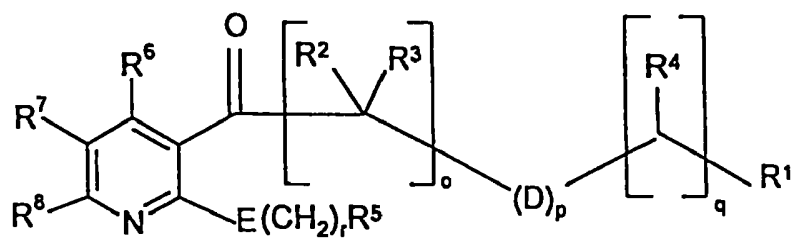
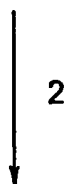
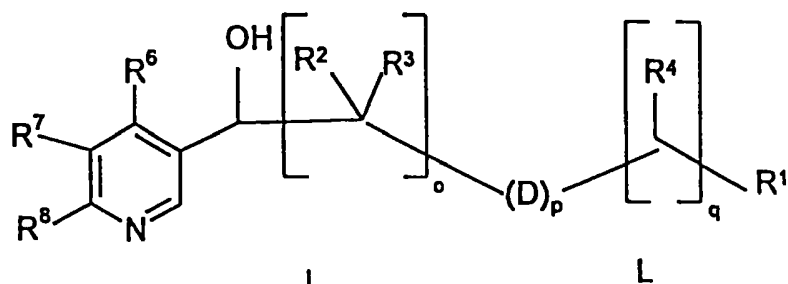
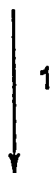


Schéma 21



XLIX



XLVIII

Schéma 22

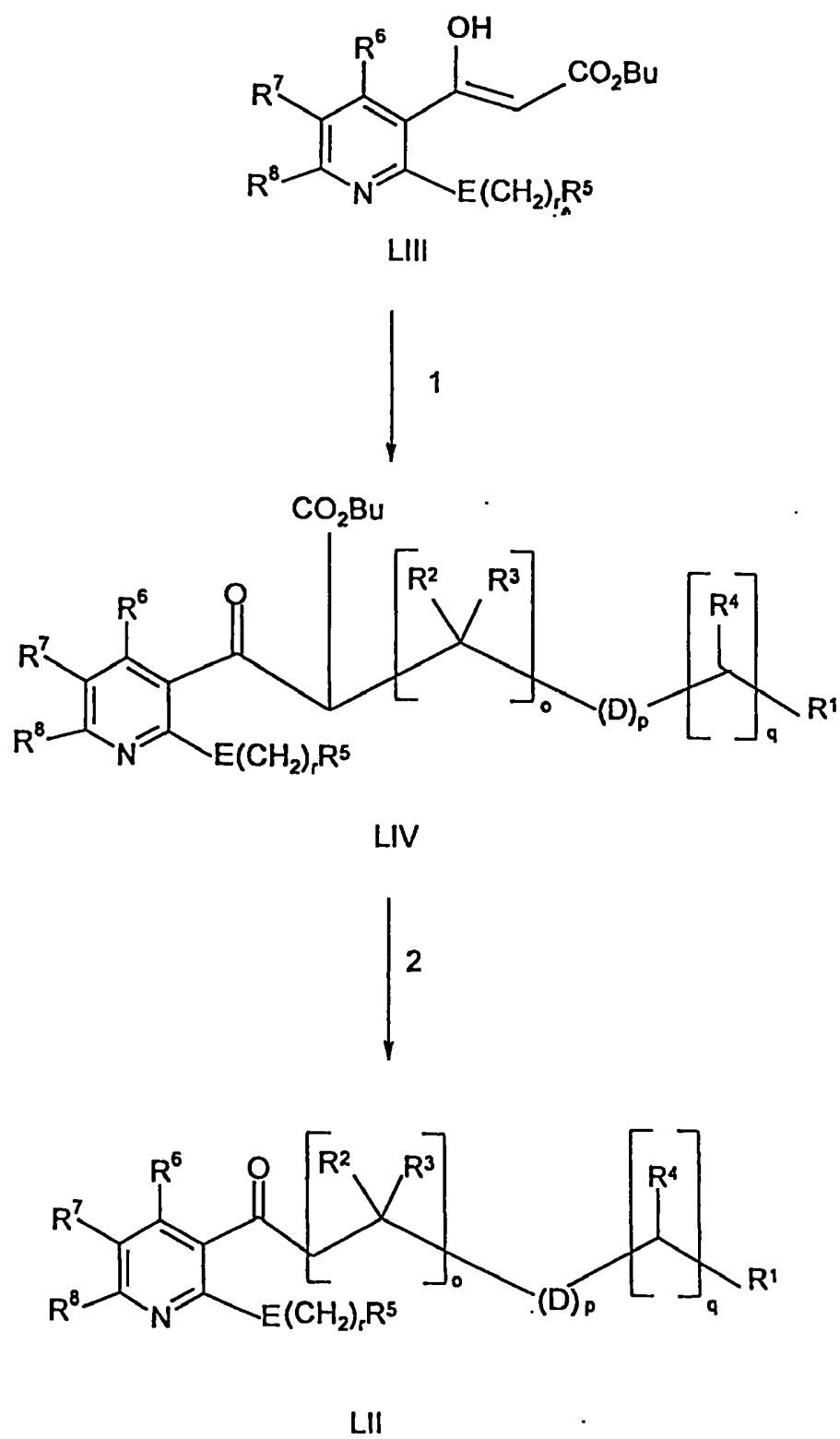
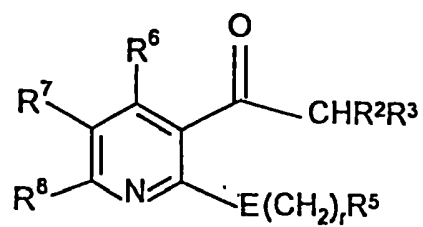
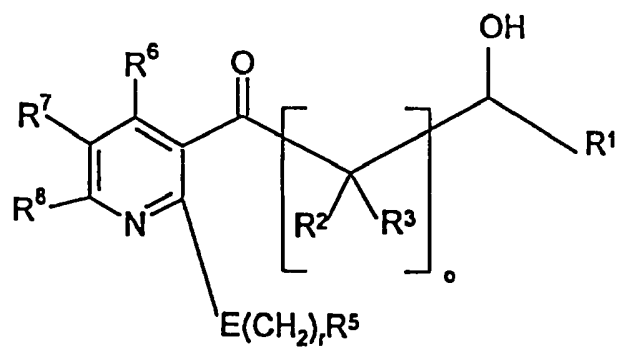
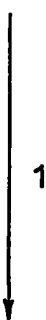


Schéma 23

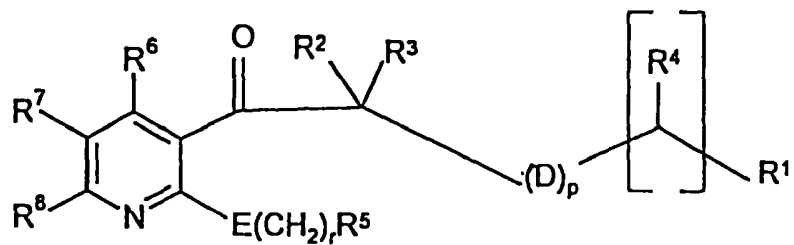


LVI

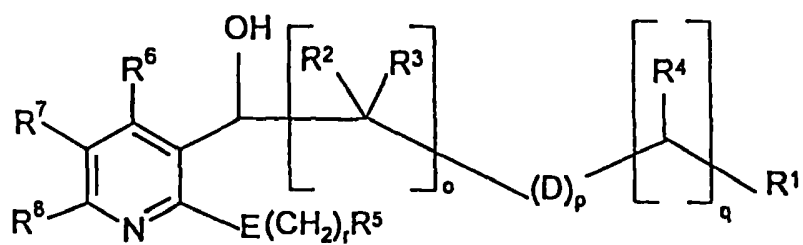
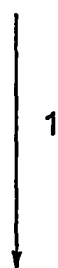


LV

Schéma 24

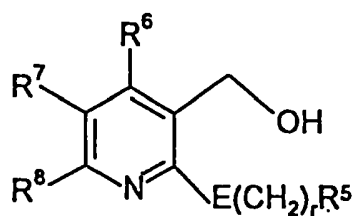


LVIII

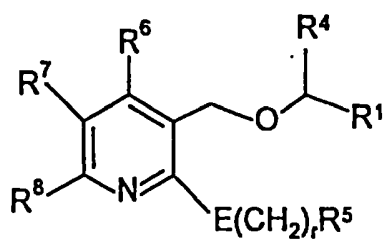
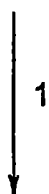


LVII

Schéma 25

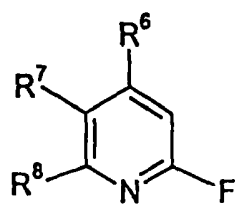


LX

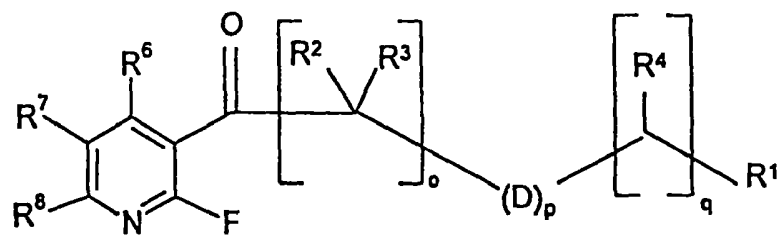


LIX

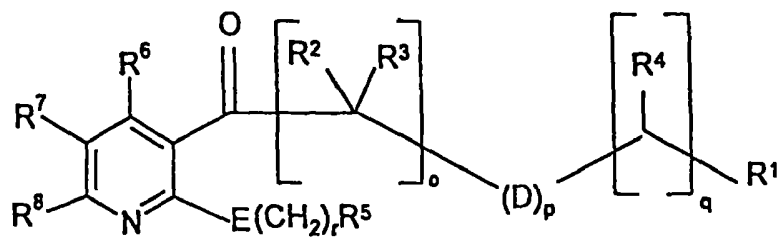
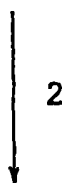
Schéma 26



LXII



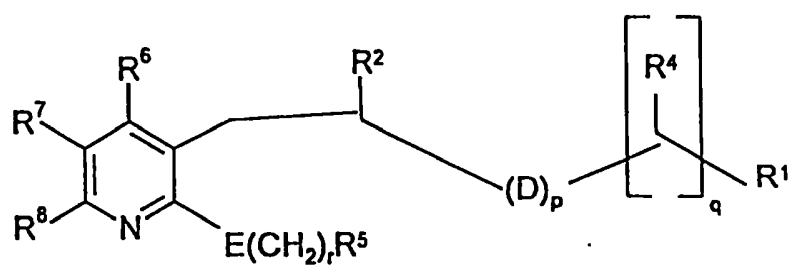
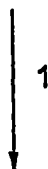
LXIII



XLVIII

Schéma 27

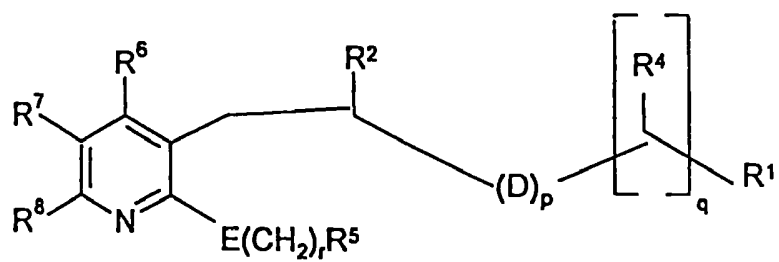
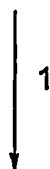
LXVI



LXVII

Schéma 28

LXVI



LXVII

Pri reakcii 1 schémy 1 sa 2-chlórpyridínová zlúčenina všeobecného vzorca IV premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca III reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV so zlúčeninou všeobecného vzorca $R^5(CH_2)_r-OH$, v prítomnosti hydridu sodného a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 3 hodín až asi 20 hodín, s výhodou počas asi 4 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 2 sa 3-karboxylová zlúčenina všeobecného vzorca IV premení na zodpovedajúcu etylester pyridínovej zlúčeniny všeobecného vzorca VI reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV s etanolom v prítomnosti tienylchloridu. Reakčná zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas asi 1 hodiny až asi 3 hodín, s výhodou počas asi 1,5 hodiny.

Pri reakcii 2 schémy 2 sa 2-chlórpyridínová zlúčenina všeobecného vzorca VI premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca V reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV so zlúčeninou všeobecného vzorca $R^5(CH_2)_r-OH$, v prítomnosti uhličitanu cézneho a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi 65°C až asi 90°C, s výhodou pri asi 65°C, počas asi 10 hodín až asi 18 hodín, s výhodou počas asi 10 hodín.

Pri reakcii 3 schémy 2 sa etylester pyridínovej zlúčeniny všeobecného vzorca V premení na zodpovedajúcu 3-karboxylovú kyselinu všeobecného vzorca III reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca V s etanolom v prítomnosti hydroxidu sodného. Reakčná zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas asi 3 hodín až asi 5 hodín, s výhodou počas asi 4 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 3 sa 3-karboxylová kyselina všeobecného vzorca IV premení na zodpovedajúci benzylester pyridínovej zlúčeniny všeobecného vzorca X reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV s benzylbromidom v prítomnosti uhličitanu dra-

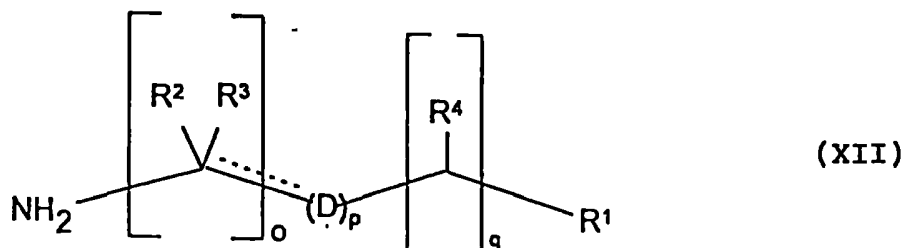
selného a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, s výhodou počas asi 10 hodín.

Pri reakcii 2 schémy 3 sa 2-chlórpyridínová zlúčenina všeobecného vzorca X premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca IX reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca X s 3-jódfenolom v prítomnosti uhličitanu cézneho a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi 70°C až asi 80°C, s výhodou pri asi 75°C, počas asi 1 hodiny až asi 6 hodín, s výhodou počas asi 2 hodín.

Pri reakcii 3 schémy 3 sa (3-jódfenoxy)pyridínová zlúčenina všeobecného vzorca IX premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca VIII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IX s oxidom uhoľnatým a metanolom v prítomnosti paládiumacetátu, 1,1-bis(difenylfosfino)ferrocenu, trietylamilidu a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid. Reakčná zmes sa zahrieva na teplotu medzi asi 50°C a asi 70°C, s výhodou pri asi 60°C, počas asi 2 hodín až asi 4 hodín, s výhodou počas asi 4 hodín.

Pri reakcii 4 schémy 3 sa benzylester pyridínovej zlúčeniny všeobecného vzorca VIII premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca VIII hydrogenáciou zlúčeniny všeobecného vzorca VIII v prítomnosti paládia na uhlí, metanolu a etylacetátu. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 1 hodiny až asi 2 hodín, s výhodou počas asi 2 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 4 sa pyridínkarboxylová kyselina všeobecného vzorca III premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XI reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III so zlúčeninou všeobecného vzorca XII



jedným z štyroch rôznych postupov syntézy.

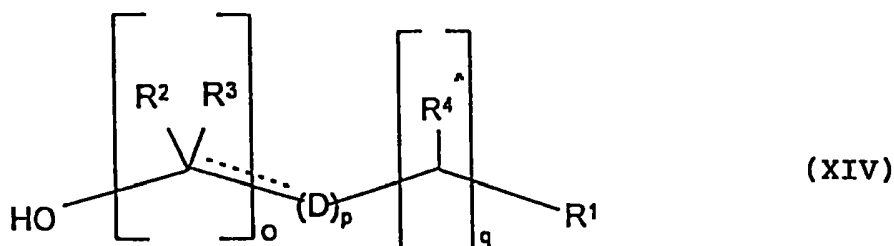
Pri prvom postupu sa zlúčenina všeobecného vzorca III nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca XII v prítomnosti 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimidu, 1-hydroxybenzotriazolhydrátu a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, s výhodou počas asi 10 hodín.

Pri druhom postupu sa zlúčenina všeobecného vzorca III nechá reagovať s chlórformiátom, ako je izobutylchlórformiát, v prítomnosti N-metylmorfolínu a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je metylénchlorid, pri teplote asi 0°C až asi -20°C, s výhodou pri asi -10°C, počas asi 15 minút až asi 1 hodiny, s výhodou počas asi 30 minút. Reakčná zmes sa zahreje na teplotu miestnosti a pridá sa zlúčenina všeobecného vzorca XII. Vzniknutá reakčná zmes sa mieša počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, s výhodou počas asi 10 hodín.

Pri treťom postupu sa zlúčenina všeobecného vzorca III zahrieva k varu pod spätným chladičom v prítomnosti tionylchloridu počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, s výhodou počas asi 1 hodiny. Vzniknutý chlorid kyseliny sa potom nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca XII v prítomnosti pyridínu a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je tetrahydrofurán. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi 0°C až asi pri teplote miestnosti, s výhodou pri asi 0°C.

Pri štvrtom postupu sa zlúčenina všeobecného vzorca II nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca XII v prítomnosti BOP, diizopropyletylamínu a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 3 hodín až asi 4 hodín, s výhodou počas asi 4 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 5 sa 3-karboxypyridínová zlúčenina všeobecného vzorca III premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XIII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III sa zlúčeninou všeobecného vzorca XIV



v prítomnosti 4-dimetylamínopyridínu, 1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etylkarbodiimidhydrochloridu, pyridínu a dietyléteru. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 1 hodiny až asi 3 hodín, s výhodou počas asi 1 hodiny.

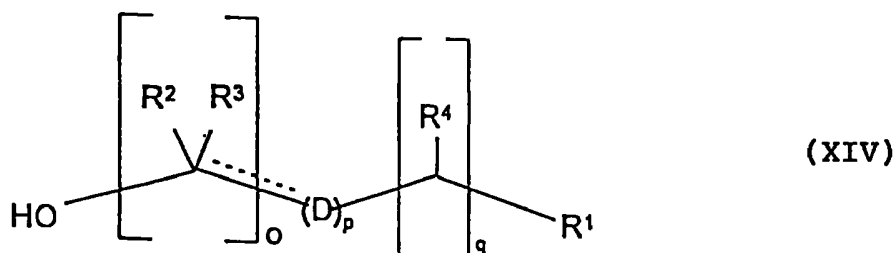
Pri reakcii 1 schémy 6 sa zlúčenina všeobecného vzorca XVI premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XV reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XVI s acetonitrilom v prítomnosti formaldehydu a kyanoborohydridu sodného. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 14 hodín až asi 16 hodín, s výhodou počas asi 16 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 7 sa zlúčenina všeobecného vzorca XVII premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XVI najprve reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XVII s fosfor-oxychloridom v aprotickom rozpúšťadle, ako je toluén, a potom

reakciou takto vzniknutej zlúčeniny s hydroxidom sodným v polárnom protickom rozpúšťadle, ako je metanol. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi 0°C až pri teplote miestnosti, s výhodou pri asi 22°C, počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, s výhodou počas asi 12 hodín.

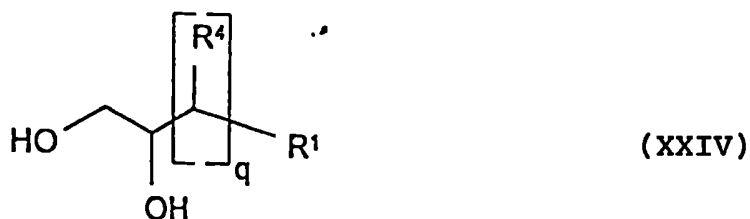
Pri reakcii 1 schémy 8 sa zlúčenina všeobecného vzorca XIX premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XVIII spôsobom opísaným pri reakcii 1 schémy 7.

Pri reakcii 1 schémy 9 sa 3-aminopyridínová zlúčenina všeobecného vzorca XXI premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XX reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXI so zlúčeninou všeobecného vzorca XIV



v prítomnosti 1-hydroxybenzotriazolhydrátu a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, s výhodou počas asi 16 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 10 sa zlúčenina všeobecného vzorca XXIII premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XXII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXIII so zlúčeninou všeobecného vzorca XXIV

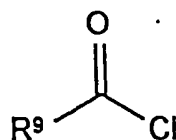


v prítomnosti p-toluénsulfónovej kyseliny a aprotického rozpúšťadla, ako je toluén. Reakčná zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas asi 1 hodiny až asi 48 hodín, s výhodou počas asi 24 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 11 sa zlúčenina všeobecného vzorca XXVI premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XXV reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXVI s metyllítium v aprotickom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi -75°C až asi -85°C , s výhodou pri asi -78°C , počas asi 1 hodiny až asi 6 hodín, s výhodou počas asi 2 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 12 sa pripraví zlúčenina všeobecného vzorca XXVII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXVIII s bromidom boritým v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi -78°C až pri teplote miestnosti, s výhodou pri asi 0°C , počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, s výhodou počas 16 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 13 sa zlúčenina všeobecného vzorca XXX premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XXIX reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXX so zlúčeninou všeobecného vzorca XXXI



(XXXI)

v prítomnosti trietylamínu a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je metylénchlorid. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi 0°C až pri teplote miestnosti, s výhodou pri asi 0°C , počas asi 30 minút až asi 2 hodín, s výhodou počas asi 1 hodiny.

Pri reakcii 1 schémy 14 sa zlúčenina všeobecného vzorca XXX premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XXXII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXX s anhydridom metánsulfónovej kyseliny v prítomnosti trietylamínu. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 30 minút až asi 24 hodín, s výhodou počas asi 12 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 15 sa zlúčenina všeobecného vzorca XXXV premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XXXIV reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXXV s hydroxidom sodným v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je etanol. Reakčná zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, s výhodou počas asi 9 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 16 sa zlúčenina všeobecného vzorca XXXVII premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XXXVI oxidáciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXXVII tetrapropylamóniumperrutenátom a 4-metylmorfolín-N-oxidom v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 2 hodín až asi 6 hodín, s výhodou počas asi 4 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 17 sa 2-aminopyridínová zlúčenina všeobecného vzorca XXXIX premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XXXVIII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XXXIX so zlúčeninou všeobecného vzorca $R^5-N=C=O$. Reakčná zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, s výhodou počas asi 16 hodín.

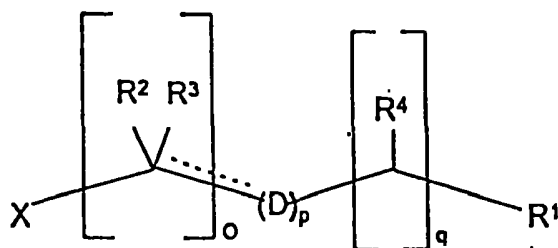
Pri reakcii 1 schémy 18 sa 2-nitropyridínová zlúčenina všeobecného vzorca XLI premení na zodpovedajúcu 2-aminopyridínovú zlúčeninu všeobecného vzorca XL redukciou zlúčeniny všeobecného vzorca XLI pri použití 10 % oxidu platiny na uhlí, metanolu a tetrahydrofuránu. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 1 hodiny až asi 3 hodín, s výhodou počas asi 2 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 19 sa zlúčenina všeobecného vzorca XLIII premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XLII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XLIII s MCPBA v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je metylénchlorid. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 1 hodiny až asi 4 hodín, s výhodou počas asi 1 hodiny.

Pri reakcii 1 schémy 20 sa 2-chlórpyridínová zlúčenina všeobecného vzorca XLV premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XLVI reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XLV so zlúčeninou všeobecného vzorca $R^5(CH_2)_rOH$ v prítomnosti uhličitanu cézneho a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi 65°C až asi 90°C, s výhodou pri asi 80°C počas asi 10 hodín až asi 18 hodín, s výhodou počas asi 16 hodín.

Pri reakcii 2 schémy 20 sa 3-kyánpýridínová zlúčenina všeobecného vzorca XLVI premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XLVII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XLVI s peroxidom vodíka v prítomnosti hydroxidu draselného a polárneho protického rozpúšťadla, ako je etanol. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, s výhodou počas asi 12 hodín.

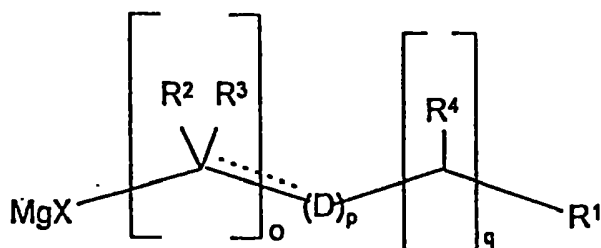
Pri reakcii 3 schémy 20 sa zlúčenina všeobecného vzorca XLVII premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XLIV reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XLVII so zlúčeninou všeobecného vzorca XLVIII



(XLVIII)

kde X je atóm chlóru, brómu alebo jódu, v prítomnosti hydroxidu draselného a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylsulfoxid. Reakcia sa vykonáva pri teplote miestnosti počas asi 1 hodiny až asi 24 hodín, s výhodou počas asi 1 hodiny.

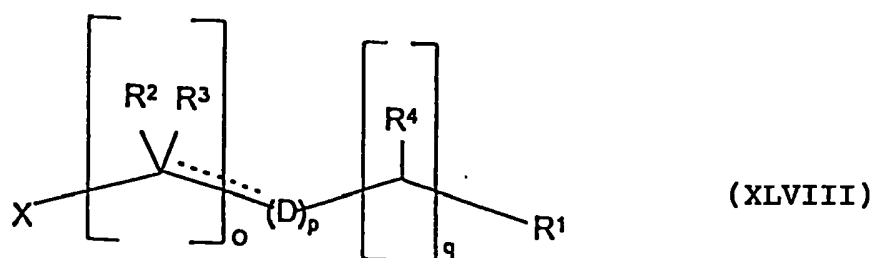
Pri reakcii 1 schémy 21 sa zlúčenina všeobecného vzorca XLIX premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca L reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XLIX so zlúčeninou všeobecného vzorca



v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je tetrahydrofurán. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi -85°C až asi -75°C , s výhodou pri asi -78°C , počas asi 0,5 hodiny až asi 16 hodín, s výhodou počas asi 2 hodín.

Pri reakcii 2 schémy 21 sa zlúčenina všeobecného vzorca L premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XLVIII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca L s kyselinou chrómovou, kyselinou sírovou a vodou v polárnom aprotickom rozpúšťadle, ako je acetón. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi 0°C až asi 25°C , s výhodou pri asi 0°C , počas asi 0,5 hodiny až asi 16 hodín, s výhodou počas asi 2 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 22 sa zlúčenina všeobecného vzorca LIII premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca LIV reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca LIII so zlúčeninou všeobecného vzorca XLVIII



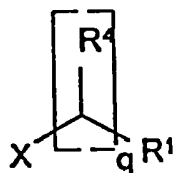
v prítomnosti hydridu sodného a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je tetrahydrofurán. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi 0°C až asi 60°C, s výhodou pri asi 0°C, počas asi 1 hodiny až asi 16 hodín, s výhodou počas asi 4 hodín.

Pri reakcii 2 schémy 22 sa zlúčenina všeobecného vzorca LIV premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca LII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca LIV s neriedenou kyselinou trifluórooctovou počas asi 1 hodiny až asi 16 hodín, s výhodou počas asi 4 hodín.

Pri reakcii 1 schémy 23 sa zlúčenina všeobecného vzorca LVI premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca LV reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca LVI so zlúčeninou všeobecného vzorca R^1CHO v prítomnosti lítiumdiizopropylamidu a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je tetrahydrofurán. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi -75°C až asi -85°C, s výhodou pri asi -78°C, počas asi 1 hodiny až asi 6 hodín, s výhodou počas asi 1 hodiny.

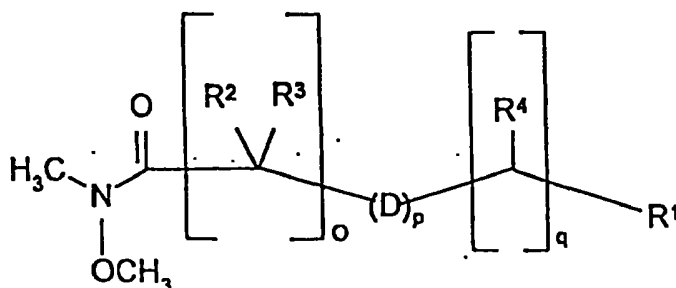
Pri reakcii 1 schémy 24 sa zlúčenina všeobecného vzorca LVIII premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca LVII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca LVIII s borohydridom sodným v prítomnosti polárneho protického rozpúšťadla, ako je metanol. Reakcia sa vykonáva pri teplote asi -10°C až asi 10°C, s výhodou pri asi 0°C, počas asi 0,5 hodiny až asi 16 hodín, s výhodou počas asi 1 hodiny.

Pri reakcii 1 schémy 25 sa zlúčenina všeobecného vzorca LX premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca LIX reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca LX so zlúčeninou všeobecného vzorca



kde X je atóm chlóru, brómu alebo jódu, v prítomnosti hydridu sodného a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid.

Pri reakcii 1 schémy 26 sa 2-fluórpyridínová zlúčenina všeobecného vzorca LXII premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca LXIII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca LXII so zlúčeninou všeobecného vzorca



v prítomnosti lítiumdiizopropylamidu a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je tetrahydrofurán.

Pri reakcii 2 schémy 26 sa zlúčenina všeobecného vzorca LXIII premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca XLVIII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca LXIII so zlúčeninou všeobecného vzorca HE-(CH₂)_r-R⁵ v prítomnosti hydridu sodného a polárneho aprotického rozpúšťadla, ako je dimetylformamid.

Pri reakcii 1 schémy 27 sa zlúčenina všeobecného vzorca LXV premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca LXVI reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca LXV s Burgessovým re-akčným činidlom, $\text{CH}_3\text{OOCNSO}_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$, v prítomnosti benzénu.

Pri reakcii 2 schémy 27 sa zlúčenina všeobecného vzorca LXVI premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca LXIV reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca LXVI s oxidom osmičelým v prítomnosti terc.-butanolu, NMO a acetónu.

Pri reakcii 1 schémy 28 sa zlúčenina všeobecného vzorca LXVI premení na zodpovedajúcu zlúčeninu všeobecného vzorca LXVII hydrogenáciou zlúčeniny všeobecného vzorca LXVI v prítomnosti paládia na uhlí a etanolu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sú bázeickej povahy, sú schopné tvoriť veľké množstvo rôznych solí s rôznymi anorganickými a organickými kyselinami. I keď tieto soli na podávanie ľuďom alebo zvieratám musia byť farmaceuticky prijateľné, je často v praxe žiadúce najskôr izolovať zlúčeninu všeobecného vzorca I z reakčnej zmesi ako farmaceuticky neprijateľnú soľ a tu potom jednoducho premeniť späť na voľnú bázeickú zlúčeninu pôsobením alkalického reakčného činidla a potom premeniť túto voľnú bázu na farmaceuticky prijateľnú soľ s kyselinou. Soli bázeických zlúčenín podľa vynálezu s kyselinami sa ľahko pripravujú reakciou bázeickej zlúčeniny s v podstate ekvivalentným množstvom zvolenej minerálnej alebo organickej kyseliny vo vodnom prostredí alebo vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je metanol alebo etanol. Požadovaná pevná soľ sa ľahko získava odparením rozpúšťadla. Požadovanú soľ s kyselinou je možné tiež vyzrážať z roztoku voľnej bázy v organickom rozpúšťadle pridaním príslušnej minerálnej alebo organickej kyseliny k roztoku. Farmaceuticky prijateľnými soľami aminoskupín sú hydrochlorid (s výhodou), hydrobromid, sulfát, hydrogensulfát, fosfát, hydrogenfosfát, dihydrogen-

fosfát, acetát, sukcinát, citrát, tartarát, laktát, mandelát, metánsulfonát (mezylát) a p-toluénsulfonát (tozylát). Katiónové soli zlúčenín všeobecného vzorca I sa pripravujú podobne reakciou karboxyskupiny, napríklad keď R^6 je karboxyskupina, s príslušným katiónovým reakčným činidlom, ako sú zlúčeniny sodíka, draslíka, vápnika, horčíka, amónne soli, N,N'-dibenzyletyléndiamín, N-metylglukamín (meglumín), etanolamín, trometamín alebo dietanolamín.

Na podávanie ľuďom pri liečebnom alebo profylaktickom ošetrovaní zápalových chorôb sú orálne dávky zlúčeniny všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli (účinnnej zlúčeniny) zvyčajne v rozmedzí od 0,1 do 1000 mg denne, v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach pre priemerného dospelého pacienta (70 kg). Účinné zlúčeniny je možné podávať v jednej dávke alebo v rozdelených dávkach. Jednotlivé tablety alebo kapsuly by mali všeobecne obsahovať od 0,1 do 100 mg účinnej zlúčeniny vo vhodnom farmaceuticky prijateľnom riedidle alebo nosiči. Dávky pre intravenózne podávanie sú typicky v rozmedzí od 0,1 do 10 mg na jednotlivú dávku podľa potreby. Na intranazálne alebo inhalačné podávanie je dávka všeobecne formulovaná ako 0,1 až 1% (hmot./obj.) roztok. V praxi lekár stanoví skutočnú dávku, ktorá je najvhodnejšia pre individuálneho pacienta a táto dávka závisí od veku, hmotnosti a odozvy príslušného pacienta. Hore uvedené dávky sú uvedené ako príklady pre priemerné prípady, ale samozrejme môžu byť v jednotlivých prípadoch použité dávky vyššie alebo nižšie a všetky tieto dávky patria do rozsahu predloženého vynálezu.

Na použitie u ľudí je možné účinné zlúčeniny podľa predloženého vynálezu podávať samotné, ale zvyčajne sa podávajú v zmesi s farmaceutickým riedidlom alebo nosičom, zvoleným podľa uvažovaného spôsobu podávania a štandardnej farmaceutickej praxe. Napríklad je možné ich podávať orálne vo forme tabliet obsahujúcich takú pomocnú látku, ako je škrob alebo

laktóza, alebo v kapsulách obsahujúcich samotnú zlúčeninu alebo v zmesi s pomocnými látkami, alebo vo forme nálevov alebo suspenzií obsahujúcich príchuť a farbivá. Tie je možné injektovať parenterálne, napríklad intravenózne, intramuskulárne alebo podkožne. Na parenterálne podávanie sa najlepšie používajú vo forme sterilného vodného roztoku, ktorý môže obsahovať ďalšie látky, napríklad dostatok solí alebo glukózy, aby bol roztok izotonický.

Okrem toho je možné účinné zlúčeniny podávať topicky pri ošetrovaní zápalových stavov kože, a to vo forme krémov, rosolov, gélov, pást a mastí podľa štandardnej farmaceutickej praxe.

Terapeutické zlúčeniny je možné tiež podávať iným cicavcom ako ľuďom. Dávka, ktorá sa má cicavcom podať, závisí od druhu zvierata a od choroby alebo poruchy, ktorá má byť liečená. Terapeutické zlúčeniny je možné podávať zvieratám vo forme kapsúl, veľkých pilúl, tabliet alebo kvapalných nálevov. Terapeutické zlúčeniny je možné takisto podávať zvieratám injekciou alebo ako implantát. Tieto prípravky sa pripravujú bežným spôsobom podľa štandardnej veterinárnej praxe. Alternatívne je možné terapeutické zlúčeniny podávať so zvieracou potravou a na tieto účely je možné pripraviť koncentrovaný prídavok alebo predzmes do krmiva na zmiešanie s normálnou zvieracou potravou.

Schopnosť zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľných solí inhibovať PDE_4 je možné stanoviť nasledujúcim testom.

Inhibícia degranulácie eosinofilov a aktivácia v úplnej ľudskej krvi

Degranulácia eosinofilov ľudskej krvi a aktivačné meranie

Odber krvi a inkubácia zlúčeniny

100 ml krvi sa získa od normálnych dobrovoľných darcov do skúmavky Vacutainer #6480 (14,3 USP jednotiek heparínu sodného na ml krvi). Heparinizovaná krv sa spojí do 50 ml kónických centrifugačných skúmaviek pri teplote 22°C. 1 ml krvi sa umiestni do 12 x 75 mm silikónovanej sklenenej skúmavky obsahujúcej 1 ml DMSO alebo 1 ml testovanej zlúčeniny v troch opakovaniach. Po premiešaní sa skúmavky umiestnia do trepačky s vodným kúpeľom pri teplote 37°C na 15 minút. K všetkým skúmavkám sa pridá 1 ml PGE1 v DMSO tak, aby konečná koncentrácia bola 1 mM. Po zmiešaní sa k skúmavkám pridá 100 ml PBS (negatívna kontrola) alebo častice Sephadex G-15 v PBS (8,25 až 16,5 mg/ml konečnej koncentrácie). Po zmiešaní sa všetky skúmavky inkubujú v trepačke s vodným kúpeľom pri teplote 37°C počas 1 až 2 hodín.

Príprava vzoriek plazmy

Po skončení inkubácie sa do každej testovacej skúmavky pridá 20 ml 15% EDTA v PBS. Po zmiešaní sa vzorky centrifugujú pri 2000 otáčkach za minútu (centrifúga Sorvall 6000B) pri teplote 22°C počas 5 minút.

Meranie EDN (alebo EPX) a LTE4 a účinok zlúčenín

Všetky vzorky plazmy sa testujú na hladiny EDN (eosinofil odvođený od neurotoxínu) a LTE4 (leukotrién E4). Rozsiahle štúdie naznačujú, že častice Sephadexu spúšťajú eosinofily sprostredkované uvoľňovanie EDN a LTE4 v úplnej ľudskej krvi. Hladiny EDN a LTE4 sa stanovujú pri použití RIA (Kabi Pharmacia Diagnostics) a EIA (Cayman Chemical). Hladiny EDN a LTE4 sa vyrátajú porovnaním štandardnej krivky pri použití Microsoft Excel alebo iného príslušného softwaru. Percento kontroly uvoľneného EDN alebo LTE4 sa vyráta podľa rovníc:

$$\% \text{ kontroly EDN} = [\text{EDN (zlúčeniny)} - \text{EDN (blank)}] / [\text{EDN (celok)} - \text{EDN (blank)}]$$

$$\% \text{ kontroly LTE4} = [\text{LTE4 (zlúčeniny)} - \text{LTE4 (blank)}] / [\text{LTE4 (celok)} - \text{LTE4 (blank)}]$$

kde blank je hladina EDN alebo LTE4 bez prítomnosti Sephadexových častíc a celok je hladina EDN alebo LTE4 v prítomnosti Sephadexových častíc. Hodnota IC₃₀ alebo IC₅₀ sa definuje ako koncentrácia zlúčeniny, ktorá inhibuje špecifické uvoľňovanie EDN alebo LTE4 z 30 % alebo z 50 %.

Inhibícia PDE4 izozýmu a aktivácia eosinofilu (+) a (-) enantiomérmi

Na farmakologické stanovenie, ktorý z PDE4 izozymov je zodpovedný za aktiváciu eosinofilu, boli pripravené enantioméry PDE4 inhibítorov a porovnaný inhibičný účinok týchto enantiomérov na aktivitu PDE a aktiváciu eosinofilu. Aktivita PDE4 sa stanoví meraním hydrolýzy 1 mM cAMP jednotlivých ľudských rekombinantov PDE4 izozymov (PDE4A, 4B, 4C alebo 4D). Aktivácia eosinofilu sa stanoví meraním časticami Sephadexu indukovaného uvoľňovania eosinofilu odvodeného od neurotoxínu (EDN) a leukotriénu E4 v úplnej ľudskej krvi. V tabuľke 1 je uvedené porovnanie jedného príkladu (-) a (+) enantiomérov na aktivitu jednotlivých PDE4 izozymov a na uvoľňovanie EDN a LTE4. (+) enantiomér ((S)-(-)-2-(4-fluórfenoxy)-N-[1-(4-metoxifenyl)-etyl]-nikotínamid) je 22krát účinnejší pri inhibícii PDE4D ako (-) enantiomér ((R)-2-(4-fluórfenoxy)-N-[1-(4-metoxifenyl)-etyl]-nikotínamid), avšak obidva sú približne rovnako účinné pri inhibícii ostatných troch izozymov, to je PDE4A, 4B a 4C. Je dôležité, že (+) enantiomér je 20 až 37krát účinnejší na EDN a LTE4 odozvu. Tieto výsledky ukazujú, že rôzny účinok (+) a (-) enantiomérov na inhibíciu PDE4D izozymu je identický s ich účinkami na uvoľňovanie EDN/LTE4, čo demonštruje

ruje, že PDE4D izozym hrá kľúčovú úlohu pri regulácii eosinofilu.

Tabuľka 1

Odozvy (+) versus (-) enantiomérov na PDE4 izozymy a eosinofil

	izozym - IC ₅₀ , μM				HWB eosinofil IC ₃₀ alebo IC ₅₀ , μM	
	A	B	C	D	4	LTE4
(+)					0	0.0
Enantiomér	.6(3)	.6(3)	.8(1)	.009(3)	05(2)	08(2)
(-)					1.	0.3
Enantiomér	.6(3)	.3(3)	.4(4)	.2(3)	0(1)	(2)
(+) vs					2	37
(-)	.s	.5X	0.5X	2X	0X	X

Vrátane hore uvedeného enantioméru bolo pripravených celkom 8 párov (+) a (-) enantiomérov. Ako je patrné z tabuľky 2, enantioselektívny účinok týchto zlúčenín na inhibíciu PDE4 izozymu signifikantne koreluje s odozvou na EDN a LTE4.

Tabuľka 2

Korelácia enantioselektívnych účinkov na aktivitu PDE a odozvu EDN/LTE4 8 zlúčeninami, každej majúcej (+) a (-) enantioméry

korelácia rôznych účinkov (+) a (-) enantiomérov na:		
	vs. EDN odozva	vs. LTE4 odozva
PDE4A	žiadna korelácia	žiadna korelácia
PDE4B	žiadna korelácia	žiadna korelácia
PDE4C	žiadna korelácia	žiadna korelácia
PDE4D	pozitívna korelácia (p<0,02)	pozitívna korelácia (p<0,005)

Inhibícia pľúcnej eosinofílie

Na vyhodnotenie týchto zlúčenín na pľúcnu účinnosť bol použitý dobre charakterizovaný model astmy opíc (Turner et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 149, 1153 až 1159, 1994). Atopické opice *Macaca fascicularis* sa vystavia pôsobeniu antigénu spôsobujúceho signifikantný náhly príliv zápalových buniek v bronchoalveolárnej kvapaline (BAL) týchto opíc, a to 4 až 24 hodín po vystavení antigénu. Pri tomto modeli podkožne aplikovanej zlúčeniny selektívne ovplyvňujúcej PDE4D izozym signifikantne inhibujú pľúcnu eosinofilnú infiltráciu z 59 až 76 % po 24 hodinách po aplikácii antigénu. Tieto zlúčeniny však nemajú účinok na neutrofilnú alebo lymfocytovú infiltráciu, čo preukazuje selektívnu inhibíciu eosinofilnej odozvy týmito zlúčeninami.

Inhibícia produkcie TNF v izolovaných ľudských monocytoch

Schopnosť zlúčenín všeobecného vzorca I alebo ich farmaceuticky prijateľných solí inhibovať produkciu TNF a nasledujúca demonštrácia ich účinku na liečbu chorôb spôsobených produkciou TNF bola preukázaná v nasledujúcom in vitro teste:

Periférna krv (100 ml) ľudských dobrovoľných darcov sa zachytáva do etyléndiamíntetraoctovej kyseliny (EDTA). Izolujú sa mononukleárne bunky použitím FICOLL/Hypaque a trikrát sa premyjú v nekompletnom HBSS. Bunky sa resuspendujú na konečnú koncentráciu 1×10^6 buniek na ml vo vopred ohriatom RPMI (obsahuje 5 % FCS, glutamín, pen/step a nystatín). Monocyty sa umiestnia v koncentrácii 1×10^6 buniek do 1,0 ml 24jamkových dosiek. Bunky sa inkubujú pri teplote 37°C (5 % oxidu uhličitého) a nechajú sa prilipnúť k doskám počas 2 hodín a potom sa neprilipnuté bunky odstránia opatrným premytím. Testované zlúčeniny (10 ml) sa potom pridajú k bunkám každá v 3 až 4 koncentráciách a inkubujú sa počas 1 hodiny. Do príslušných ja-

miek sa pridá LPS (10 ml). Dosky sa inkubujú cez noc (18 hodín) pri teplote 37°C. Ku koncu inkubačnej periódy sa TNF analyzuje sendvičovou ELISA (R&D Quantikine Kit). Stanovenie IC₅₀ pre každú zlúčeninu sa vykoná lineárnou regresnou analýzou.

Predložený vynález je ďalej bližšie objasnený nasledujúcimi prípravami a príkladmi. Hmotnostné spektrá sa stanovia pomocou GC-MS, AMPI, APCI alebo termosprejovou metódou. Všetky ¹H NMR sa meria na 400 MHz zariadení.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príprava 1

2-(4-fluórfenoxy)-nikotínová kyselina

K miešanému roztoku 4-fluórfenolu (5,0 g, 44,6 mmol) v dimetylformamide (40 ml) sa po častiach pri teplote miestnosti pridáva 60% hydrid sodný (3,6 g, 89,0 mmol) a mieša sa počas 30 minút. Po častiach sa pridáva 2-chlórnikotínová kyselina (7,1 g, 45,0 mmol) a zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Roztok sa naleje do 300 ml vody a premyje sa dietyléterom. Vodná fáza sa naleje do 400 ml ľadu a vody a okyslí sa na pH 3 kyselinou octovou. Vzniknutá zrazenina sa izoluje filtráciou, čím sa získa špinavo biela pevná látka (5,2 g). Teplota topenia 180 až 182°C, molekulová hmotnosť 233,21, MS (m/e) 234 (M⁺+1).

Podľa postupu prípravy 1 sa pripraví zlúčeniny podľa príprav 2 až 5, pričom sa 4-fluórfenol nahradí zodpovedajúcim alkoholom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 2

2-(3-fluórfenoxy)-nikotínová kyselina

Molekulová hmotnosť 233,21, MS (m/e) 233 (M^+).

Príprava 3

2-(2,4-difluórfenoxy)-nikotínová kyselina

Molekulová hmotnosť 251,19, MS (m/e) 252 (M^++1).

Príprava 4

2-(3-chlórfenoxy)-nikotínová kyselina

Molekulová hmotnosť 249,65, MS (m/e) 250 (M^++1).

Príprava 5

2-(3-metoxyfenoxy)-nikotínová kyselina

Molekulová hmotnosť 245,23, MS (m/e) 261 (M^++18).

Príprava 6

2-(pyridín-3-yloxy)-nikotínová kyselina

Roztok etylesteru 2-(pyridín-3-yloxy)-nikotínovej kyseliny (0,419 g, 1,71 mmol) v etanole (10 ml) a 1 N hydroxide sodnom (4 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Zmes sa naleje do 100 ml vody, okyslí sa na pH 4 1 N kyselinou chlorovodíkovou a zahustí sa k suchu, čím sa získa pevná látka (0,643 g). Molekulová hmotnosť 216,21, MS (m/e) 217 (M^++1).

Podľa postupu prípravy 6 sa pripravujú zlúčeniny podľa príprav 7 až 22, pričom sa etylester 2-(pyridín-3-yloxy)nikotínovej kyseliny nahradí zodpovedajúcim esterom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 7

2-(5-chlórpyridín-3-yloxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 8

2-(3-nitrofenoxy)-nikotínová kyselina

Teplota topenia 172 až 174°C, molekulová hmotnosť 260, MS (m/e) 261 ($M^+ + 1$). Analýza pre $C_{12}H_8N_2O_5$ vypočítané: C 55,39, H 3,10, N 10,77, zistené: C 54,71, H 3,15, N 10,65.

Príprava 9

2-(3-kyánfenoxy)-nikotínová kyselina

Teplota topenia 220 až 222°C, molekulová hmotnosť 240,22, MS (m/e) 240 (M^+).

Príprava 10

2-(3-dimetylaminofenoxi)-nikotínová kyselina

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

Príprava 11

2-(3-acetylaminofenoxi)-nikotínová kyselina

Teplota topenia 273 až 275°C, molekulová hmotnosť 272,26, MS (m/e) 273 ($M^+ + 1$).

Príprava 12

2-(1H-indol-4-yloxy)-nikotínová kyselina

Molekulová hmotnosť 254, MS (m/e) 255 ($M^+ + 1$).

Príprava 13

2-(3-trifluórmetylfenoxy)-nikotínová kyselina

Teplota topenia 148 až 150°C, molekulová hmotnosť 283,05.

Analýza pre $C_{13}H_8NO_3F_3$ vypočítané: C 55,10, H 2,85, N 4,95,
zistené: C 54,71, H 2,51, N 4,83.

Príprava 14

2-(3-tetrazol-1-ylfenoxy)-nikotínová kyselina

Teplota topenia 185 až 188°C, molekulová hmotnosť 283,2, MS
(m/e) 282 ($M^+ - 1$).

Príprava 15

2-(3-metylsulfanylfenoxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 16

2-(3-acetylfenoxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 17

2-(3-trifluórmetoxyfenoxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 18

2-(3,4-difluórfenoxy)-nikotínová kyselina

Molekulová hmotnosť 251,20, MS (m/e) 251 (M^+).

Príprava 19

2-(3,5-difluórfenoxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 20

2-(3-fluórfenoxy)-nikotínová kyselina

Teplota topenia 135 až 137°C. Analýza pre $C_{12}H_8NO_3F$ vypočítané: C 61,79, H 3,46, N 6,01, zistené: C 61,51, H 3,69, N 5,78.

Príprava 21

2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 22

2-(3-dimetylkarbamoylfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínová kyselina

^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).

Príprava 23

Etylester 2-(pyridín-3-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Roztok etylesteru 2-chlórníkotínovej kyseliny (0,53 g, 2,85 mmol), uhličitanu cézneho (2,326 g, 6,73 mmol) a pyridín-3-olu (0,271 g, 2,85 mmol) v dimetylformamide (20 ml) sa zahrieva na teplotu 65°C počas 10 hodín. Zmes sa zriedi 300 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na₂SO₄, prefiltrujú sa a zahustia sa na olej (0,55 g). Molekulová hmotnosť 244,25, MS (m/e) 244 (M⁺).

Postupom podľa prípravy 23, ale výmenou pyridín-3-olu za zodpovedajúci alkohol sa pripravujú zlúčeniny podľa príprav 24 až 43. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 24

Etylester 2-(5-chlóropyridín-3-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Roztok etylesteru 2-chlórníkotínovej kyseliny (2,07 g, 11,2 mmol), uhličitanu cézneho (7,27 g, 22,3 mmol) a 5-chlóropýridínu (1,45 g, 11,2 mmol) v bezvodom dimetylformamide (40 ml) sa mieša pri teplote 90°C cez noc. Suspenzia sa ochladí na teplotu miestnosti, naleje sa do vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO₄ a zahustia sa na svetlo hnedú pevnú látku. Rekryštalizáciou z hexánu sa získa žltá pevná látka (1,0 g). Teplota topenia 65 až 69°C. Analýza pre C₁₃H₁₁ClN₂O₃ vypočítané: C 56,03, H 3,98, N 10,05, zistené: C 56,14, H 4,04, N 10,16. Molekulová hmotnosť 278,72, MS (m/e) 279 (M⁺+1).

Príprava 25

Etylester 2-(3-nitrofenoxy)-nikotínovej kyseliny

Teplota topenia 70 až 72°C, molekulová hmotnosť 288,26, MS (m/e) 289 ($M^+ + 1$).

Príprava 26

Etylester 2-(3-kyánfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 268, ^1H NMR CDCl_3) δ 1,4 (3H, t), 4,39 (2H, q), 7,12-8,4 (7H, m).

Príprava 27

Etylester 2-(3-dimetylaminofenoxy)-nikotínovej kyseliny

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

Príprava 28

Etylester 2-(4-kyánfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 268, MS (m/e) 268 (M^+).

Príprava 29

Etylester 2-(3-acetylaminofenoxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 300,32, MS (m/e) 301 ($M^+ + 1$).

Príprava 30

Etylester 2-(3-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny

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

Príprava 31

Etylester 2-(1H-indol-4-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 282, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 5,9 (1H, s), 6,4-8,4 (7H, m), 11,20 (1H, široký s).

Príprava 32

Etylester 2-(3-trifluórmetylfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Teplota topenia 46 až 48°C, molekulová hmotnosť 311, MS (m/e) 312 ($M^+ + 1$).

Príprava 33

Etylester 2-(3-tetrazol-1-ylfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Teplota topenia 100 až 102°C, molekulová hmotnosť 311,27, MS (m/e) 312 ($M^+ + 1$).

Príprava 34

Etylester 2-(3-metylsulfanylfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 289,356, MS (m/e) 290 ($M^+ + 1$).

Príprava 35

Etylester 2-(3-acetylfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 285,302, MS (m/e) 286 ($M^+ + 1$).

Príprava 36

Etylester 2-(3-trifluórmetyloxyfenyloxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 327,262, MS (m/e) 328 (M^+ +1).

Príprava 37

Etylester 2-(3,4-difluórphenyloxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 279,26, MS (m/e) 279 (M^+).

Príprava 38

Etylester 2-(3,5-difluórphenyloxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 279,26, MS (m/e) 279 (M^+).

Príprava 39

Etylester 2-(3-fluórphenyloxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 261,26, MS (m/e) 262 (M^+).

Príprava 40

Etylester 2-(3-cyán-4-fluórphenyloxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 286,28, MS (m/e) 286 (M^+).

Príprava 41

Etylester 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny

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

Príprava 42

Etylester 2-(3-dimetylkarbamoylfenoxy)-nikotínovej kyseliny

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,36 (3H, t), 3,00 (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).

Príprava 43

Etylester 2-(3-formylfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 271,29, MS (m/e) 271 (M^+).

Príprava 44

Etylester 2-chlórnikotínovej kyseliny

K roztoku 2-chlórnikotínovej kyseliny (12,5 g) v etanole (250 ml) sa po kvapkách pridáva tionylchlorid (5,77 ml) a zahrieva sa k varu pod spätným chladičom počas 1,5 hodiny. Zmes sa zahustí, čím sa odstráni etanol a zriedi sa 300 ml vody. Pridá sa pevný hydrogenuhličitan sodný, čím sa pH roztoku upraví na 8,0. Roztok sa extrahuje etylacetátom, premyje sa vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad Na_2SO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa na žltú kvapalinu (10,0 g). Molekulová hmotnosť 185,61, MS (m/e) 185 (M^+).

Príprava 45

2-(4-kyánfenoxy)-nikotínová kyselina

Roztok metylesteru 2-(4-kyánfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,200 g, 0,787 mmol) v tetrahydrofuráne (3 ml) a 1 M

$\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1,97 ml) sa mieša cez noc. Zmes sa zriedi 25 ml vody, okyslí sa 2 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a prefiltruje sa, čím sa získa biela pevná látka (0,144 g). Molekulová hmotnosť 240, ^1H NMR ($\text{DMSO}-d^6$) δ 7,2 (3H, m), 7,90 (2H, m) 8,35 (2H, m), 13,5 (1H, široký s).

Postupom podľa prípravy sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 46, ale metylester 2-(4-kyánfenoxy)-nikotínovej kyseliny sa nahradí zodpovedajúcim esterom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 46

2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-nikotínová kyselina

Molekulová hmotnosť 258,22, MS (m/e) (M^+).

Príprava 47

2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-ol

K miešanému roztoku 4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzonitrilu (20,9 g, 0,13 mol) v bezvodom tetrahydrofuráne (300 ml) sa pri teplote 0°C pomaly pridáva po kvapkách 1,0 M lítium-alumíniumhydrid v tetrahydrofuráne (388 ml, 0,39 mol). Zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 30 minút, potom sa ochladí na 0°C a reakcia sa ukončí pomalým pridávaním metanolu (50 ml) po kvapkách. Zmes sa zahustí pri zníženom tlaku na polovičný objem a zriedi sa chloroformom (1200 ml) a potom sa premyje vodou (300 ml). Vzniknutá suspenzia sa prefiltruje cez Celit a filtrátové vrstvy sa rozdelia. Organický extrakt sa vysuší (MgSO_4) a zahustí sa, čím sa získa 16,2 g svetložltej pevnej látky, teplota topenia 64 až 66°C . NMR (CDCl_3): 7,45 (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).

Príprava 48

Metylester 2-(4-kyánfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Roztok etylesteru 2-(4-kyánfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,90 g, 2,44 mmol) v metanole (10 ml) a uhličitan draselný (1,01 g, 7,33 mmol) sa zahrievajú k varu pod spätným chladičom počas 20 minút. Zmes sa zriedi 100 ml vody, okyslí sa na pH 1 a prefiltruje sa, čím sa získa pevná látka (0,200 g). Molekulová hmotnosť 254, MS (m/e) 254 (M^+).

Príprava 49

2-(3-chlórphenoxy)-nikotínamid

Roztok 2-(3-chlórphenoxy)-nikotínnitrilu (7,81 g, 33,9 mmol), 3% peroxidu vodíka (190 ml, 169 mmol) a 50% hydroxidu draselného (380 ml, 3,39 mmol) v etanole (100 ml) sa mieša pri teplote 70°C cez noc. Zmes sa zahustí na 250 ml a ochladí sa na 0°C. Pevná látka sa izoluje filtráciou, rozpustí sa v etylacetáte, vysuší sa nad síranom horečnatým a zahustí sa, čím sa získa biela pevná látka (6,51 g). Teplota topenia 225 až 228°C, molekulová hmotnosť 248,67, MS (m/e) 250 (M^++1).

Príprava 50

2-(3-chlórphenoxy)nikotínnitril

Roztok 2-chlórnikotínnitrilu (5,0 g, 36,1 mmol), uhličitanu cézneho (23,5 g, 72,2 mmol) a 3-chlórphenolu (4,65 g, 36,1 mmol) v dimetylformamide (100 ml) sa zahrieva na teplotu 80°C cez noc. Zmes sa ochladí a naleje sa do 500 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa biela pevná látka (8,21 g).

Teplota topenia 88 až 90°C. Analýza pre $C_{12}H_7N_2OCl$ vypočítané: C 62,49, H 3,06, N 12,15, zistené: C 62,43, H 3,00, N 12,13.

Príprava 51

2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-ylamín

K roztoku 2-(4-fluórfenoxy)-3-nitropyridínu (3,00 g, 12,81 mmol) v etylacetáte (100 ml) sa pridá 10% paládium na uhlí (0,600 g). Zmes sa trepe za tlaku 344,75 kPa vodíka počas 1 hodiny. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a roztok sa zahustí, čím sa získa biela pevná látka (2,49 g). Teplota topenia 92 až 94°C, molekulová hmotnosť 204,20, MS (m/e) 204 (M^+).

Postupom podľa prípravy 10 sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 10a, ale 2-(4-fluórfenoxy)-3-nitropyridín sa nahradí zodpovedajúcou nitrozlúčeninou. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 52

2-(pyridín-3-yloxy)-pyridín-3-ylamín

Molekulová hmotnosť 187, MS (m/e) 188 (M^++1).

Príprava 53

2-(4-fluórfenoxy)-3-nitropyridín

Roztok 2-chlór-3-nitropyridínu (5,0 g, 31,54 mmol), uhličitanu cézneho (25,7 g, 78,85 mmol) a 4-fluórfenolu (3,6 g, 34,69 mmol) v dimetylformamide (85 ml) sa mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Zmes sa zriedi 250 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 ,

prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa žltá pevná látka (7,16 g). Teplota topenia 87 až 89°C, molekulová hmotnosť 234,1, MS (m/e) 234 (M^+).

Postupom podľa prípravy 53 sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 54, ale 4-fluórfenol sa nahradí zodpovedajúcim alkoholom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 54

2-(pyridín-3-yloxy)-3-nitropyridín

Molekulová hmotnosť 217,186, MS (m/e) 218 (M^++1).

Príprava 55

2-(3-chlórfenoxy)-pyridín-3-karbaldehyd

K roztoku metylsulfoxidu (0,23 ml, 3,3 mmol) a metylénchloridu (10 ml) sa počas 5 minút pri teplote -70°C po kvapkách pridáva oxalylchlorid (0,20 ml, 2,3 mmol) a zmes sa mieša počas 1 hodiny. K miešanej zmesi sa po kvapkách pridáva roztok [2-(3-chlórfenoxy)-pyridín-3-yl]-metanolu (0,39 g, 1,7 mmol) v metylénchloride (10 ml) a zmes sa mieša pri teplote -70°C počas 1 hodiny. Zmes sa potom ohrieva počas 15 minút na teplote -35°C a opäť sa ochladí na -70°C, pričom sa pridáva trietylamin (1,15 ml, 8,3 mmol) a zmes sa ohreje na 0°C. Zmes sa zriedi 20 ml metylénchloridu a premyje sa nasýteným hydrogenuhlíčitanom sodným a chloridom sodným, vysuší sa nad Na_2SO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa, čím sa získa oranžový olej, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli elúciou zmesou etylacetátu a hexánu 1/3, čím sa získa žltý olej (0,180 g). Molekulová hmotnosť 233,65, MS (m/e) 234 (M^++1).

Postupom podľa prípravy 55 sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 56, ale [2-(3-chlórfenoxy)-pyridín-3-yl]-metanol sa

nahradi zodpovedajúcim alkoholom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 56

2-(pyridín-3-yloxy)-pyridín-3-karbaldehyd

Molekulová hmotnosť 200,20, MS (m/e) ($M^+ + 1$).

Príprava 57

[2-(3-chlórfenoxy)-pyridín-3-yl]-metanol

K roztoku etylesteru 2-(3-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,5 g) a tetrahydrofuránu (10 ml) sa pri teplote 0°C v dvoch dávkach pridá lítiumalumíniumhydrid (0,4 g) a zmes sa mieša počas 30 minút. Roztok sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a mieša sa cez noc. K zmesi sa pridá 1 N hydroxid sodný (0,5 ml) a zriedi sa vodou. Zmes sa prefiltruje cez Celit, potom sa premyje etylacetátom, čím sa vyextrahuje produkt. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa na olej (0,39 g). Molekulová hmotnosť 235,67, MS (m/e) 236 ($M^+ + 1$).

Postupom podľa prípravy 57 sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 58, ale etylester 2-(3-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny sa nahradi zodpovedajúcim esterom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 58

[2-(pyridín-3-yloxy)-pyridín-3-yl]-metanol

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

Príprava 59

3-tetrazol-1-ylfenol

K roztoku 1-(3-benzyloxyfenyl)-1H-tetrazolu (0,640 g, 2,54 mmol) v etanole (150 ml) sa pridá 10% paládium na uhlí (0,100 g). Zmes sa mieša v atmosfére vodíka v guľatej banke cez noc. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a roztok sa zahustí, čím sa získa biela pevná látka (0,364 g). Teplota topenia 171 až 172°C, molekulová hmotnosť 162,12, MS (m/e) 163 ($M^+ + 1$).

Príprava 60

1-(3-benzyloxyfenyl)-1H-tetrazol

K roztoku 3-benzyloxyfenylamínu (1,50 g, 7,53 mmol) a kyseliny octovej (15 ml) sa pri teplote 70°C pridá roztok etylortoformiátu (1,116 g, 7,53 mmol) v kyseline octovej (4 ml) a zmes sa mieša počas 4 hodín. K roztoku sa pridá v dvoch dávkach azid sodný (1,468 g, 22,6 mmol) a zmes sa mieša pri teplote 70°C počas 20 hodín. Zmes sa extrahuje etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa. Produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití zmesi hexánu a etylacetátu 3/1 ako elučného činidla, čím sa získajú biele kryštály (0,650 g). Teplota topenia 85 až 86°C, molekulová hmotnosť 252,25, MS (m/e) 252,8 (M^+).

Príprava 61

3-metylsulfanylfenol

Roztok kyseliny octovej (200 ml) sa ochladí na -50°C a prebubláva sa v plynnom HBr (20 g). Pridá sa m-metoxifenyl-

metylsulfid (20 g, 130 mmol) a 48% vodný HBr (10 ml) a zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Kyselina octová sa odstráni a olej sa naleje do 150 ml ľadovej vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú 15% KOH a vodná fáza sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa vysušia nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustí sa na olej (11,5 g). Molekulová hmotnosť 140,205, MS (m/e) 141 ($\text{M}^+ + 1$).

Príprava 62

1-metoxy-3-metylsulfanylbenzén

K suspenzii horčíka (7,2 g, 296 mmol) a jódu (100 ml) v dietylétere (250 ml) sa pomaly pridáva m-brómanizol (47,0 g, 250 mmol) za spontánneho varu. Pridá sa metyldisulfid (16,0 g, 160 mmol) a zmes sa mieša počas 1 hodiny. Ako náhle sa zmes ochladí, pridá sa roztok z vody (100 ml) a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (30 ml). Vrstvy sa oddelia a vodná vrstva sa extrahuje dietyléterom. Spojené extrakty sa vysušia nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí destiláciou (2,7 kPa) pri teplote 130 až 135°C (23,5 g).

Príprava 63

Etylester 2-(pyridin-3-ylmetoxy)-nikotínovej kyseliny

K roztoku pyridin-3-ylmetanolu (0,59 g, 5,4 mmol) v dimetylformamide (20 ml) sa pridá hydrid sodný (0,259 g, 6,5 mmol) a zmes sa mieša počas 30 minút. Injekčnou striekačkou sa pridá etylester chlórnikotínovej kyseliny (1,0 g, 5,4 mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa zriedi vodou (150 ml) a extrahuje sa dietyléterom a etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia

sa na olej (1,3 g). Molekulová hmotnosť 258,28, MS (m/e) 259 ($M^+ + 1$).

Príprava 64

2-(3-metoxycarbonylfenoxy)-nikotínová kyselina

K roztoku benzylesteru 2-(3-metoxycarbonylfenoxy)-nikotínovej kyseliny (1,1 g) v metanole (15 ml) a etylacetáte (15 ml) sa pridá 10% paládium na uhlí (0,2 g). Zmes sa trepe za tlaku 206,85 kPa vodíka počas 2 hodín. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a roztok sa zahustí, čím sa získa pevná látka, ktorá sa rozmelní v zmesi metylénchloridu a hexánu, čím sa získa biela pevná látka (0,630 g). Molekulová hmotnosť 273,26, MS (m/e) 274 ($M^+ + 1$).

Príprava 65

Benzylester 2-(3-metoxycarbonylfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Roztokom benzylesteru 2-(3-jódffenoxy)-nikotínovej kyseliny (1,7 g, 3,94 mmol), dppf (0,131 g, 0,24 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,027 g, 0,12 mmol) a trietylamínu (0,797 g, 7,9 mmol) v metanole (10 ml) sa prebubláva plyný oxid uhoľnatý počas 5 minút. Zmes sa zahrieva na teplotu 60°C počas 4 hodín, naleje sa do 200 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 25 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla (1,2 g). Molekulová hmotnosť 363,39, MS (m/e) 364 ($M^+ + 1$).

Príprava 66

Benzylester 2-(3-jódffenoxy)-nikotínovej kyseliny

Roztok benzylesteru 2-chlórníkotínovej kyseliny (1,7 g, 6,86 mmol), uhličitanu cézneho (4,5 g, 13,7 mmol) a 3-jód-fenolu (1,7 g, 7,54 mmol) v dimetylformamide (20 ml) sa mieša pri teplote 70 až 80°C počas 2 hodín. Zmes sa naleje do 150 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 30 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla (2,32 g). Molekulová hmotnosť 431,24, MS (m/e) 432 ($\text{M}^+ + 1$).

Príprava 67

Benzylester 2-chlórníkotínovej kyseliny

Roztok 2-chlórníkotínovej kyseliny (3,0 g, 19,0 mmol), uhličitanu draselného (6,5 g, 48,0 mmol) a benzylbromidu (2,8 ml, 24,0 mmol) v dimetylformamide (20 ml) sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa naleje do 200 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 10 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla (2,8 g). Molekulová hmotnosť 247,69, MS (m/e) 247 (M^+).

Príprava 68

C-(5-chlórfurán-2-yl)-metylamín

K roztoku 5-chlórfurán-2-karbaldehydómu (1,38 g, 9,5 mmol) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pridáva po kvapkách 1,0 M lítiumalumíniumhydrid (21 ml, 21 mmol) a zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 30 minút. Zmes sa ochladí na 0°C a pridá sa 5 ml metanolu a 5 ml nasýteného NH_4Cl . Zmes sa naleje do 150 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené

extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej (0,403 g). Molekulová hmotnosť 131,57, MS (m/e) 130/131 (M^+).

Postupom podľa prípravy 68 sa pripraví zlučenie podľa príprav 69 až 71, ale 5-chlórfurán-2-karbaldehyd sa nahradí zodpovedajúcim oxímom. Čas trvania reakcie je medzi 30 minútami a 24 hodinami.

Príprava 69

C-(5-metylfurán-2-yl)-metylamín

Molekulová hmotnosť 111,16, MS (m/e) 111 (M^+).

Príprava 70

C-(4-chlórtiofen-2-yl)-metylamín

Molekulová hmotnosť 147,64.

Príprava 71

C-tiazol-2-yl)-metylamín

Molekulová hmotnosť 114,19.

Príprava 72

5-chlórfurán-2-karbaldehyd oxím

K roztoku 5-chlórfurán-2-karbaldehydu (1,3 g, 9,96 mmol) a NaOAc (1,8 g, 21,9 mmol) v metylénchloride (30 ml) a vode (30 ml) sa pridá $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ (0,761 g, 10,96 mmol) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa naleje do 150 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú

vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa pevná látka (1,38 g). Molekulová hmotnosť 145,55, MS (m/e) 145/147 (M^+).

Postupom podľa prípravy 72 sa pripraví zlučenie podľa príprav 73 až 75, ale 5-chlórfurán-2-karbaldehyd sa nahradí zodpovedajúcim aldehydom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 73

5-metylfurán-2-karbaldehyd oxím

Zmes E/Z izomérov, molekulová hmotnosť 125,11, ^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

Príprava 74

4-chlórtiofén-2-karbaldehyd oxím

Molekulová hmotnosť 161,62.

Príprava 75

Tiazol-2-karbaldehyd oxím

Molekulová hmotnosť 128,17.

Príprava 76

5-chlórfurán-2-karbaldehyd

Roztok 5-nitrofurán-2-karbaldehydu (14,1 g) v koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej (60 ml) sa destiluje s vodnou parou, až sa získa ~150 ml kvapaliny. Zmes sa naleje do

150 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú nasýteným roztokom NaHCO_3 , vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 20 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa biela pevná látka (1,3 g). Molekulová hmotnosť 130,53, MS (m/e) 129/131 ($\text{M}^+ + 1$).

Príprava 77

2,4,6-trifluórbenzylamín

Roztok 2-brómmetyl-1,3,5-trifluórbenzénu (2,0 g, 8,9 mmol) a HMTA (3,1 g, 22,2 mmol) v chloroformu (35 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 18 hodín. Vzniknutá zrazenina sa izoluje filtráciou a vyberie sa do metanolu (10 ml), vody (5 ml) a koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej (5 ml) a zahrieva sa k varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Zmes sa naleje do 200 ml vody a premyje sa dietyléterom. Vodná fáza sa zalkalizuje 5 N hydroxidom sodným a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý státím stuhne (1,32 g). Molekulová hmotnosť 161,14, MS (m/e) 145 ($\text{M}^+ - \text{NH}_2$).

Postupom podľa prípravy 77 sa pripravujú zlúčeniny podľa príprav 78 až 79, ale 2-brómmetyl-1,3,5-trifluórbenzén sa nahradí zodpovedajúcim halogenidom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 78

C-(5-chlórtiofen-2-yl)-metylamin

Molekulová hmotnosť 147,64, MS (m/e) 147 (M^+).

Príprava 79

C-(3,5-dichlórtiofen-2-yl)-metylamín

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

Príprava 80

C-(3,4-dichlórtiofen-2-yl)-metylamín

K roztoku amidu 3,4-dichlórtiofén-2-karboxylovej kyseliny (0,640 g, 3,3 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pridáva po kvapkách 1,0 M lítiumalumíniumhydrid (7 ml, 7 mmol) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 30 minút. Zmes sa ochladí na 0°C a pridávajú sa po kvapkách 3 ml metanolu a 5 ml nasýteného NH_4Cl . Zmes sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Zmes sa potom prefiltruje cez Celit. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 5 % metanolu v metylénchloride ako elučného činidla, čím sa získa olej (0,335 g). Molekulová hmotnosť 182,08, ^1H NMR (CDCl_3) δ 4,01 (2H, s), 7,09 (1H, s).

Postupom podľa prípravy 80 sa pripravujú zlúčeniny podľa príprav 81 až 88, ale amid 3,4-dichlórtiofén-2-karboxylovej kyseliny sa nahradí zodpovedajúcim amidom. Čas trvania reakcie je medzi 30 minútami a 24 hodinami.

Príprava 81

C-(3-chlórtiofen-2-yl)-metylamín

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

Príprava 82

C-benzo[b]tiofen-2-ylmetylamín

Molekulová hmotnosť 163,26, MS (m/e) 163 (M^+).

Príprava 83

C-(5-trifluórmetyltiofen-2-yl)-metylamín

Molekulová hmotnosť 181,20, MS (m/e) 181 (M^+).

Príprava 84

2-(5-aminometyltiofen-2-yl)-propan-2-ol

Molekulová hmotnosť 171,29.

Príprava 85

2-(5-aminometyl-3-chlórtiofen-2-yl)-propan-2-ol

Molekulová hmotnosť 205,73, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,69 (6H, s), 3,92 (2H, s), 6,69 (1H, s).

Príprava 86

2-(5-aminometylfuran-2-yl)-propan-2-ol

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

Príprava 87

3-(5-aminometyltiofen-2-yl)-pentan-3-ol

Molekulová hmotnosť 199,35, ^1H NMR (CDCl_3) δ 0,85 (6H, t), 1,82 (4H, q), 3,97 (2H, s), 6,67 (1H, d), 6,73 (1H, d).

Príprava 88

2-(5-aminometyl-4-chlórťiofen-2-yl)-propan-2-ol

Molekulová hmotnosť 205,73, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,60 (6H, s), 3,92 (2H, s), 6,71 (1H, s).

Príprava 89

Amid 3,4-dichlórťiofén-2-karboxylovej kyseliny

K miešanej suspenzii 3,4-dichlórťiofén-2-karboxylovej kyseliny (1,0 g, 5,08 mmol) v metylénchloride (20 ml) a dimetylformamidu (0,2 ml) sa pridá tionylchlorid (1,9 ml, 25,3 mmol) a zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Zmes sa zahustí, čím sa získa olej. Ten sa vyberie do metylénchloridu (15 ml), ochladí sa na 0°C a počas 5 minút sa prebubláva plynný NH_3 a potom sa mieša počas 20 minút. Zmes sa zriedi metylénchloridom (150 ml), premyje sa vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa, čím sa získa pevná látka, ktorá sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 2,5 % metanolu v metylénchloride ako elučného činidla, čím sa získa pevná látka, ktorá sa rozmelní v metylénchloride za vzniku bielej pevnej látky (0,475 g). Molekulová hmotnosť 196,06, MS (m/e) 195/197 (M^+).

Postupom podľa prípravy 89 sa pripravujú zlúčeniny podľa príprav 90 až 92, ale 3,4-dichlórťiofén-2-karboxylová kyselina sa nahradí zodpovedajúcou kyselinou. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 90

Amid 3-chlórtiofén-2-karboxylovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 161, MS (m/e) 161/163 (M^+).

Príprava 91

Amid 5-trifluórmetyltiofén-2-karboxylovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 195,18, MS (m/e) 196 (M^++1).

Príprava 92

Amid 5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-furán-2-karboxylovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 169,18, ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1,40 (6H, s), 5,20 (1H, d), 6,26 (1H, d), 6,93 (1H, d), 7,24 (1H, široký s), 7,58 (1H, široký s).

Príprava 93

4-(2,2,2-trifluóretoxy)-benzylamín

K roztoku 4-(2,2,2-trifluóretoxy)-benzonitrilu (0,5 g, 2,48 mmol) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridá 1,0 M lítium-alumíniumhydrid (6,2 ml, 6,2 mmol) a zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 40 minút. Zmes sa ochladí na 0°C a po kvapkách sa pridáva 5 ml metanolu a zriedi sa nasýteným NH_4Cl (50 ml). Zmes sa extrahuje dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 5 % metanolu v metylénchloride ako elučného činidla, čím sa získa olej (0,230 g). Molekulová hmotnosť 205,18, MS (m/e) 206 (M^++1).

Postupom podľa prípravy 93 sa pripraví zlučenie podľa príprav 94 až 106, ale 4-(2,2,2-trifluóretoxy)-benzonitril sa nahradí zodpovedajúcim nitrilom. Čas trvania reakcie je medzi 30 minútami a 24 hodinami.

Príprava 94

4-difluórmetyloxybenzylamín

Molekulová hmotnosť 173,18, ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, t), 7,09 (2H, m), 7,30 (2H, m).

Príprava 95

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

Molekulová hmotnosť 146,21, MS (m/e) 146 (M^+).

Príprava 96

5-fluórtiofen-2-(2-metylamin)

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

Príprava 97

4-aminometyl-2,6-diterc.-butylfenol

Molekulová hmotnosť 235, MS (m/e) 235 (M^+).

Príprava 98

2,3-difluórbenzylamín

Molekulová hmotnosť 143,14.

Príprava 99

2-(4-aminometyl-2-chlórfenyl)-propan-2-ol

Molekulová hmotnosť 199,70, MS (m/e) 199/201 (M^+).

Príprava 100

2-(4-aminometyl-3-chlórfenyl)-propan-2-ol

Molekulová hmotnosť 199,70, MS (m/e) 198/200 (M^++1). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,54 (6H, s), 3,89 (2H, s), 7,31 (2H, m), 7,48 (1H, d).

Príprava 101

1-(4-aminometylfenyl)-cyklobutanol

Molekulová hmotnosť 177,27, MS (m/e, %) 177 (M^+ , 3), 160 (45), 148 (100).

Príprava 102

1-(4-aminometylfenyl)-prop-2-in-1-ol

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

Príprava 103

4-(2-metyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzylamín

Molekulová hmotnosť 193,248, MS (m/e) 178 ($M^+-\text{NH}_3$).

Príprava 104

C-(1-dioxaspiro[4,5]dec-8-yl)-metylamín

Molekulová hmotnosť 171,241, MS (m/e) 172 ($M^+ + 1$).

Príprava 105

1-(4-aminometylfenyl)-etanol

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

Príprava 106

2-(4-aminometyl-3-fluórfenyl)-propan-2-ol

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

Príprava 107

4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzonitril

K miešanému roztoku 4-kyánacetofenónu (49,5 g, 0,34 mol) v bezvodom tetrahydrofuráne (400 ml) sa pri teplote -78°C pridáva po kvapkách 3,0 M metylmagnéziumchlorid (150 ml, 0,45 mol). Zmes sa nechá pomaly ohriať na 0°C počas 3,5 hodín a potom sa po kvapkách pridáva metanol (80 ml). Zmes sa naleje do vody (1000 ml) a okyslí sa na pH 3 kyselinou oxalovou a potom sa extrahuje etylacetátom (2 x 500 ml). Organické extrakty sa spoja a premyjú sa vodou (2 x 100 ml), roztokom chloridu sodného (100 ml), vysušia sa (MgSO_4) a potom sa zahustí na biely zvyšok. Rýchlou chromatografiou na silikagéli sa elúciou 20 % etylacetátu v hexánoch získa 13,5 g číreho oleja, ktorý stáťím stuhne. Teplota topenia 45 až 47°C .

Príprava 108

4-(2,2,2-trifluóretoxy)-benzonitril

K roztoku 4-kyánfenolu (5,0 g, 42,0 mmol) v HMPT (40 ml) sa pridá hydrid sodný (1,68 g, 42,0 mmol) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 15 minút. Injekčnou striekačkou sa pridá 2,2,2-trifluóretylmetánsulfonát (8,98 g, 50,4 mmol) a zmes sa mieša pri teplote 140°C cez noc. Potom sa zmes ochladí na teplotu miestnosti, zriedi sa 300 ml ľadovej vody a 50 ml 2 N kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou, 1 N hydroxidom sodným a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 25 % dietyléteru v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa olej (2,68 g). Synthesis 727 (1980).

Príprava 109

1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etylamin

Roztok 1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etanónu (5,0 g, 31,0 mmol) vo formamide (5 ml, 150,0 mmol) sa mieša pri teplote 160°C počas 18 hodín. Zmes sa naleje do 200 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 20 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa olej. Tento olej sa vyberie do 26 ml 6 N NaOH, 20 ml metanolu a 5 ml tetrahydrofuránu a zahrieva sa k varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Zmes sa naleje do 200 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa zahustia, čím sa získa tmavý olej (2,3 g). Molekulová hmotnosť 161,67, MS (m/e) 161 (M^+).

Postupom podľa prípravy 109 sa pripraví zlúčeniny podľa príprav 110 až 111, ale 1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etanón sa nahradí zodpovedajúcim aldehydom alebo ketómom. Čas reakcie je medzi 30 minútami a 24 hodinami.

Príprava 110

C-(5-metyltiofen-2-yl)-metylamín

Molekulová hmotnosť 127,23, MS (m/e) 127 (M^+).

Príprava 111

C-(3-metyltiofen-2-yl)-metylamín

Molekulová hmotnosť 127,23, MS (m/e) 127 (M^+).

Príprava 112

5-aminometyl-1,3-dihydroindol-2-on

K roztoku 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-karbonitrilu (1,3 g) v metanole (30 ml) sa pridá 10% PtO₂ (0,200 g). Zmes sa trepe za tlaku 303,4 kPa vodíka cez noc. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a zmes sa vysuší nad Na₂SO₄. Roztok sa zahustí, čím sa získa žltá pevná látka (1,1 g). Molekulová hmotnosť 162, MS (m/e) 162 (M^+).

Príprava 113

2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-karbonitril

Roztok 3,3-dibróm-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-karbonitrilu (10,5 g, 33,3 mmol) a zinkového prachu (22,0 g, 338,5 mmol) v kyseline octovej (250 ml) sa mieša pri teplote miestnosti počas 45 minút. Zmes sa prefiltruje cez Celit a zahustí

sa k suchu. Vzniknutý olej sa zriedi 300 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N hydroxidom sodným a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa biela pevná látka (1,9 g). Molekulová hmotnosť 158.

Príprava 114

3,3-dibróm-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-karbonitril

K roztoku 1H-indol-5-karbonitrilu (5,0 g, 35,2 mmol) v terc.-butanole (300 ml) sa počas 10 minút pridá pyridínium-bromid-perbromid (37,5 g, 105,6 mmol) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Zmes sa zahustí na oranžový olej. Vzniknutý olej sa zriedi 500 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa žltá pevná látka (10,37 g). Molekulová hmotnosť 315,95, MS (m/e) 316 (M^++1).

Príprava 115

6-amino-3H-benzoxazol-2-on

Roztok 6-nitro-3H-benzoxazol-2-onu (8,4 g, 46,0 mmol) a cínu (16,0 g) v koncentrovanej kyseline chlorovodíkovej (100 ml) sa mieša pri teplote 60°C počas 2 hodín. Zmes sa zriedi vodou, zalkalizuje sa na pH 12 a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa vysušia nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa oranžová pevná látka (2,45 g). Molekulová hmotnosť 150, MS (m/e) 151 (M^++1).

Príprava 116

6-nitro-3H-benzoxazol-2-on

Roztok 3H-benzoxazol-2-onu (10,0 g) v koncentrovanej HNO_3 (100 ml) sa mieša pri teplote 40°C . Vytvorí sa zrazenina a reakčná teplota stúpne. Zmes sa ochladí pod 50°C v ľadovom kúpeli. Zmes sa zriedi ľadovou vodou a zrazenina sa izoluje filtráciou. Produkt sa premyje vodou, čím sa získa biela pevná látka (8,4 g). Teplota topenia 239 až 241°C .

Príprava 117

Etylester 5-aminometyl-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

Roztok etylesteru 5-kyán-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny (1,8 g, 8,4 mmol) a $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{BH}_3^-$ v metylénchloride (80 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Zmes sa zahustí na hnedý olej, ktorý sa rozpustí v 10% kyseline chlorovodíkovej (50 ml) a zahrieva sa k varu pod spätným chladičom počas 1 hodiny. Zmes sa extrahuje etylacetátom (odstráni sa) a pH sa neutralizuje. Vodná fáza sa extrahuje etylacetátom. Spojené extrakty sa vysušia nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa pevná látka (0,920 g). Molekulová hmotnosť 218,258, MS (m/e) 218 (M^+).

Príprava 118

3,5-diterc.-butyl-4-hydroxybenzonitril

Roztok 3,5-diterc.-butyl-4-hydroxybenzaldehydóxiu (3,0 g, 8,4 mmol) v acetanhydride (6 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Zmes sa ochladí na 0°C a pridá sa nasýtený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa extrahuje metylénchloridom. Spojené extrakty sa premyjú nasýteným NaHCO_3 , vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím vznikne pevná látka. Tá sa rozpustí v dietylétere a extrahuje sa 1 N hydroxidom sodným, potom sa okyslí na pH 1 a extrahuje sa etylacetátom. Extrakt sa vysuší a zahustí sa, čím vznikne žltá pevná látka, ktorá sa prekryštalizuje zo zmesi etylacetátu

a hexánu, čím sa získajú biele kryštály (1,05 g). Molekulová hmotnosť 231, MS (m/e) 249 (M^+ + NH_4^+).

Príprava 119

3,5-diterc.-butyl-4-hydroxybenzaldehydohím

Roztok 3,5-diterc.-butyl-4-hydroxybenzaldehydu (10,0 g, 42,67 mmol), $NH_2OH.HCl$ (14,83 g, 213,3 mmol) a 40% KOH (80 ml) v metanole (100 ml) sa mieša pri teplote miestnosti cez víkend. Zmes sa zahustí, čím sa odstráni metanol. Vodná fáza sa okyslí a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa žltá pevná látka (8,9 g). Teplota topenia 122 až 124°C, molekulová hmotnosť 249, MS (m/e) 249 (M^+).

Postupom podľa prípravy 119 sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 120, ale 3,5-diterc.-butyl-4-hydroxybenzaldehyd sa nahradí zodpovedajúcim aldehydom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 48 hodinami.

Príprava 120

4-hydroxy-3,5-dimetylbenzaldehydohím

Molekulová hmotnosť 165, MS (m/e) 166 (M^++1).

Príprava 121

4-aminometyl-2,6-dimetylphenol

Roztok 4-hydroxy-3,5-dimetylbenzaldehydohímu (1,0 g, 6,06 mmol) v kyseline octovej (30 ml) a zinkový prach (4,0 g, 61,2 mmol) sa miešajú pri teplote ~60°C počas 2 hodín. Zmes sa prefiltruje cez Celit, zalkalizuje sa vodným hydroxidom amónnym

a extrahuje sa chloroformom. Spojené extrakty sa vysušia nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa pena (0,90 g). Molekulová hmotnosť 151, MS (m/e) 151 (M^+).

Príprava 122

1-(2-chlórfenyl)etán-1,2-diol

K intenzívne miešanej zmesi AD-mix (1,4 g) vo vode (5 ml) a terc.-butanolu (5 ml) sa pri teplote 0°C pridá 1-chlór-2-vinylbenzén (0,140 g, 1,0 mmol) a zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 2 hodín. K zmesi sa pridá siričitan sodný (1,5 g) a nechá sa počas 1 hodiny ohrievať na teplotu miestnosti. Zmes sa extrahuje metylénchloridom. Spojené extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa bezfarebný olej (0,190 g). Molekulová hmotnosť 172,61, MS (m/e) 190 (M^+18).

Príprava 123

Amid 4-chlór-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofén-2-karboxylovej kyseliny

Roztok metylesteru 4-chlór-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofén-2-karboxylovej kyseliny (2,4 g) v kvapalnom NH_3 (20 ml) a metanole (10 ml) sa mieša pri teplote miestnosti v zatavenej rúre počas 3 dní. Rozpúšťadlo sa odparí, čím sa získa pevná látka, ktorá sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 5 % metanolu v metylénchloride ako elučného činidla, čím sa získa svetlohnedá pevná látka. Tá sa rozdrví v dietylétere a získa sa biela pevná látka (1,6 g). Molekulová hmotnosť 219,71, MS (m/e) 237 (M^+18) 220 (M^+1).

Postupom podľa prípravy 123 sa pripravujú zlúčeniny podľa príprav 124 až 125, ale metylester 4-chlór-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofén-2-karboxylovej kyseliny sa nahradí zodpo-

vedajúcim esterom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 72 hodinami.

Príprava 124

Amid 5-(1-etyl-1-hydroxypropyl)-tiofén-2-karboxylovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 213,33, MS (m/e) 213 (M^+).

Príprava 125

Amid 3-chlór-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofén-2-karboxylovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 186,63, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,63 (6H, s), 6,85 (1H, s).

Príprava 126

Metylester 4-chlór-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofén-2-karboxylovej kyseliny

K roztoku diizopropylamínu (6 ml, 38,9 mmol) v tetrahydrofuráne (15 ml) sa pri teplote 0°C pridáva po kvapkách 2,5 M nBuLi (16 ml) a zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 10 minút. Zmes sa ochladí na -78°C a po kvapkách sa pridá 4-chlórtiofén-2-karboxylová kyselina (3,0 g, 18,5 mmol) v tetrahydrofuráne (15 ml) a mieša sa počas 20 minút, potom sa pridá acetón (1,6 ml, 22,2 mmol) a zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti počas 1 hodiny. Zmes sa naleje do 200 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Vodná fáza sa okyslí na pH 4 kyselinou oxalovou a extrahuje sa metylénchloridom. Spojené extrakty sa premyjú vodou, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa pevná látka. Ta sa vyberie do dietyléteru (100 ml) a nechá sa reagovať s CH_2N_2 pri teplote 0°C . Reakcia sa ukončí kyselinou octovou, zriedi sa dietyléterom (300 ml) a premyje

sa nasýteným NaHCO_3 , vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa, čím sa získa olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 20 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa pevná látka (2,42 g). Molekulová hmotnosť 234,72, MS (m/e) 234/236 ($\text{M}^+ + 1$).

Postupom podľa prípravy 126 sa pripraví zlučenie podľa príprav 127 až 129, ale 4-chlórtiofén-2-karboxylová kyselina sa nahradí zodpovedajúcou kyselinou. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 127

Amid 5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-furán-2-karboxylovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 184,21, MS (m/e) 184 (M^+).

Príprava 128

Metylester 5-(1-etyl-1-hydroxypropyl)-tiofén-2-karboxylovej kyseliny

Molekulová hmotnosť 228,34, MS (m/e) 228 (M^+).

Príprava 129

Metylester 3-chlór-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofén-2-karboxylovej kyseliny

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

Príprava 130

Etylester 5-aminopentánovej kyseliny

Roztok 5-aminopentánovej kyseliny (1,06 g, 9,0 mmol) a tionylchloridu (20,0 ml) sa mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a pridá sa etanol (26,5 ml) a mierne sa zahrieva. Po 2 hodinách sa roztok zahustí, čím sa získa žltá pevná látka (0,580 g). Molekulová hmotnosť 145,22, MS (m/e) 146 ($M^+ + 1$).

Postupom podľa prípravy 130 sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 131, ale 5-aminopentánová kyselina sa nahradí zodpovedajúcou kyselinou. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 131

Etylester trans-4-aminometyl-cyklohexánkarboxylovej kyseliny

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

Príprava 132

Metylester 5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-furán-2-karboxylovej kyseliny

K roztoku diizopropylamínu (7,6 ml), 54,0 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pri teplote 0°C pridá 2,5 M n-butyl-lítium (22 ml, 54,0 mmol). Zmes sa ochladí na -78°C a po kvapkách sa pridáva roztok furán-2-karboxylovej kyseliny (3,0 g, 27,0 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) a zmes sa mieša počas 20 minút a pridá sa acetón (2,4 ml, 32,0 mmol). Zmes sa mieša pri teplote -78°C počas 10 minút a počas 1 hodiny sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Zmes sa naleje do 200 ml vody, okyslí sa kyselinou oxalovou na pH 2 a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa pevná látka (0,580 g). Molekulová hmotnosť 145,22, MS (m/e) 146 ($M^+ + 1$).

Príprava 133

3-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzonitril

K roztoku metylesteru 3-chlór-4-kyánbenzoovej kyseliny (2,0 g, 10,0 mmol) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pri teplote -40°C pridáva po kvapkách 3,0 M CH_3MgCl (8 ml, 22,0 mmol). Zmes sa nechá počas 1 hodiny ohriať na teplotu miestnosti. Reakcia sa ukončí prikvapkaním 10 ml metanolu, naleje sa do 200 ml vody, okyslí sa kyselinou oxalovou a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa olej (2,1 g). Molekulová hmotnosť 195,60, MS (m/e) 195/197 (M^+).

Postupom podľa prípravy 133 sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 134, ale metylester 3-chlór-4-kyánbenzoovej kyseliny sa nahradí zodpovedajúcim esterom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 134

2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzonitril

Molekulová hmotnosť 195,60, MS (m/e) 195/197 (M^+).

Príprava 135

Metylester 2-chlór-4-kyánbenzoovej kyseliny

Roztok metylesteru 4-bróm-2-chlórbenzoovej kyseliny (3,1 g, 12,0 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,875 g, 7,0 mmol) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,555 g, 48,0 mmol) v dimetylformamide (30 ml) sa zahrieva na teplotu 90°C cez noc. Reakčná zmes sa naleje do 200 ml nasýteného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a extrahuje sa dietyléterom.

rom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa, čím sa získa olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 20 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa biela pevná látka (2,1 g). Molekulová hmotnosť 195,61, MS (m/e) 195/197 (M^+).

Postupom podľa prípravy 135 sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 136, ale metylester 4-bróm-2-chlórbenzoovej kyseliny sa nahradí metylesterom 3-chlór-4-trifluórmétánsulfonyloxybenzoovej kyseliny. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 136

4-trifluóracetylbenzonitril

Molekulová hmotnosť 199,13, MS (m/e) 199 (M^+).

Príprava 137

(S)-(+)-trans-1-(4-aminometylcyklohexyl)-etanol

Pripraví sa analogicky podľa prípravy 253 z benzylesteru (S)-(+)-(trans-4-(1-hydroxyetyl)cyklohexylmetyl)karbámovej kyseliny, ktorý sa získa z benzylesteru (trans-4-acetylcyklohexylmetyl)-karbámovej kyseliny pri použití (R)-2-metyl-CBS-oxazaborolidínmonohydrátu analogicky podľa prípravy 254.

Príprava 138

1-(4-aminometylfenyl)-2,2,2-trifluóretanol

K roztoku 4-trifluóracetylbenzonitrilu (0,840 g, 4,49 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pridáva po kvapkách 1,0 M lítiumalumíniumhydrid (15 ml, 14,8 mmol), zmes sa mieša pri

teplote 0°C počas 10 minút a zahrieva sa k varu pod spätným chladičom počas 30 minút. Zmes sa ochladí na 0°C, po kvapkách sa pridá 10 ml metanolu a zriedi sa chloroformom (300 ml). Zmes sa premyje vodou, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 5 % metanolu v metylénchloride ako elučného činidla, čím sa získa pevná látka (0,350 g). Molekulová hmotnosť 205,20, MS (m/e) 205 (M^+).

Postupom podľa prípravy 138 sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 139, ale 4-trifluóracetylbenzonitril sa nahradí zodpovedajúcim nitrilom. Čas trvania reakcie je medzi 30 minútami a 24 hodinami.

Príprava 139

7-aminometylchroman-4-ol

Molekulová hmotnosť 179,24, MS (m/e) 179 (M^+).

Príprava 140

4-oxochromán-7-karbonitril

Roztok 4-oxochroman-7-ylesteru trifluórmetánsulfónovej kyseliny (2,0 g, 6,80 mmol), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,476 g, 4,1 mmol) a $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,314 g, 0,27 mmol) v dimetylformamide (20 ml) sa zahrieva na teplotu 80°C cez noc. Reakčná zmes sa naleje do 200 ml zmesi nasýteného NaHCO_3 a vody 1/1 a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú a zahustia sa, čím sa získa olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 30 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa pevná látka (1,02 g). Molekulová hmotnosť 173,20, MS (m/e) 173 (M^+).

Postupom podľa prípravy 140 sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 141, ale 4-oxochroman-7-ylester trifluórmétánsulfónovej kyseliny sa nahradí zodpovedajúcim triflátom. Čas trvania reakcie je medzi 30 minútami a 24 hodinami.

Príprava 141

Metylester 3-chlór-4-kyánbenzoovej kyseliny

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

Príprava 142

4-(1-hydroxycyklobutyl)-benzonitril

K roztoku 4-brómbenzonitrilu (2,0 g, 10,99 mmol) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pri teplote -100°C pridáva po kvapkách 2,5 M nBuLi (4,8 ml) a mieša sa pri teplote -100°C počas 15 minút. Po kvapkách sa pridá cyklobutanón (0,965 g, 13,19 mmol) a mieša sa počas 10 minút a počas 1 hodiny sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Zmes sa naleje do 200 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 40 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa číry olej (1,5 g). Molekulová hmotnosť 173,23, MS (m/e) 173 (M^+).

Príprava 143

4-(1-hydroxyprop-2-ynyl)-benzonitril

K roztoku 4-formylbenzonitrilu (1,5 g, 10,0 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pri teplote -78°C po kvapkách pridáva 0,5 M etynylmagnéziumbromid (26 ml, 13,0 mmol). Zmes sa

mieša pri teplote -78°C počas 30 minút a počas 1 hodiny sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa ochladí na 0°C , pridá sa 10 ml metanolu, naleje sa do 200 ml vody, okyslí sa kyselinou oxalovou a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 30 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa pevná látka (1,6 g). Molekulová hmotnosť 157,18, MS (m/e) 157 (M^+).

Príprava 144

Metylester 3-chlór-4-trifluórmétánsulfonyloxybenzoovej kyseliny

K roztoku metylesteru 3-chlór-4-hydroxybenzoovej kyseliny (15,0 g, 80,0 mmol), trietylamínu (20,2 g, 200 mmol) a DMAP (1,0 g, 8,0 mmol) v metylénchloride (200 ml) sa pri teplote 0°C pridáva po kvapkách triflicanhydrid (17 ml, 100,0 mmol). Zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a mieša sa počas 4 hodín. Zriedi sa metylénchloridom (600 ml), premyje sa vodou, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 20 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa olej (20,9 g). Molekulová hmotnosť 322,05, MS (m/e) 322 (M^+).

Príprava 145

4-(1-azetidiny)-benzonitril

Zmes 6,34 g (52,5 mmol) 4-fluórbenzonitrilu, 3,00 g (52,5 mmol) azetidínu, 7,26 g (52,5 mmol) K_2CO_3 a 50 ml metylsulfoxidu sa zahrieva na teplotu 60°C počas 16 hodín. Ochladená zmes sa zriedi 200 ml vody a extrahuje sa EtOAc (2 x 150 ml). Spojené organické extrakty sa premyjú vodou

(1 x 150 ml), roztokom chloridu sodného (1 x 150 ml), vysušia sa (Na_2SO_4) a odparia sa na 5,65 g bielej pevnej látky. Rozmelnením v hexánu sa získa 3,85 g (výťažok 56 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme bielej pevnej látky, teploty topenia 98 až 99°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,39-2,45 (2H, m), 3,96 (4H, t, $J=7$ Hz), 6,32 (2H, d, $J=9$ Hz), 7,41 (2H, d, $J=9$ Hz), AMPI MS (m/e) 159 (M^++1).

Postupom podľa prípravy 145 sa pripravujú zlúčeniny podľa príprav 146 až 151, ale azetidín sa nahradí zodpovedajúcim aminom. Teploty sú v rozmedzí 90 až 115°C. Na prípravu aminov použitých v prípravách 54a a 54f, pozri S. H. Rosenberg et al. Med. Chem., 1993, 36, 460 a S. D. Goldberg, J. Am. Chem. Soc., 1939, 61, 3526. Teploty sú v rozmedzí 60 až 115°C. Hmotnostné spektrá sa stanovujú metódou AMPI.

Príprava 146

4-(3-hydroxyazetidín-1-yl)-benzonitril

Teplota topenia 75 až 78°C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,37 (1H, d, $J=7$ Hz), 4,04 (4H, ABX charakteristický rys, $J_{AB}=8$ 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).

Príprava 147

4-pyrolidín-1-ylbenzonitril

Teplota topenia 75 až 76°C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

Príprava 148

4-piperidín-1-ylbenzonitril

^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

Príprava 149

4-morfolin-4-ylbenzonitril

Teplota topenia 81 až 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).

Príprava 150

4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-benzonitril

Teplota topenia 133 až 134°C, Analýza pre $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ vypočítané: C 68,83, H 6,60, N 11,47, zistené: C 69,21, H 6,64, N 11,61.

Príprava 151

4-[(2-hydroxy-2-metylpropyl)-metylamo]-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).

Príprava 152

1-[4-(aminometyl)fenyl]-azetidín

K roztoku 2,00 g (12,6 mmol) zlúčeniny podľa prípravy 145 v 50 ml tetrahydrofuránu sa po častiach pridá 479 mg (12,6 mmol) lítiumalumíniumhydridu. Po skončení pridávania sa zmes mieša pri teplote miestnosti počas 4 hodín. K zmesi sa

pridajú následne 2 ml vody, 2 ml 15% vodného roztoku hydroxidu sodného a 6 ml vody. Zrazenina sa odstráni filtráciou a dostatočným premytím tetrahydrofuránom. Filtrát sa vysuší (Na_2SO_4) a odparí sa za vzniku žltej pevnej látky, ktorá sa čistí rýchlou chromatografiou pri použití EtOAc, potom zmesou 76:20:4 CHCl_3 :MeOH:konc. NH_3 (vodný) ako elučného činidla a získa sa 1,22 g polopevnej látky. Rozmelením v hexáne sa získa 815 mg (výťažok 40 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme žltej pevnej látky, teploty topenia 58 až 60°C. ^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, d, $J=8$ Hz), 7,13 (2H, d, $J=8$ Hz).

Postupom podľa prípravy 55 sa získajú zlúčeniny podľa príprav 153 až 158, ale zlúčenina podľa prípravy 145 sa nahradí zodpovedajúcim substrátom. Hmotnostné spektrá sa stanovia metódou AMPI.

Príprava 153

1-(4-aminometylfenyl)-azetidin-3-ol

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,65 (3H, široký 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 ($\text{M}^+ + 2 - 18$ (H_2O)).

Príprava 154

1-(4-aminometylfenyl)-azetidin-3-ol

Teplota topenia 108 až 110°C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 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 ($\text{M}^+ + 2 - 18$).

Príprava 155

4-piperidín-1-ylbenzylamín

Teplota topenia 108 až 110°C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

Príprava 156

4-morfolin-4-ylbenzylamín

Teplota topenia 53 až 54°C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

Príprava 157

4-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]dec-8-yl)-benzylamín

Teplota topenia 107 až 110°C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,81 (4H, t, $J=6$ Hz), 3,07 (2H, široký 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).

Príprava 158

1-[(4-aminometylfenyl)-metylamino]-2-metylpropan-2-ol

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,26 (6H, s), 1,97 (3H, široký 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).

Príprava 159

Metylester 2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridínkarboxylovej kyseliny

Zmes 20,0 g (89,6 mmol) 2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridínkarboxylovej kyseliny (prípravu pozri: F. J. Villani a j., J. Med. Chem., 1975, 18, 3), 300 ml metanolu a 5,5 ml koncentrovanej

kyseliny sírovej sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Ochladená zmes sa naleje do 500 ml ľadovo studeného nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje, premyje sa vodou a vysuší sa pri zníženom tlaku, čím sa získa 12,9 g (výťažok 64 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme bielej pevnej látky, teploty topenia 97 až 99°C. Analýza pre $C_{13}H_{10}NO_3F$ vypočítané: C 63,16, H 4,08, N 5,67, zistené: C 62,80, H 4,08, N 5,50.

Príprava 160

2-(4-fluórphenoxy)-3-pyridínmetanol

Roztok 10,00 g (40,45 mmol) zlúčeniny podľa prípravy 56 v 200 ml bezvodého toluénu sa ochladí na -78°C a po kvapkách sa spracuje 84,95 ml (84,95 mmol) 1 M roztoku diizobutylaluminiumhydridu v CH_2Cl_2 . Po skončení pridávania sa pridá 200 ml vody a potom 200 ml EtOAc a zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Po upravení vodnej vrstvy na pH 4 vodným roztokom 1 N kyseliny chlorovodíkovej sa organická vrstva oddelí a spojí sa s 200 ml spätného preplachu vodnej vrstvy. Organické extrakty sa premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, roztokom chloridu sodného, vysušia sa (Na_2SO_4) a odparia sa, čím sa získa 9,00 g (výťažok 90 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme špinavo bielej pevnej látky, teploty topenia 70 až 72°C. ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

Príprava 161

2-(4-fluórphenoxy)-3-pyridínkarboxaldehyd

Zmes 932 mg (4,25 mmol) zlúčeniny podľa prípravy 57, 2,00 g (23,0 mmol) oxidu manganičitého a 30 ml benzénu sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 3 hodín s odlú-

čováním vody. Ochladená zmes sa prefiltruje, odparí sa za vzniku bielej pevnej látky a čistí sa rýchlou chromatografiou pri použití 15 % EtOAc v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa 735 mg (výťažok 80 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme bielej pevnej látky, teploty topenia 61 až 62°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,08-7,21 (5H, m), 8,19-8,32 (2H, m), 10,55 (1H, s).

Príprava 162

Terc.-butylester 3-[2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridinyl]-3-hydroxy-propénovej kyseliny

Pri teplote -78°C sa 115,3 ml (115,3 mmol) roztoku 1 M bis(trimetylsilyl)amidu v tetrahydrofuráne spracuje po kvapkách s 15,43 ml (13,39 g, 115,3 mmol) terc.-butylacetátu. Po skončení pridávania sa zmes mieša počas 15 minút a potom sa nechá reagovať s roztokom 9500 g (38,43 mmol) zlúčeniny podľa prípravy 56 v 50 ml THF. Po skončení pridávania sa zmes mieša počas 15 minút a potom sa pridá 230 ml vodného 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Po ohriatí na teplotu miestnosti sa organická vrstva extrahuje éterom (2 x 500 ml) a spojené organické vrstvy sa premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogen-uhličitanu sodného (1 x 100 ml), roztokom chloridu sodného (1 x 200 ml), vysušia sa (Na_2SO_4) a odparia sa, čím sa získa 13,8 g svetložltej látky. Čistením rýchlou chromatografiou pri použití 15 až 85 % éteru v hexáne ako elučného činidla sa získa 11,7 g polopevnej látky, ktorá sa rozmelní v hexáne, čím sa získa 6,124 g (výťažok 48 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme bielej pevnej látky, teploty topenia 87 až 89°C. ^1H NMR (CDCl_3) 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 tiež dokazuje prítomnosť <10 % tautoméru keto. Po státi počas 12 dní sa matečné lúhy prekryštalizujú a rozmelnia sa v hexáne, čím sa získa ďalších 2,21 g (výťažok 17 %) zlúčeniny uvedenej v názvu.

Príprava 163

Terc.-butylester a-[(2-chlórfenyl)metyl]-2-(4-fluórfenoxy)-
b-oxo-3-pyridínpropánovej kyseliny

Hydrid sodný získaný po premytí 28,9 mg (0,604 mmol) 50% disperzie hydridu sodného v minerálnom oleji pentánom (3 x 5 ml) sa suspenduje v 5 ml THF, ochladí sa na 0°C a nechá sa po kvapkách reagovať s roztokom 200 mg (0,604 mmol) zlúčeniny podľa prípravy 59 v 5 ml THF. Po miešaní počas 15 minút sa pridá 0,078 ml (124 mg, 0,604 mmol) 2-chlórbenzylbromidu a zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti, mieša sa počas 4 hodín a potom sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 16 hodín. Ochladená zmes sa rozdelí medzi 100 ml nasýteného vodného roztoku NH_4Cl a 200 ml EtOAc. Oddelená organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlíčitánu sodného (100 ml), roztokom chloridu sodného (100 ml), vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí sa na olej. Čistením rýchlou chromatografiou pri použití 60 % CH_2Cl_2 v hexáne ako elučného činidla sa získa 226 mg (výťažok 82 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme oleje. ^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 (9H, m), 8,05 (1H, dd, $J=2,8$ Hz), 8,22 (1H, dd, $J=2,5$ Hz). NMR tiež dokazuje prítomnosť <10 % tautoméru onol.

Postupom podľa prípravy 163 sa pripravujú zlúčeniny podľa príprav 164 až 168, ale 2-chlórbenzylbromid sa nahradí zodpovedajúcim benzylhalogenidom. V prípadoch príprav 165 až 168 sa bezprostredne po pridaní benzylhalogenidu pridá jeden ekvivalent KI. Všetky zlúčeniny sú oleje. Hmotnostné spektrá boli stanovené termosprejovou metódou.

Príprava 164

Terc.-butylester 2-(4-fluórbenzyl)-3-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-yl]-3-oxopropiónovej kyseliny

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).

Príprava 165

Terc.-butylester 3-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-yl]-3-oxo-2-(4-trifluórmetylbenzyl)-propiónovej kyseliny

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

Príprava 166

Terc.-butylester 3-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-yl]-3-oxo-2-(4-trifluórmetyloxybenzyl)-propiónovej kyseliny

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 (9H, m), 8,09 (1H, dd, $J=2,8$ Hz), 8,24 (1H, dd, $J=2,5$ Hz).

Príprava 167

Terc.-butylester 2-(3,5-difluórbenzyl)-3-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-yl]-3-oxopropiónovej kyseliny

MS (m/e) 458 ($M^+ + 1$) ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,25 (9H, s), 3,28 (2H, ABX charakteristický rys, $J_{AB}=14$ 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).

Príprava 168

Terc.-butylester 3-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-yl]-3-oxo-2-(2,4,6-trifluórbenzyl)-propiónovej kyseliny

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).

Príprava 169

4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzénpropánová kyselina

Zmes 12,61 g (224,7 mmol) KOH, 73 ml vody a 425 ml etanolu sa spojí s 15,00 g (68,10 mmol) etylesteru 3-[4-(1-oxo-etyl)fenyl]propiónovej kyseliny (príprava viď E. Marechal, J. P. Quere, Bull. Chem. Soc. Fr, 1971, 2227) a vzniknutá zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 2 hodín. Zmes sa zahustí a zvyšok sa rozpustí v 100 ml vody, ochladí sa na 0°C a okyslí sa koncentrovaným vodným roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Zrazenina sa prefiltruje a prekryštalizuje sa zo zmesi metanolu a vody, čím sa získa 10,11 g (výťažok 77 %) 3-[4-(1-oxo-etyl)fenyl]propiónovej kyseliny vo forme bielej pevnej látky, teploty topenia 118 až 119°C. Analýza pre $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ vypočítané: C 68,52, H 6,06, zistené: C 68,74, H 6,29.

Roztok 5,000 g (26,01 mmol) hore uvedenej kyseliny v 500 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na -17°C a po kvapkách sa pridáva 21,67 ml (65,03 mmol) 3 M roztoku metylmagnéziumjodidu v étere. Pridá sa ďalší roztok Grignardovho reakčného činidla v troch dávkach, 5, 5 a 10 ml, a to počas niekoľkých hodín, pričom priebeh reakcie sa monitoruje pomocou NMR. Zmes sa ochladí na -30°C, pridá sa 200 ml nasýteného vodného roztoku NH_4Cl a nechá sa ohriať na teplotu miestnosti. Vodná vrstva sa upraví na pH 1 vodným 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej a organická vrstva sa extrahuje EtOAc (2 x 200 ml). Spojené

organické vrstvy sa premyjú roztokom chloridu sodného (3 x 500 ml), vysušia sa (Na_2SO_4) a odparia sa, čím sa získa 5,62 g žltej pevnej látky. Rekryštalizáciou zo zmesi hexánu a EtOAc sa získa 2,20 g (výťažok 40 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme svetle žltej pevnej látky, teploty topenia 92 až 94°C. ^1H NMR (CDCl_3) 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 kvartet, $J=7$ Hz), 12,09 (1H, s).

Príprava 170

N-metoxi-N-metyl-4-fluórbenzénpropiónamid

Suspenzia 10,00 g (59,46 mmol) 3-(4-fluórfenyl)propiónovej kyseliny, 12,54 g (65,41 mmol) 1-etyl-3-(3-dimetylamino-propyl)karbodiimidhydrochloridu, 6,381 g (65,41 mmol) N,O-dimetylhydroxylamínhydrochloridu v 300 ml CH_2Cl_2 sa ochladí na 0°C a nechá reagovať 18,23 ml (13,23 g, 130,8 mmol) trietylaminu. Zmes sa mieša počas 16 hodín za mierneho ohrievania na teplotu miestnosti. Zmes sa zahustí a zvyšok sa rozdelí medzi 300 ml EtOAc a 200 ml vodného 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Oddelená organická vrstva sa premyje vodným 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej (1 x 100 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (2 x 200 ml), roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml), vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí sa, čím sa získa 9,56 g (výťažok 76 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme oleja. ^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).

Postupom podľa prípravy 170 sa pripraví zlúčeniny podľa príprav 171 až 180, ale 3-(4-fluórfenyl)propiónová kyselina sa nahradí zodpovedajúcou karboxylovou kyselinou. Karboxylovou kyselinou pri príprave 174 je zlúčenina podľa prípravy 163, zatiaľ čo všetky ostatné karboxylové kyseliny sú komerčne dostupné. Hmotnostné spektrá sa stanovujú APCI metódou.

Príprava 171

N-metoxi-N-metyl-3-fenylpropiónamid

Analýza pre $C_{11}H_{15}NO_2$ vypočítané: C 68,37, H 7,82, N 7,25,
zistené: C 68,65, H 8,11, N 7,18.

Príprava 172

N-metoxi-2,N-dimetyl-3-fenylpropiónamid

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,16 (3H, d, $J=7$ Hz), 2,83-3,28 (2H, ABX
charakteristický rys, $J_{AB}=13$ 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).

Príprava 173

N-metoxi-N-metyl-3-fenylbutyramid

^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).

Príprava 174

3-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-fenyl]-N-metoxi-N-metylpropiónamid

^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 kvartet, $J=8$ Hz), MS (m/e) 234 (M^++1-18 (H_2O)).

Príprava 175

N-metoxi-N-metyl-2-fenylacetamid

^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).

Príprava 176

N-metoxý-N-metyl-2-fenoxýacetamid

^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).

Príprava 177

N-metoxý-N-metyl-3-fenylakrylamid

Teplota topenia 40 až 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).

Príprava 178

Metoxymetylamid benzofurán-3-karboxylovej kyseliny

^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).

Príprava 179

Metoxymetylamid 1H-indol-3-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia 136-137°C. Analýza pre $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ vypočítané: C 64,69, H 5,94, N 13,72, zistené: C 64,97, H 5,81, N 13,65.

Príprava 180

2-(2-chlórfenoxy)-N-metoxy-N-metylacetamid

^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).

Príprava 181

1-[2-fluór-3-pyridinyl]-3-(4-fluórfenyl)-1-propanón

Roztok 5,90 ml (4,56 g, 45,0 mmol) diizopropylamínu v 20 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na -78°C a nechá sa po kvapkách reagovať s 18,0 ml (45,0 mmol) 2,5 M roztoku n-butyllitia v hexáne. Ako náhle je pridávanie skončené, zmes sa mieša počas 0,5 hodiny pri teplote -78°C a potom sa po kvapkách pridáva 3,88 ml (4,37 g, 45,0 mmol) čerstvo destilovaného 2-fluórpyridínu. Po skončení pridávania sa vzniknutá žltá suspenzia mieša počas 0,5 hodiny pri teplote -78°C . K suspenzii sa po kvapkách pridáva roztok 9,51 g (45,0 mmol) zlúčeniny podľa prípravy 62 v 200 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša počas 16 hodín za pomalého ohrievania na teplotu miestnosti, ako sa topí kúpeľ so suchým ľadom a acetónom. K zmesi sa pridá 50 ml vodného 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a THF sa odstráni čiastočným odparením. Zvyšok sa rozdelí medzi EtOAc (300 ml) a vodný 1 N roztok kyseliny chlorovodíkovej (100 ml). Oddelená organická vrstva sa premyje vodným 1 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej (100 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (100 ml), roztokom chloridu sodného (100 ml), vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí sa, čím sa získa 12,6 g žltého oleja. Čistením rýchlou chromatografiou pri použití 25 % EtOAc v hexáne ako elučného činidla sa získa 7,11 g žltého oleja, ktorý stáťm stuhne. Rozmelením v hexáne sa získa 6,87 g (výťažok 62 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme svetložltej pevnej látky, teploty topenia 73 až 74°C . ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,02 (2H, t, $J=7$ Hz),

3,29-3,26 (2H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,17-7,33 (3H, m), 8,29-8,38 (2H, m) APCI MS (m/e) 248 ($M^+ + 1$).

Postupom podľa prípravy 181 sa pripravujú zlúčeniny podľa príprav 182 až 190, ale zlúčenina podľa prípravy 170 sa nahradí zodpovedajúcim N-metoxý-N-metylamidom alebo esterom. V prípadoch príprav 185 a 191 sa použije ďalší ekvivalent 2-fluór-3-lítiopyridínu pripraveného in situ. Produkty sa čistia priamym rozmelením a/alebo rýchlou chromatografiou. Hmotnostné spektrá sa stanovujú APCI metódou.

Príprava 182

1-(2-fluórpyridín-3-yl)-3-fenylpropan-1-on

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,05 (2H, t, $J=7$ Hz), 3,32-3,64 (2H, m), 7,17-7,33 (6H, m), 8,29-8,38 (2H, m).

Príprava 183

1-(2-fluórpyridín-3-yl)-2-metyl-3-fenylpropan-1-on

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,18 (3H, d, $J=7$ Hz), 2,88 (2H, ABX charakteristický rys, $J_{AB}=14$ 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), MS (m/e) 244 ($M^+ + 1$).

Príprava 184

1-(2-fluórpyridín-3-yl)-3-fenylbutan-1-on

Teplota topenia 51 až 53°C. Analýza pre $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{FNO}$ vypočítané: C 74,06, H 6,00, N 5,76, zistené: C 73,82, H 5,83, N 5,90.

Príprava 185

1-(2-fluórpyridín-3-yl)-3-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-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)).

Príprava 186

1-(2-fluórpyridín-3-yl)-2-fenyletanón

^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).

Príprava 187

1-(2-fluórpyridín-3-yl)-2-fenoxyetanón

Teplota topenia 82 až 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).

Príprava 188

2-(2-chlórfenoxy)-1-(2-fluórpyridín-3-yl)-etanón

Teplota topenia 84 až 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).

Príprava 189

1-(2-fluórpyridín-3-yl)-3-fenylpropenón

Teplota topenia 83 až 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).

Príprava 190

Benzofurán-3-yl-(2-fluóropyridín-3-yl)-metanón

Teplota topenia 110 až 111°C. Analýza pre $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{FNO}_2$ vypočítané: C 69,71, H 3,34, N 5,81, zistené: C 69,84, H 3,36, N 6,12.

Príprava 191

(2-fluóropyridín-3-yl)-(1H-indol-3-yl)-metanón

Teplota topenia 195 až 198°C. Analýza pre $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_2$ vypočítané: C 70,00, H 3,78, N 11,66, zistené: C 69,69, H 3,60, N 11,59.

Príprava 192

1-(2-fluóropyridín-3-yl)-etanón

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

Príprava 193

1-(2-fluóropyridín-3-yl)-2-(metylfenylamino)-etanón

^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

Príprava 194

1-[2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridinyl]-etanón

^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

Príprava 195

1-[2-(3-pyridinyloxy)-3-pyridinyl]-etanón

^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

Príprava 196

2-fluór-a-fenyl-3-pyridínmetanol

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

Príprava 197

(2-fluór-3-pyridinyl)fenyl-metanón

^1H NMR (CDCl_3) δ 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).

Príprava 198

4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzonitril

K miešanej suspenzii bezvodého chloridu ceritého (3,8 g, 16 mmol) v 20 ml bezvodého tetrahydrofuránu sa pri teplote

0°C pomaly pridáva po kvapkách 3,0 M roztok metylmagnézium-chloridu v tetrahydrofuráne (10 ml, 31 mmol). Zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 30 minút a potom sa pomaly po kvapkách pridáva roztok metyl-4-kyánbenzoátu (2,0 g, 12,4 mmol) v 20 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša ďalších 30 minút pri 0°C a potom sa pomaly po kvapkách pridá 2,0 M kyselina octová (~10 ml). Zmes sa naleje do 200 ml vody a extrahuje sa etyl-acetátom (2 x 200 ml). Organické extrakty sa spoja, premyjú sa roztokom hydrogenuhlčitanu sodného (1 x 40 ml), vodou (2 x 40 ml), roztokom chloridu sodného (1 x 40 ml), vysušia sa (MgSO_4) a zahustia sa pri zníženom tlaku na olej. Tento olej sa absorbuje do silikagélu (10 g) a premyje sa zmesou etyl-acetátu a hexánu (1:2, 1500 ml). Zahustením premývacích kvapalín pri zníženom tlaku sa získa 1,75 g (88 %) 4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzonitrilu vo forme číreho oleja. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,60 (m, 4H), 1,58 (m, 6H), GC-MS (m/e, %): 161 (M^+ , 2), 146 (100).

Příprava 199

2-fluór-5-hydroxybenzonitril

K roztoku 2-fluór-5-metoxýbenzonitrilu (4,0 g, 26,5 mmol) v CH_2Cl_2 (100 ml) sa pri teplote 0°C po kvapkách pridáva 1,0 M BBr_3 (29 ml, 29 mmol), ohreje sa na teplotu miestnosti a mieša sa cez noc. Zmes sa naleje do 300 ml ľadovej vody a mieša sa počas 10 minút. Potom sa naleje do 100 ml metylénchloridu a vrstvy sa rozdelia. Zmes sa premyje vodou, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku pevnej látky (2,8 g). Molekulová hmotnosť 137,12, MS (m/e) 137 (M^+).

Postupom podľa prípravy 199 sa pripraví zlúčenina podľa prípravy 200, ale 2-fluór-5-metoxýbenzonitril sa nahradí zodpovedajúcim éterom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príprava 200

3-hydroxy-N,N-dimetylbenzamid

Molekulová hmotnosť 165,21, MS (m/e), %) 165 (M^+ , 30), 121 (100).

Príprava 201

2-fluór-5-metoxibenzonitril

Roztok 2-chlór-1-fluór-4-metoxybenzénu (10,4 g, 65,0 mmol), CuCN (6,4 g, 71,0 mmol) a N-metylpyrolidinónu (100 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 18 hodín. Pridá sa ďalších 2,3 g CuCN a zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 40 hodín. Zmes sa naleje do 300 ml ľadovej vody a mieša sa počas 10 minút. Potom sa naleje do 100 ml metylénchloridu a vrstvy sa rozdelia. Zmes sa premyje vodou, vysuší sa nad $MgSO_4$, prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku pevnej látky (2,8 g). Molekulová hmotnosť 137,12, MS (m/e) 137 (M^+).

Príprava 202

1,4-dioxa-spiro[4,5]dekan-8-karbonitril

K roztoku 1,4-dioxa-spiro[4,5]dekan-8-onu (2,0 g, 12,8 mmol) a tozylmetylizokyanátu (5,0 g, 25,6 mmol) v dimetylformamide (25 ml) sa pri teplote $0^\circ C$ pridá 1,0 M tBuOK v terc.-butanole (25,6 ml) a mieša sa pri teplote $0^\circ C$ počas 1 hodiny a pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku pevnej látky, ktorá sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 30 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa pevná

látka (1,45 g). Molekulová hmotnosť 167,209, MS (m/e) 168 ($M^+ + 1$).

Príprava 203

C-(4,5-dichlórtiofen-2-yl)-metylamín

K miešanej suspenzii 2-(4,5-dichlórtiofen-2-ylmetyl)izoindol-1,3-dionu (0,770 g, 2,47 mmol) v metanole (30 ml) a tetrahydrofuránu (10 ml) sa pri teplote miestnosti pridá hydrazínhydrát (0,395 g, 12,3 mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti cez noc. Vytvorí sa zrazenina a zmes sa zahustí na asi 15 ml a prefiltruje sa. Filtrát sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 5 % metanolu v metylénchloride ako elučného činidla, čím sa získa olej (0,341 g). Molekulová hmotnosť 182,08, MS (m/e) 183 ($M^+ + 1$).

Príprava 204

2-(4,5-dichlórtiofen-2-ylmetyl)-izoindol-1,3-dion

K miešanému roztoku (4,5-dichlórtiofen-2-yl)-metanolu (0,660 g, 3,60 mmol), ftalimidu (0,636 g, 4,32 mmol) a trifenylfosfénu (1,1 g, 4,32 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pri teplote miestnosti pridá dietylazodikarboxylát (0,395 g, 12,3 mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, z ktorého trifenylfosfín vykryštalizuje pri použití zmesi dietyléteru a hexánu. Matečný lúh sa zahustí, čím sa získa pevná látka, ktorá sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 30 % etylacetátu v hexáne ako elučného

čínidla, čím sa získa žltá pevná látka. Táto látka sa rozmelní v hexáne, čím sa získa biela pevná látka (0,772 g). Molekulová hmotnosť 312,18, MS (m/e) 313 ($M^+ + 1$).

Príprava 205

(4,5-dichlórtiofen-2-yl)-metanol

Roztok 4,5-dichlórtiofén-2-karboxylovej kyseliny (0,500 g, 2,53 mmol) a tionylchloridu (1,0 ml) v metylénchloride (10 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Zmes sa zahustí, čím sa odstráni rozpúšťadlo a zriedi sa 15 ml dioxánu a pridá sa borohydrid sodný (0,143 g, 3,8 mmol) a zahrieva sa k varu pod spätným chladičom počas 3 hodín. Zmes sa ochladí na teplotu 0°C a po kvapkách sa pridajú 3 ml vody. Zmes sa naleje do 100 ml vody. Extrahuje sa dietyléterom, premyje sa 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad $MgSO_4$, prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 30 % etylacetátu v hexáne ako elučného čínidla, čím sa získa olej (0,671 g). Molekulová hmotnosť 183,06, MS (m/e) 184 ($M^+ + 1$).

Príprava 206

4,5-dichlórtiofén-2-karboxylová kyselina

Roztokom hydroxidu sodného (19,2 g, 48,0 mmol) vo vode (30 ml) a ľadu (120 g) sa pri teplote -10°C prebubláva plyn Cl_2 , až sa získa 14,4 g. Roztok sa ohreje na 50°C a po kvapkách sa pridáva 1-(4,5-dichlórtiofen-2-yl)-etanón (8,5 g, 40,0 mmol) v dioxáne (40 ml), čím teplota vystúpi na 80 až 90°C. Táto teplota sa udržiava počas 30 minút. Zmes sa naleje do 500 ml vody. Extrahuje sa dietyléterom a vodná fáza sa spracuje pomocou $NaHSO_3$, potom sa okyslí na pH 1 koncentrovanou HCl. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a vysuší sa, čím

sa získa biela pevná látka (5,7 g). Molekulová hmotnosť 197,04. ^1H NMR (DMSO-d^6) δ 7,731 (1H, s).

Príprava 207

1-(4,5-dichlórtiofen-2-yl)-etanón

K roztoku 1-tiofen-2-yl-etanónu (5,0 g, 40,0 mmol) v chloroformu (50 ml) sa pri teplote 20°C pridáva po častiach chlorid hlinitý (15,9 g, 119,0 mmol). Zmes sa mieša pri teplote 20°C počas 10 minút a pridáva sa po kvapkách 1 M Cl_2 v tetrachlórmétáne (120 ml). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 30 minút a zriedi sa metylénchloridom (300 ml) a premyje sa 1 N hydroxidom sodným a vodou a vysuší sa nad síranom horečnatým a zahustí sa za vzniku pevnej látky (8,5 g). Molekulová hmotnosť 195,07, MS (m/e) 196 (M^++1).

Príprava 208

2-brómmetyl-3,5-dichlórtiofén

Roztok 3,5-dichlór-2-metyltiofénu (1,3 g, 7,8 mmol), NBS (1,4 g, 7,8 mmol) a benzoylperoxidu (0,065 g) v tetrachlórmétáne (40 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 18 hodín. Zmes sa ochladí na teplotu 0°C , zriedi sa 40 ml hexánu a prefiltruje sa. Filtrát sa zahustí na olej, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití hexánu ako elučného činidla, čím sa získa olej (1,06 g). Molekulová hmotnosť 245,95, MS (m/e) 246 (M^++1).

Príprava 209

3,5-dichlór-2-metyltiofén

K roztoku 2-metyltiofénu (7,0 g, 70,0 mmol) v metylénchloride (50 ml) sa pri teplote miestnosti pridáva po kvapkách

SO₂Cl₂. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc, zriedi sa hexánom (300 ml), premyje sa 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO₄, prefiltruje sa a zahustí sa na olej, ktorý sa čistí vákuovou destiláciou za vzniku oleja. Tento olej sa ďalej čistí chromatografiou na silikagéli pri použití hexánu ako elučného činidla, čím sa získa olej (1,32 g). Molekulová hmotnosť 167,06, MS (m/e) 166 (M⁺-1).

Príprava 210

2-(3-karbamoylfenoxy)-N-(2-chlórbenzyl)-nikotínová kyselina

Roztok etylesteru 2-(3-karbamoylfenoxy)-N-(2-chlórbenzyl)-nikotínovej kyseliny (4,31 g, 16,08 mmol) v etanole (100 ml) a 1N hydroxide sodnom (40,21 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Zmes sa zahustí na 1/3 objemu, zriedi sa na 300 ml vodou, okyslí sa na pH 3 1 N kyselinou chlorovodíkovou a prefiltruje sa, čím sa izoluje biela pevná látka, ktorá sa prekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a hexánu (3,8 g). Teplota topenia 220 až 224°C. Analýza pre C₁₃H₁₀N₂O₄ vypočítané: C 60,45, H 3,91, N 10,85, zistené: C 61,70, H 3,61, N 10,69.

Príprava 211

3-metoxy-N,N-dimetylbenzamid

Roztokom 3-metoxybenzoylchloridu (5,0 g) v metylénchloride (50 ml) sa pri teplote 0°C prebubláva plynný dimetylamín počas 5 minút. Zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 30 minút, zriedi sa 300 ml metylénchloridu, premyje sa vodou, vysuší sa nad MgSO₄, prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku oleja (4,8 g). Molekulová hmotnosť 179,24, MS (m/e) 179 (M⁺).

Príprava 212

Etylester 2-[3-(2,2,2-trifluór-1-hydroxyetyl)-fenoxy]- nikotínovej kyseliny

K roztoku etylesteru 2-(3-formylfenoxy)-nikotínovej kyseliny (2,0 g, 7,4 mmol) v 0,5 M trimetyl(trifluórmetyl)silánu (18 ml) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pri teplote 0°C pridá tetrabutylamóniumfluorid (0,050 g). Zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 1 hodiny. K zmesi sa pridá 1,0 N kyselina chlorovodíková (10 ml) a mieša sa pri teplote miestnosti počas 30 minút. Zmes sa naleje do 200 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú nasýteným NaHCO₃ a vodou, vysušia sa nad síranom horečnatým a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 60 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa olej (1,97 g). Molekulová hmotnosť 341,31, MS (m/e) 341 (M⁺).

Príprava 213

2-fluór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzonitril

K miešanej suspenzii chloridu ceritého (4,7 g, 19,0 mmol) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pri teplote 0°C pridáva po kvapkách 3,0 M metylmagnéziumchlorid (6,0 ml, 19,0 mmol). Zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 45 minút a po kvapkách sa pridáva 4-acetyl-2-fluórbenzonitril (2,5 g, 15,0 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml). Zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 1 hodiny a po kvapkách sa pridáva 5 ml 2 N kyseliny octovej. Zmes sa naleje do 200 ml vody, okyslí sa 2 N kyselinou octovou na pH 2 a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom horečnatým a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 50 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa olej (1,95 g). Molekulová hmotnosť 179,21, MS (m/e) 179 (M⁺).

Príprava 214

4-acetyl-2-fluórbenzonitril

Zmes 4-bróm-2-fluórbenzonitrilu (5,0 g, 20,0 mmol), butylvinyléteru (12,5 g, 124,0 mmol), trietylamínu (4,0 g, 40,0 mmol), dppp (0,453 g, 1,1 mmol), acetátu tália (5,8 g, 22,0 mmol) a $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,224 g, 1,0 mmol) v dimetylformamide (50 ml) sa v atmosfére dusíka zahrieva na teplotu 90°C počas 3 hodín. Pridá sa ďalších 0,453 g dpp a 0,244 g $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a zmes sa zahrieva na teplotu 90°C počas 4 hodín. Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti, pridá sa 25 ml 2 N kyseliny chlorovodíkovej a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 30 hodín. Zmes sa naleje do 300 ml vody a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom horečnatým a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 30 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa olej (2,5 g). ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,63 (s, 3H), 7,73 (m, 2H), 7,81 (m, 1H).

Príprava 215

4-oxocyklohexánkarbonitril

Roztok 1,4-dioxa-spiro[4,5]dekán-8-karbonitrilu (2,0 g, 12,8 mmol) a 2 N kyseliny chlorovodíkovej (21,0 g, 42,0 mmol) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa zriedi etylacetátom, premyje sa vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 10 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa olej (0,800 g). Molekulová hmotnosť 123,15.

Príprava 216

2-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohex-1-enylmetyl]-izoindol-1,3-dion

K miešanému roztoku 2-(4-hydroxymetylcyklohex-3-enyl)-propan-2-olu (5,765 g, 34,270 mmol), ftalimidu (6,50 g, 44,208 mmol) a trifenyľfosfénu (11,60 g, 44,208 mmol) v tetrahydrofuráne (200 ml) sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridáva DIAD (9,010 g, 44,552 mmol) a broskyňovo zafarbená zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. K zmesi sa pridá 150 ml vody a extrahuje sa 2 x 100 ml etylacetátu. Potom sa zmes zahustí na žltý zvyšok. Tento zvyšok sa vyberie do di-etyléteru, zriedi sa hexánom, ochladí sa a prefiltruje sa. Surový produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 50 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa žltá gumovitá látka (5,73 g). Molekulová hmotnosť 299,373, MS (m/e) 279 ($M^+ - 18$).

Príprava 217

Etylester 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Roztok etylesteru 2-chlórníkotínovej kyseliny (5,0 g, 27,0 mmol), uhličitanu cézneho (2,96 g, 67,5 mmol) a benzo-[1,3]dioxol-5-olu (4,19 g, 29,7 mmol) v dimetylformamide (80 ml) sa zahrieva na teplotu 65°C počas 10 hodín. Zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku pevnej látky (7,0 g). Molekulová hmotnosť 287,275.

Príprava 218

2-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohex-1-enylmetyl]-izoindol-1,3-dion

K miešanému roztoku 2-(4-hydroxymetylcyklohex-3-enyl)-propan-2-olu (5,765 g, 34,270 mmol), ftalimidu (6,50 g, 44,208 mmol) a trifenyľfosfénu (11,60 g, 44,208 mmol) v tetrahydrofuráne (200 ml) sa pri teplote miestnosti po kvapkách pridáva DIAD (9,010 g, 44,552 mmol) a broskyňovo zafarbená zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. K zmesi sa pridá 150 ml vody a extrahuje sa 2 x 100 ml etylacetátu. Potom sa zahustí za vzniku žltého zvyšku. Tento zvyšok sa vyberie do dietyléteru, zriedi sa hexánom, ochladí sa a prefiltruje sa. Surový produkt sa čistí rýchlou chromatografiou na silikagéli pri použití 50 % etylacetátu v hexáne ako elučného činidla, čím sa získa žltá gumovitá látka (5,73 g). Molekulová hmotnosť 299,373, MS (m/e) 279 ($M^+ - 18$).

Príprava 219

2-(4-aminometylcyklohex-3-enyl)-propán-2-ol

Pripraví sa roztok 0,3 M metanolickeho hydrazínhydrátu pridaním hydrazínhydrátu (1,39 g) do 204 ml metanolu. Tento roztok sa pridá k 2-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohex-1-enylmetyl]-izoindol-1,3-dionu (5,73 g, 19,140 mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti cez noc. Pridá sa 5% kyselina chlorovodíková a počas dvoch hodín sa vytvorí zrazenina, ktorá sa prefiltruje cez Celit a premyje sa vodou. Filtrát sa naleje do vody a extrahuje sa dietyléterom. Vodná vrstva sa zalkalizuje na pH 9 hydroxidom sodným a extrahuje sa dietyléterom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý stáťm stuhne (0,188 g). Teplota topenia 95 až 97°C, molekulová hmotnosť 169,269.

Analogicky podľa prípravy 23 sa pripraví zlučieniny podľa príprav 220 až 228, ale náhradou uvedeného fenolu.

Príprava 220

Etylester 2-(3-oxo-indan-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Pripraví sa pri použití 6-hydroxyindan-1-onu (Phialas et al. J. Chem. Soc. Perkin trans. 1, 4, 1984, 687 až 695). MS (m/e) 297 (M^+).

Príprava 221

Etylester 2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Pripraví sa pri použití 2-metyl-5-benzotiazololu. MS (m/e) 314 (M^+).

Príprava 222

Etylester 2-(2-metylbenzotiazol-6-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Pripraví sa pri použití 2-metyl-6-benzotiazololu (Tardieu et al. Helv. Chim. Acta, 75, 4, 1992, 1185 až 1197). MS (m/e) 314 (M^+).

Príprava 223

Etylester 2-(benzotiazol-6-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Pripraví sa pri použití benzotiazol-6-olu (Eltsov et al. Gen. Chem. USSR 51, 1981, 1822 až 1831). MS (m/e) 301 (M^++1 , 100).

Príprava 224

Etylester 2-(benzooxazol-6-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Pripraví sa pri použití benzoxazol-6-olu (Cole et al., Aust. J. Chem. 39, 2, 1986, 295 až 301). MS (m/e) 284 (M^+).

Príprava 225

Etylester 2-(3-acetyl-4-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Pripraví sa pri použití 3-acetyl-4-chlórfenolu. MS (m/e) 319 (M^+).

Príprava 226

Etylester 2-(3-acetyl-5-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny

Pripraví sa pri použití 1-(3-chlór-5-hydroxyfenyl)-etanónu. MS (m/e) 319 (M^+).

Príprava 227

Etylester 2-(3-metylbenzo-(d)izoxazol-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Pripraví sa z 5-hydroxy-3-metylbenzo(d)izoxazolu. MS (m/e) 299 ($M^+ + 1$, 100).

Príprava 228

Etylester 2-(3-metylbenzo(d)izoxazol-7-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Pripraví sa z 7-hydroxy-3-metylbenzo(d)izoxazolu. MS (m/e) 298 (M^+).

Príprava 229

Etylester 2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)nikotínovej kyseliny

Prípraví sa z 2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-olu (Biosci. Biotech. Biochem., 56(4), 1992, 630 až 635). MS (m/e) 302 ($M^+ + 1$).

Príprava 230

3-acetyl-4-chlórfenol

Zmes 3-acetyl-4-chlóranizolu (6,3 g, 0,03 mol) (Atkinson et al., J. Med. Chem., 26, 10, 1983, 1353 až 1360) a pyridín-hydrochloridu (19,4 g, 0,17 mol) sa zahrieva na teplotu 220°C počas 2 hodín. Zmes sa naleje do vody (200 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 200 ml). Organické extrakty sa spoja, premyjú sa vodou (40 ml), roztokom chloridu sodného (40 ml), vysušia sa ($MgSO_4$) a zahustia sa za vzniku oleja. Chromatografiou na silikagéli elúciou zmesou etylacetátu a hexánov (1:1) sa získa 5,1 g oleja. MS (m/e) 172/170 (M^+ , 100).

Príprava 231

7-hydroxy-3-metyl-benz(d)izoxazol

Zmes 7-metoxi-3-metyl-benz(d)izoxazolu (2,9 g, 0,017 mmol) (Borsche et al., Justus Liebigs Ann. Chem. 570, 1950, 155, 163) v ľadovej kyseline octovej (15 ml) a 48% kyseliny bromovodíkovej (15 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 6 hodín. Zmes sa zahustí za vzniku 4,0 g pevnej látky. MS (m/e) 227/229 ($M^+ + HBr$), 149 (M^+).

Príprava 232

1-(3-chlór-5-hydroxyfenyl)-etanón

Zmes 1-(3-chlór-5-metoxyfenyl)-etanónu (14,3 g, 0,08 mol) a pyridínhydrochloridu (44,8 g, 0,39 mol) sa zahrieva na teplotu 220°C počas 2 hodín. Zmes sa naleje do vody (200 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 200ml). Organické extrakty sa spoja, premyjú sa vodou (40 ml), roztokom chloridu sodného (40 ml) a zahustia sa za vzniku oleja. Rýchlou chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou etylacetátu a hexánov (1:1) sa získa 6,6 g pevnej látky. MS (m/e) 170/172 (M^+).

Príprava 233

1-(3-chlór-5-metoxyfenyl)-etanón

Zmes 3-chlór-5-metoxyfenylesteru trifluórmétánsulfónovej kyseliny (26,5 g, 0,091 mol), butylvinyléteru (59 ml, 0,46 mol), 1,3-bis(difenyl-fosfinopropánu) (1,1 g, 0,003 mol), paládiumacetátu (0,51 g, 0,002 mol) a trietylamínu (28 ml, 0,20 mol) v dimetylformamide (90 ml) sa zahrieva na teplotu 80°C počas 4 hodín. Zmes sa naleje do vody (400 ml) a extrahuje sa dietyléterom (2 x 400 ml). Organické extrakty sa spoja, premyjú sa 1 N kyselinou chlorovodíkovou (80 ml), 1 N hydroxidom sodným (80 ml), vodou (80 ml), roztokom chloridu sodného (80 ml), vysušia sa ($MgSO_4$) a zahustia sa za vzniku oleja. Rýchlou chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou etylacetátu a hexánov (1:9) sa získa 14,3 g pevnej látky. MS (m/e) 184/186 (M^+).

Príprava 234

3-chlór-5-metoxyfenylester trifluórmétánsulfónovej kyseliny

K miešanému roztoku 3-chlór-5-metoxyfenolu (15 g, 0,09 mol), trietylaminu (31 ml, 0,23 mol) a 4-dimetylamínopyridínu (1,1 g, 0,009 mol) v metylénchloride (200 ml) sa pri teplote -78°C pridáva po kvapkách anhydrid kyseliny trifluórmétánsulfónovej (20 ml, 0,118 mol). Zmes sa nechá pomaly ohriať na teplotu miestnosti počas 2 hodín, potom sa zriedi metylénchloridom (400 ml) a premyje sa vodou (100 ml), vysuší sa (MgSO_4) a zahustí sa za vzniku oleja. Rýchlou chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou etylacetátu a hexánov (1:9) sa získa 26,6 g oleja. MS (m/e) 290 (M^+).

Príprava 235

5-hydroxy-3-metyl-benzo(d)izoxazol

Zmes 5-metoxy-3-metyl-benzo(d)izoxazolu (4,9 g, 0,03 mol) v 48% kyseline bromovodíkovej (20 ml) a kyseline octovej (20 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Zmes sa zahustí za vzniku 6,2 g pevnej látky. MS (m/e) 149 (M^+).

Príprava 236

5-metoxy-3-metyl-benzo(d)izoxazol

Zmes 1-(2-hydroxy-5-metoxyfenyl)-etanón-O-acetyloxímu (15,3 g, 0,069 mol) v pyridíne (50 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Zmes sa naleje do vody (800 ml), okyslí sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1, potom sa extrahuje etylacetátom (2 x 800 ml). Organické extrakty sa spoja, premyjú sa 1 N kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), 1 N hydroxidom sodným (100 ml), vodou (100 ml), roztokom chloridu sodného (100 ml), vysušia sa (MgSO_4) a zahustia sa za vzniku oleja. Rýchlou chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou etylacetátu a hexánov (1:2) sa získa 5,9 g pevnej látky. MS (m/e) 163 (M^+).

Príprava 237

1-(2-hydroxy-5-metoxifyfenyl)-etanón-O-acetyloxím

Zmes 1-(2-hydroxy-5-metoxifyfenyl)-etanónoxímu (13,7 g, 0,076 mol) a acetanhydridu (50 ml) sa zahrieva na teplotu 50°C počas 10 minút. Zmes sa ochladí na teplotu 0°C, prefiltruje sa a filtrát sa premyje vodou (50 ml) a vysuší sa, čím sa získa 15,5 g pevnej látky. MS (m/e) 224 ($M^+ + 1$), 164 (100).

Príprava 238

1-(2-hydroxy-5-metoxifyfenyl)-etanónoxím

Zmes 2-hydroxy-5-metoxyacetofenónu (15,0 g, 0,09 mol), hydroxidu draselného (23,6 g, 0,36 mol) a hydroxylamínhydrochloridu (9,4 g, 0,14 mol) vo vode (300 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Zmes sa naleje na ľad a okyslí sa 1 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 1. Vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a vysuší sa, čím sa získa 13,7 g pevnej látky. MS (m/e) 182 ($M^+ + 1$, 100).

Analogicky podľa prípravy 45 sa pripravujú zlúčeniny podľa príprav 238 až 247.

Príprava 239

2-(3-oxo-indan-5-yloxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 240

2-(2-metyl-benzotiazol-5-yloxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 241

2-(2-metyl-benzotiazol-6-yloxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 242 .

2-(benzotiazol-6-yloxy)-nikotínová kyselina

MS (m/e) 273 ($M^+ + 1$).

Príprava 243

2-(benzooxazol-6-yloxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 244

2-(3-acetyl-4-chlórfenoxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 245

2-(3-acetyl-5-chlórfenoxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 246

2-(3-metylbenzo(d)izoxazol-5-yloxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 247

2-(3-metylbenzo(d)izoxazol-7-yloxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 248 .

2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-nikotínová kyselina

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

Príprava 249

(S)-(-)-1-(4-aminometylfenyl)-etanol

K miešanému roztoku (S)-(-)-4-(1-hydroxyetyl)-benzonitrilu (2,2 g, 0,015 mol) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pri teplote 0°C pridáva po kvapkách 1,0 M roztok lítiumalumíniumhydridu v tetrahydrofuráne (45 ml, 0,045 mol). Zmes sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 30 minút, potom sa ochladí na teplotu 0°C a po kvapkách sa pridáva metanol (5 ml). Zmes sa zriedi chloroformom (300 ml) a premyje sa vodou (40 ml). Vzniknutá suspenzia sa prefiltruje cez Celit a organický extrakt filtrátu sa oddelí, vysuší sa ($MgSO_4$) a zahustí sa za vzniku 2,0 g pevnej látky. a_D ($CDCl_3$) -40,3°.

Príprava 250

(S)-(-)-4-(1-hydroxyetyl)-benzonitril

K miešanému roztoku 4-acetylbenzonitrilu (3,0 g, 0,021 mol) a roztoku 1,0 M (R)-2-metyl-CBS-oxazaborolidínu v toluéne

(1,0 ml, 0,001 mol) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa pri teplote miestnosti pridáva po kvapkách počas 30 minút 2,0 M komplex boránu a dimetylsulfidu v tetrahydrofuráne (9,0 ml, 0,017 mol). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 1 hodiny, ochladí sa na 0°C, potom sa po kvapkách pridáva metanol (10 ml). Objem sa zníži na polovinu, zriedi sa dietyléterom (300 ml) a premyje sa tlmivým roztokom pH 4 (40 ml), vodou (40 ml), roztokom chloridu sodného (40 ml), vysuší sa (MgSO_4) a potom sa zahustí za vzniku oleja. Rýchlou chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou etylacetátu a hexánu (2:3) sa získa 2,2 g číreho oleja. a_D (CDCl_3) $-40,0^\circ$.

Príprava 251

(R)-(+)-1-(4-aminometylfenyl)-etanol

Prípraví sa analogickým spôsobom ako v príprave 247, pričom sa vychádza z (R)-(+)-4-(1-hydroxyetyl)-benzonitrilu, ktorý sa získa z 4-acetylbenzonitrilu pri použití 1,0 M (S)-2-metyl-CBS-oxazaborolidínu v toluéne analogicky podľa prípravy 248.

Príprava 252

Trans-2-(aminometylcyklohexyl)-propan-2-ol

Zmes benzylesteru trans-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexylmetyl)-karbámovej kyseliny (8,3 g, 0,027 mol) a Pearlmanovho katalyzátoru (400 mg) v etylacetáte (100 ml) a metanole (25 ml) sa trepe v Parrovom prístroji za tlaku vodíka 275,8 kPa pri teplote miestnosti počas 1 hodiny. Zmes sa prefiltruje cez Celit a filtrát sa zahustí za vzniku 5,1 g bielej pevnej látky. MS (m/e) 171 (M^+ , 100).

Príprava 253

Benzylester trans-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexyl-metyl)-karbámovej kyseliny

Mechanicky miešaná suspenzia bezvodého chloridu ceritého (29,8 g, 0,12 mol) v tetrahydrofuráne sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 10 minút, ochladí sa na 0°C a po kvapkách sa pridáva roztok etylesteru trans-4-(benzyloxykarbonylamino-metyl)cyklohexánkarboxylovej kyseliny (35,8 g, 0,11 mol) v tetrahydrofuráne (200 ml) a potom po kvapkách roztok 3,0 M metylmagnéziumchloridu (121 ml, 0,363 mol) v tetrahydrofuráne. Zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 1 hodiny, potom sa pridáva po kvapkách 2 N kyselina octová. Objem zmesi sa zníži na polovinu, naleje sa do vody (800 ml) a okyslí sa 2 N kyselinou octovou na pH 3 a potom sa extrahuje etylacetátom (2 x 800 ml). Organické extrakty sa spoja, premyjú sa hydrogenuhlíčanom sodným (100 ml), vodou (100 ml), roztokom chloridu sodného (100 ml), vysušia sa (MgSO_4) a zahustia sa za vzniku oleja. Rýchlou chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou etylacetátu a hexánov (2:3) sa získa 8,34 g pevnej látky. MS (m/e) 323 ($M^+ + \text{NH}_3$, 100).

Príprava 254

Etylester trans-4-(benzyloxykarbonylamino-metyl)-cyklohexánkarboxylovej kyseliny

K miešanému roztoku etylesteru trans-4-aminometylcyklohexánkarboxylovej kyseliny (23,8 g, 0,11 mol) a trietylaminu (34 ml, 0,24 mol) v dioxáne (100 ml) sa pri teplote miestnosti pridá N-(benzyloxykarbonyloxy)sukcínimid (26,7 g, 0,11 mol). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín, naleje sa do vody (800 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 800 ml). Organické extrakty sa spoja, premyjú sa 0,5 N hydroxidom sodným (100 ml), 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), vodou

(100 ml), roztokom chloridu sodného (100 ml), vysušia sa (MgSO_4) a zahustia sa za vzniku 36,0 g pevnej látky. MS (m/e) 337 ($\text{M}^+ + \text{NH}_3$, 100).

Príprava 255

(R)-(-)-trans-1-(4-aminometylcyklohexyl)-etanol

Zmes benzylesteru (R)-(-)-(trans-4-(1-hydroxyetyl)-cyklohexylmetyl)karbámovej kyseliny (870 mg, 2,98 mmol) a Pearlmanovho katalyzátoru (100 mg) v etylacetáte (100 ml) a metanole (25 ml) sa trepe v Parrovom prístroji za tlaku 275,8 kPa vodíku pri teplote miestnosti počas 1 hodiny. Zmes sa prefiltruje cez Celit a filtrát sa zahustí za vzniku 484 mg oleja. a_D (CDCl_3) $-1,6^\circ$.

Príprava 256

Benzylester (R)-(-)-(trans-4-(1-hydroxyetyl)-cyklohexylmetyl)karbámovej kyseliny

K miešanému roztoku benzylesteru (trans-4-acetylcyklohexylmetyl)karbámovej kyseliny (1,0 g, 3,46 mmol) a (S)-2-metyl-CBS-oxazaborolidínmonohydrátu (102 mg, 0,34 mmol) v tetrahydrofuráne (15 ml) sa pri teplote 0°C pridáva po kvapkách 2,0 M roztok komplexu borán-dimetylsulfid (1,4 ml, 2,77 mmol) v tetrahydrofuráne počas 20 minút. Zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 30 minút a potom sa pridá metanol (10 ml). Objem zmesi sa zníži na polovinu, naleje sa do vody (200 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 200 ml). Organické extrakty sa spoja, premyjú sa pH 4 tlmivým roztokom (40 ml), vodou (40 ml), roztokom chloridu sodného (40 ml), vysušia sa (MgSO_4) a zahustia sa za vzniku oleja. Rýchlou chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou etylacetátu a hexánov (1:1) sa získa 870 mg pevnej látky. a_D (CDCl_3) $-0,8^\circ$.

Príprava 257

Benzylester (trans-4-acetyl-cyklohexylmetyl)-karbámovej kyseliny

K miešanému roztoku benzylesteru (trans-4-(metoxymetyl-karbamoyl)-cyklohexylmetyl)-karbámovej kyseliny (5,8 g, 0,017 mol) v tetrahydrofuráne (100 ml) sa pri teplote 0°C pridáva po kvapkách roztok 3,0 M metylmagnéziumchloridu v tetrahydrofuráne (13 ml, 0,038 mol). Zmes sa mieša pri teplote 0°C počas 1 hodiny a potom sa po kvapkách pridáva 2 N kyselina octová. Zmes sa naleje do vody (300 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 300 ml). Organické extrakty sa spoja, premyjú sa 0,5 N kyselinou chlorovodíkovou (80 ml), vodou (80 ml), roztokom chloridu sodného (80 ml), vysušia sa (MgSO_4) a zahustia sa za vzniku oleja. Rýchlou chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou etylacetátu a hexánov (2:3) sa získa 2,0 g pevnej látky. MS (m/e) 307 ($\text{M}^+ + \text{NH}_3$, 100).

Príprava 258

Benzylester (trans-4-(metoxymetylkarbamoyl)-cyklohexylmetyl)-karbámovej kyseliny

K miešanému roztoku trans-4-(benzyloxykarbonylaminometyl)-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (16,7 g, 0,057 mol), N,O-dimetylhydroxylamínhydrochloridu (6,2 g, 0,063 mol), trietylaminu (9 ml, 0,063 mol) a 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (8,5 g, 0,063 mol) v dimetylformamide (200 ml) sa pri teplote miestnosti pridá 1-(3-dimetyl-amino)-propyl)-3-etylkarbodiimidhydrochlorid (13,1 g, 0,068 mol). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 72 hodín, naleje sa do vody (800 ml) a extrahuje sa etylacetátom (2 x 800 ml). Organické extrakty sa spoja, premyjú sa 1 N hydroxidom sodným (80 ml), 1 N kyselinou chlorovodíkovou (80 ml), vodou (80 ml), roztokom chloridu sodného (80 ml), vysušia sa (MgSO_4) a zahustia sa za vzniku oleja.

Rýchlou chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou etylacetátu a hexánov (3:2) sa získa 5,8 g oleje. MS (m/e) 352 ($M^+ + NH_3$, 100).

Príprava 259

Trans-4-(benzyloxykarbonylamino-metyl)-cyklohexánkarboxylová kyselina

K miešanému roztoku trans-4-(aminometyl)-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (10,0 g, 0,063 mol) a uhličitanu draselného (30,5 g, 0,22 mol) v dioxáne (200 ml) a vody (200 ml) sa pri teplote miestnosti pridá benzylchlórformiát (11 ml, 0,08 mol). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 18 hodín, naleje sa do vody (800 ml) a premyje sa dietyléterom (800 ml). Vodný extrakt sa okyslí a vzniknutá zrazenina sa odfiltruje a vysuší sa, čím sa získa 16,7 g bielej pevnej látky. MS (m/e) 309 ($M^+ + NH_3$, 100).

Hmotnostné spektrá boli stanovené pomocou GC-MS, AMPI, APCI alebo termosprejovou metódou. ^1H NMR sa merí na 400 MHz zariadení.

Príklad 1

2-(4-fluórfenoxy)-N-tiofén-2-ylmetyl-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(4-fluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,29 mmol) a NMM (0,137 g, 1,35 mmol) v bezvodom metylénchloride (15 ml) sa pri teplote $-10^\circ C$ pridá izobutylchlórformiát (0,164 g, 1,35 mmol). Po 30 minútach sa pri teplote $-10^\circ C$ pridá 2-aminometyltiofén (0,152 g, 1,35 mmol) a zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti cez noc. Zmes sa naleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N hydroxidom sodným a vodou, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku číreho oleja,

ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 30 % etylacetátu v hexáne, čím sa získa pevná látka. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získajú biele kryštály (0,326 g). Teplota topenia 89 až 91°C, MS (m/e) 329 ($M^+ + 1$).

Postupom podľa príkladu 1 sa pripraví zlučenie podľa príkladov 2 až 9, ale 2-aminometyltiofén sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 2

2-(4-fluórfenoxy)-N-furan-2-ylmetyl-nikotínamid

Teplota topenia 71 až 73°C. Analýza pre $C_{17}H_{13}N_2O_3F$ vypočítané: C 65,38, H 4,20, N 6,97, zistené: C 65,53, H 4,34, N 9,31.

Príklad 3

(R)-(-)-2-(4-fluórfenoxy)-N-[1-(4-metoxifynyl)-etyl]-nikotínamid

Teplota topenia 101 až 103°C. Analýza pre $C_{21}H_{19}N_2O_3F$ vypočítané: C 68,84, H 5,23, N 7,65, zistené: C 68,46, H 5,20, N 7,62.

Príklad 4

(S)-(+)-2-(4-fluórfenoxy)-N-[1-(4-metoxifynyl)-etyl]-nikotínamid

Teplota topenia 97 až 99°C. Analýza pre $C_{21}H_{19}N_2O_3F$ vypočítané: C 68,84, H 5,23, N 7,65, zistené: C 68,84, H 5,17, N 7,71.

$a_D = +54,2^\circ$ (c = 0,2, chloroform).

Príklad 5

N-(2-chlór-6-fluórbenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 115 až 118°C. Analýza pre $C_{19}H_{13}N_2O_2F_2Cl$
vypočítané: C 60,89, H 3,50, N 7,47, zistené: C 60,63,
H 3,45, N 7,38.

Príklad 6

(S)-(-)-2-(4-fluórfenoxy)-N-(1-tiofen-2-yletyl)-nikotínamid

Teplota topenia 59 až 61°C. Analýza pre $C_{18}H_{15}N_2SO_2F$ vypo-
čítané: C 63,14, H 4,42, N 8,18, zistené: C 63,21, H 4,34,
N 8,16.

$a_D = -26,5^\circ$ (c = 0,3, chloroform).

Príklad 7

(R)-(+)-2-(4-fluórfenoxy)-N-(1-tiofen-2-yletyl)-nikotínamid

Teplota topenia 60 až 62°C. Analýza pre $C_{18}H_{15}N_2SO_2F$ vypo-
čítané: C 63,14, H 4,42, N 8,18, zistené: C 62,75, H 4,27,
N 8,06.

$a_D = -26,2^\circ$ (c = 0,4, chloroform).

Príklad 8

N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 87 až 89°C. Analýza pre $C_{18}H_{14}N_2SO_2ClF$ vypo-
čítané: C 57,37, H 3,74, N 7,43, zistené: C 57,51, H 3,68,
N 7,48.

Príklad 9

N-(2-chlórbenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 118 až 120°C. Analýza pre $C_{19}H_{14}N_2O_2ClF$ vypočítané: C 63,96, H 3,95, N 7,85, zistené: C 63,54, H 3,96, N 7,72.

Príklad 10

N-(2-chlórbenzyl)-2-(2,4-difluórfenoxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(2,4-difluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,19 mmol) a NMM (0,133 g, 1,31 mmol) v bezvodom metylénchloride (15 ml) sa pri teplote -10°C pridá izobutylchlórformiát (0,202 g, 1,31 mmol). Po 20 minútach pri teplote -10°C sa pridá 2-chlórbenzylamín (0,202 g, 1,43 mmol) a zmes sa nechá ohriať cez noc na teplotu miestnosti. Zmes sa naleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku číreho oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 30 % etylacetátu v hexáne sa získa pevná látka. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa pevná látka (0,295 g). Teplota topenia 122 až 124°C. Analýza pre $C_{19}H_{13}N_2O_2F_2Cl$ vypočítané: C 60,89, H 3,50, N 7,47, zistené: C 60,77, H 3,44, N 7,38.

Príklad 11

N-(2-chlórbenzyl)-2-(3-fluórfenoxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-fluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,29 mmol) a NMM (0,144 g, 1,41 mmol) v bezvodom metylénchloride (15 ml) sa pri teplote -10°C pridá izobutylchlórformiát (0,193 g, 1,41 mmol). Po 20 minútach pri

teplote -10°C sa pridá 2-chlórbenzylamín (0,219 g, 1,5 mmol) a zmes sa nechá ohriať cez noc na teplotu miestnosti. Zmes sa naleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku pevnej látky, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 30 % etylacetátu v hexáne sa získa pevná látka. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,328 g). Teplota topenia 115 až 117°C . Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}$ vypočítané: C 63,96, H 3,95, N 7,85, zistené: C 64,04, H 3,92, N 7,85.

Príklad 12

N-(2-chlórbenzyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,39 mmol), o-chlórbenzylamínu (0,216 g, 1,53 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,207 g, 1,53 mmol) v bezvodom dimetylformamide (15 ml) sa pridá 3-(dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,319 g, 1,67 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 200 ml etylacetátu, premyje sa 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 5 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,275 g). Teplota topenia 123 až 125°C . Analýza pre $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ vypočítané: C 63,63, H 4,15, N 12,37, zistené: C 63,19, H 3,85, N 11,67.

Postupom podľa príkladu 12 sa pripraví zlúčeniny podľa príkladov 13 až 44, ale o-chlórbenzylamín sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 13

N-(4-metylbenzyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 91 až 93°C. Analýza pre $C_{19}H_{17}N_3O_2$ vypočítané: C 71,46, H 5,37, N 13,16, zistené: C 71,51, H 5,40, N 13,26.

Príklad 14

N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 74 až 76°C. Analýza pre $C_{17}H_{14}N_3SO_2Cl$ vypočítané: C 56,75, H 3,92, N 11,68, zistené: C 56,54, H 4,06, N 11,80.

Príklad 15

N-furan-2-ylmetyl-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 84 až 86°C. Analýza pre $C_{16}H_{13}N_3O_3$ vypočítané: C 65,08, H 4,44, N 14,23, zistené: C 65,04, H 4,50, N 14,55.

Príklad 16

N-(5-chlórtiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 110 až 112°C. Analýza pre $C_{16}H_{12}N_3SO_2Cl$ vypočítané: C 55,57, H 3,50, N 12,15, zistené: C 55,23, H 3,57, N 12,45.

Príklad 17

N-[1-(5-metyltiofen-2-yl)-etyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 162 až 164°C, MS (m/e) 340 ($M^+ + 1$).

Príklad 18

N-(5-metyltiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 111 až 113°C. Analýza pre $C_{17}H_{15}N_3SO_2$ vypočítané: C 62,75, H 4,65, N 12,91, zistené: C 62,77, H 4,67, N 12,50.

Príklad 19

N-(5-metylfuran-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 65 až 67°C. Analýza pre $C_{17}H_{15}N_3O_3$ vypočítané: C 66,01, H 4,89, N 13,58, zistené: C 65,77, H 4,90, N 13,28.

Príklad 20

N-(3-metyltiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 89 až 91°C. Analýza pre $C_{17}H_{15}N_3SO_2$ vypočítané: C 62,75, H 4,65, N 12,91, zistené: C 62,71, H 4,64, N 12,80.

Príklad 21

N-(4-chlórtiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 118 až 120°C. Analýza pre $C_{18}H_{12}N_3SO_2Cl$ vypočítané: C 55,57, H 3,50, N 12,15, zistené: C 55,50, H 3,89, N 11,37.

Príklad 22

N-benzo[b]tiofen-2-ylmetyl-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 93 až 95°C. Analýza pre $C_{20}H_{15}N_3SO_2$ vypočítané: C 66,47, H 4,18, N 11,63, zistené: C 66,00, H 4,19, N 11,66.

Príklad 23

N-(5-chlórfuran-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 80 až 82°C. Analýza pre $C_{16}H_{12}N_3O_3Cl$ vypočítané: C 58,28, H 3,67, N 12,74, zistené: C 58,52, H 3,73, N 12,80.

Príklad 24

2-(pyridin-3-yloxy)-N-tiazol-2-ylmetyl-nikotínamid

Teplota topenia 94 až 96°C, MS (m/e) 313 ($M^+ + 1$).

Príklad 25

2-(pyridin-3-yloxy)-N-[4-(2,2,2-trifluóretoxy)-benzyl]-nikotínamid

Teplota topenia 98 až 100°C. Analýza pre $C_{20}H_{16}N_3O_3F_3$ vypočítané: C 59,55, H 4,00, N 10,42, zistené: C 59,74, H 3,92, N 10,53.

Príklad 26

N-(2-fluórbenzyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 90 až 92°C. Analýza pre $C_{18}H_{14}N_3O_2F$ vypočítané: C 66,87, H 4,36, N 13,00, zistené: C 67,08, H 4,23, N 13,07.

Príklad 27

N-(4-difluórmetyloxybenzyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 91 až 93°C. Analýza pre $C_{19}H_{15}N_3O_3F_2$ vypočítané: C 61,46, H 4,07, N 11,32, zistené: C 61,47, H 3,84, N 11,24.

Príklad 28

N-(4-fluórbenzyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 129 až 131°C. Analýza pre $C_{18}H_{14}N_3O_2F$ vypočítané: C 66,87, H 4,36, N 13,00, zistené: C 66,63, H 4,42, N 13,04.

Príklad 29

N-(4-metyloxybenzyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota 62 až 64°C. Analýza pre $C_{19}H_{17}N_3O_3$ vypočítané: C 68,05, H 5,11, N 12,53, zistené: C 68,20, H 4,96, N 12,58.

Príklad 30

2-(pyridin-3-yloxy)-N-(5-trifluórmetyltiofen-2-ylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 122 až 124°C. Analýza pre $C_{17}H_{12}N_3O_2SF_3$ vypočítané: C 53,82, H 3,19, N 11,08, zistené: C 54,44, H 3,22, N 11,10.

Príklad 31

N-(2-chlórbenzyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 174 až 176°C. Analýza pre $C_{18}H_{14}N_3O_2Cl.HCl$ vypočítané: C 57,46, H 4,02, N 11,17, zistené: C 57,16, H 4,11, N 11,09.

Príklad 32

N-(5-fluórtiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 99 až 101°C. Analýza pre $C_{16}H_{12}N_3O_2SF$ vypočítané: C 58,35, H 3,67, N 12,76, zistené: C 58,35, H 3,55, N 12,71.

Príklad 33

N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 109 až 111°C. Analýza pre $C_{20}H_{16}N_4O_3$ vypočítané: C 66,66, H 4,47, N 15,55, zistené: C 65,92, H 4,56, N 14,84.

Príklad 34

N-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxybenzyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 42 až 44°C. Analýza pre $C_{26}H_{31}N_3O_3$ vypočítané: C 72,03, H 7,21, N 9,69, zistené: C 71,19, H 7,22, N 9,79.

Príklad 35

N-[5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 110 až 112°C. Analýza pre $C_{19}H_{19}N_3SO_3$ vypočítané: C 61,77, H 5,18, N 11,37, zistené: C 61,63, H 5,40, N 10,60.

Príklad 36

N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(pyridín-3-yl-oxy)-nikotínamid

Teplota topenia 79 až 81°C. Analýza pre $C_{21}H_{21}N_3O_3$ vypočítané: C 69,41, H 5,82, N 11,56, zistené: C 69,19, H 5,85, N 11,58.

Príklad 37

Metylester 4-([2-(pyridín-3-yloxy)-pyridín-3-karbonyl]-amino)-metyl)-benzoovej kyseliny

Teplota topenia 125 až 127°C. Analýza pre $C_{20}H_{17}N_3O_4$ vypočítané: C 66,11, H 4,72, N 11,56, zistené: C 65,83, H 4,52, N 11,39.

Príklad 38

N-[3-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-pyridín-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 139 až 141°C. Analýza pre $C_{21}H_{20}N_3O_3Cl$ vypočítané: C 63,40, H 5,07, N 10,56, zistené: C 63,24, H 4,85, N 10,21.

Príklad 39

N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(pyridín-3-yloxy)-nikotínamid

MS (m/e) 400/398 ($M^+ + 1$), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 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).

Príklad 40

2-(pyridin-3-yloxy)-N-[4-(2,2,2-trifluór-1-hydroxyetyl)-benzyl]-nikotiamid

MS (m/e) 404 ($M^+ + 1$), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 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).

Príklad 41

N-(4-hydroxy-chroman-7-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 134 až 136°C. Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$ vypočítané: C 66,83, H 5,07, N 11,13, zistené: C 66,50, H 4,90, N 11,60.

Príklad 42

N-[4-(1-hydroxycyklobutyl)-benzyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 116 až 118°C. Analýza pre $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ vypočítané: C 70,83, H 5,64, N 11,19, zistené: C 70,41, H 5,67, N 10,97.

Príklad 43

N-[4-(1-hydroxyprop-2-ynyl)-benzyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

MS (m/e) 360/344 ($M^+ + 1$), ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,69 (d, 2H), 5,19 (m, 1H), 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).

Príklad 44

N-[3-chlór-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 74 až 76°C. Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{SCl}$ vypočítané: C 56,50, H 4,49, N 10,40, zistené: C 56,79, H 4,68, N 9,64.

Príklad 45

2-(pyridin-3-yloxy)-N-(1-tiofen-2-yletyl)-nikotínamid

K miešanej suspenzii 2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,39 mmol) a NMM (0,155 g, 1,53 mmol) v bezvodom metylénchloride (15 ml) sa pri teplote -10°C pridá izobutylchlórformiát (0,208 g, 1,53 mmol). Po 20 minútach pri teplote -10°C sa pridá 1-tiofén-2-yletylamín (0,195 g, 1,53 mmol) a zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti cez noc. Zmes sa zriedi 200 ml etylacetátu, premyje sa 1 N hydroxidom sodným a vodou, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku oleje, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 5 % metanolu v metylénchloride sa získa pevná látka. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,191 g). Teplota topenia 90 až 92°C. Analýza pre $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ vypočítané: C 62,75, H 4,65, N 12,91, zistené: C 62,51, H 4,69, N 13,10.

Postupom podľa príkladu 45 sa pripraví zlúčeniny podľa príkladov 46 až 47, ale 1-tiofen-2-yletylamín sa nahradí zodpovedajúcim aminom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 46

(S)-(+)-2-(pyridin-3-yloxy)-N-(1-tiofen-2-yletyl)-nikotínamid

Teplota topenia 196 až 198°C. Analýza pre $C_{17}H_{15}N_3O_2S.HCl$
vypočítané: C 56,43, H 4,46, N 11,61, zistené: C 59,48,
H 5,49, N 10,04. $a_D = +28,3^\circ$ (c = 0,2, metanol).

Príklad 47

(R)-(-)-2-(pyridin-3-yloxy)-N-(1-tiofen-2-yletyl)-nikotínamid

Teplota topenia 197 až 199°C. Analýza pre $C_{17}H_{15}N_3O_2S.HCl$
vypočítané: C 56,43, H 4,46, N 11,61, zistené: C 57,55,
H 5,12, N 10,62. $a_D = +17,9^\circ$ (c = 0,1, metanol).

Príklad 48

2-(5-chlórpyridín-3-yloxy)-N-(4-metylbenzyl)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(5-chlórpyridín-3-yloxy)-nikotínovej kyseliny (0,180 g, 0,78 mmol), 4-metylbenzylamínu (0,104 g, 0,86 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,116 g, 0,86 mmol) v bezvodom dimetylformamide (5 ml) sa pridá 1-(3-(dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimidchlorid-hydrochlorid (0,165 g, 0,86 mmol) a mieša sa počas 18 hodín. Zmes sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 5 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získajú svetle ružové kryštály (0,211 g). Teplota topenia 119 až 121°C. Analýza pre $C_{19}H_{16}N_3O_2Cl$ vypočítané: C 64,50, H 4,56, N 11,88, zistené: C 64,44, H 4,47, N 11,94.

Postupom podľa príkladu 48 sa pripraví zlučenie podľa príkladov 49 až 60, ale 4-metylbenzylamín sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 49

2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)etyl]-nikotínamid

Teplota topenia 110 až 112°C. Analýza pre $C_{17}H_{14}N_3O_2SCl_2$ vypočítané: C 51,66, H 3,57, N 10,63, zistené: C 51,49, H 3,51, N 10,41.

Príklad 50

2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-N-[1-(5-metyltiofen-2-yl)-etyl]-nikotínamid

Teplota topenia 75 až 77°C. Analýza pre $C_{18}H_{16}N_3O_2SCl$ vypočítané: C 57,83, H 4,31, N 11,24, zistené: C 57,88, H 4,42, N 11,42.

Príklad 51

2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-N-(5-chlórtiofen-2-ylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 125 až 127°C. Analýza pre $C_{16}H_{11}N_3O_2SCl_2$ vypočítané: C 50,54, H 2,92, N 11,05, zistené: C 50,42, H 2,99, N 11,07.

Príklad 52

2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-N-(5-metyltiofen-2-ylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 81 až 83°C. Analýza pre $C_{17}H_{14}N_3O_2SCl$ vypočítané: C 56,75, H 3,92, N 11,68, zistené: C 56,94, H 4,07, N 11,19.

Príklad 53

2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-N-(5-metylfuran-2-ylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 103 až 105°C. Analýza pre $C_{17}H_{14}N_3O_3Cl$ vypočítané: C 59,40, H 4,10, N 12,22, zistené: C 59,50, H 4,15, N 12,08.

Príklad 54

2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-N-(3-metyltiofen-2-ylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 115 až 117°C. Analýza pre $C_{17}H_{14}N_3SO_2Cl$ vypočítané: C 56,75, H 3,92, N 11,68, zistené: C 56,75, H 4,02, N 11,37.

Príklad 55

2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-N-(4-chlórtiofen-2-ylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 94 až 96°C, MS (m/e) 380/382 ($M^+ + 1$).

Príklad 56

N-benzo[b]tiofen-2-ylmetyl-2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 160 až 162°C. Analýza pre $C_{20}H_{14}N_3SO_2Cl$ vypočítané: C 60,68, H 3,56, N 10,61, zistené: C 60,90, H 3,67, N 10,49.

Príklad 57

N-(5-chlórfuran-2-ylmetyl)-2-(5-chlóropyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 111 až 113°C. Analýza pre $C_{16}H_{11}N_3O_3Cl_2$ vypočítané: C 52,77, H 3,04, N 11,54, zistené: C 53,04, H 3,16, N 11,21.

Príklad 58

2-(5-chlóropyridin-3-yloxy)-N-cyklohexylmetyl-nikotínamid

Teplota topenia 95 až 97°C. Analýza pre $C_{18}H_{20}N_3O_2Cl$ vypočítané: C 62,52, H 5,83, N 12,15, zistené: C 62,51, H 5,80, N 12,10.

Príklad 59

2-(5-chlóropyridin-3-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

Teplota topenia 78 až 80°C. Analýza pre $C_{21}H_{20}N_3O_3Cl$ vypočítané: C 63,40, H 5,07, N 10,65, zistené: C 63,24, H 5,00, N 10,33.

Príklad 60

N-[3-chlór-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(5-chlóropyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 72 až 74°C. Analýza pre $C_{19}H_{17}N_3O_3SCl_2$ vypočítané: C 52,66, H 3,91, N 9,59, zistené: C 50,27, H 4,10, N 9,01.

Príklad 61

N-(5-chlórtiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(4-fluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,200 g, 1,02 mmol), C-(5-chlórtiofen-2-yl)-metylamínu (0,151 g, 1,02 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,138 g, 1,02 mmol) v bezvodom dimetylformamide (3 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,212 g, 1,11 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa na olej, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 30 % etylacetátu v hexáne. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,216 g). Teplota topenia 91 až 93°C. Analýza pre $C_{17}H_{12}N_2O_2SFCl$ vypočítané: C 56,28, H 3,33, N 7,72, zistené: C 56,34, H 3,36, N 7,41.

Postupom podľa príkladu 61 sa pripraví zlučenie podľa príkladov 62 až 91, ale C-(5-chlórtiofen-2-yl)-metylamín sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 62

N-(4-chlórtiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 99 až 101°C. Analýza pre $C_{17}H_{12}N_2SO_2FCl$ vypočítané: C 56,28, H 3,33, N 7,72, zistené: C 56,40, H 3,38, N 7,60.

Príklad 63

N-(5-chlórfuran-2-ylmetyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 116 až 118°C. Analýza pre $C_{17}H_{12}N_2O_3FCl$ vypočítané: C 58,89, H 3,49, N 8,08, zistené: C 59,07, H 3,53, N 7,97.

Príklad 64

N-(2,3-difluórbenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 71 až 73°C. Analýza pre $C_{15}H_{13}N_2O_2F_3$ vypočítané: C 63,69, H 3,66, N 7,82, zistené: C 63,60, H 3,64, N 7,70.

Príklad 65

N-benzo[b]tiofen-2-ylmetyl-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 109 až 111°C. Analýza pre $C_{21}H_{15}N_2O_2SF$ vypočítané: C 66,65, H 4,00, N 7,40, zistené: C 66,52, H 4,02, N 7,24.

Príklad 66

N-(3,5-difluórbenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 116 až 118°C. Analýza pre $C_{15}H_{13}N_2O_2F_3$ vypočítané: C 63,69, H 3,66, N 7,82, zistené: C 65,57, H 4,24, N 7,73.

Príklad 67

2-(4-fluórfenoxy)-N-(2,4,6-trifluórbenzyl)-nikotínamid

Teplota topenia 128 až 130°C. Analýza pre $C_{19}H_{12}N_2O_2F_4$ vypočítané: C 60,64, H 3,21, N 7,44, zistené: C 60,83, H 3,15, N 7,25.

Príklad 68

N-(3,4-dichlórtiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 132 až 134°C. Analýza pre $C_{17}H_{11}N_2SO_2Cl_2F$ vypočítané: C 51,40, H 2,79, N 7,05, zistené: C 51,36, H 2,86, N 7,05.

Príklad 69

N-(3-chlórtiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 134 až 136°C. Analýza pre $C_{17}H_{12}N_2SO_2ClF$ vypočítané: C 56,28, H 3,33, N 7,72, zistené: C 56,17, H 3,30, N 7,70.

Príklad 70

N-(2-chlórbenzyl)-2-(4-fluórbenzyloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 64 až 66°C. Analýza pre $C_{20}H_{16}N_2O_2ClF$ vypočítané: C 64,78, H 4,35, N 7,55, zistené: C 64,88, H 4,36, N 7,48.

Príklad 71

2-(4-fluórfenoxy)-N-(1H-indol-5-ylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 128 až 130°C. Analýza pre $C_{21}H_{16}N_3O_2F$ vypočítané: C 69,80, H 4,46, N 11,63, zistené: C 69,46, H 4,29, N 11,55.

Príklad 72

2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-nitrobenzyl)-nikotínamid

Teplota topenia 155 až 157°C. Analýza pre $C_{19}H_{14}N_3O_4F$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) d 4,80 (d, $J=6,02$ Hz, 2H), 7,21 (m, 5H), 7,51 (m, 2H), 8,20 (m, 3H), 8,35 (široký s, 1H), 8,65 (m, 1H).

Príklad 73

2-(4-fluórfenoxy)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 180 až 182°C. Analýza pre $C_{21}H_{16}N_3O_3F$ vypočítané: C 66,84, H 4,27, N 11,13, zistené: C 66,31, H 4,31, N 10,76.

Príklad 74

2-(4-fluórfenoxy)-N-(2-oxo-2,3-dihydrobenzoxazol-6-yl)-nikotínamid

Teplota topenia 289 až 291°C. Analýza pre $C_{19}H_{12}N_3O_4F$ vypočítané: C 62,47, H 3,31, N 11,50, zistené: C 61,83, H 3,08, N 11,56.

Príklad 75

Etylester 5-([2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-karbonyl]-amino)-metyl)-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny

Teplota topenia 185 až 187°C. Analýza pre $C_{24}H_{20}N_3O_4F$ vypočítané: C 66,51, H 4,65, N 9,98, zistené: C 66,61, H 4,66, N 9,55.

Príklad 76

N-(3,5-diterc.-butyl-4-hydroxybenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-
nikotínamid

Teplota topenia 45 až 47°C. Analýza pre $C_{27}H_{31}N_2O_3F$ vypo-
čítané: C 71,98, H 6,93, N 6,22, zistené: C 72,05, H 7,08,
N 6,28.

Príklad 77

2-(4-fluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-
nikotínamid

Teplota topenia 106 až 108°C. Analýza pre $C_{22}H_{21}N_2O_3F$ vypo-
čítané: C 69,46, H 5,56, N 7,36, zistené: C 69,39, H 5,48,
N 7,16.

Príklad 78

2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)-nikotínamid

Teplota topenia 142 až 144°C. Analýza pre $C_{21}H_{19}N_2O_3F$ vypo-
čítané: C 68,84, H 5,23, N 7,65, zistené: C 68,42, H 5,23,
N 7,61.

Príklad 79

2-(4-fluórfenoxy)-N-[5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-furan-2-yl-
metyl]-nikotínamid

Teplota topenia 88 až 90°C. Analýza pre $C_{20}H_{19}N_2O_4F$ vypočí-
tané: C 64,86, H 5,17, N 7,56, zistené: C 64,50, H 4,99, N
7,69.

Príklad 80

N-[5-(1-etyl-1-hydroxypropyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(4-fluór-fenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 95 až 97°C. Analýza pre $C_{22}H_{23}N_2O_3SF$ vypočítané: C 63,75, H 5,59, N 6,76, zistené: C 63,42, H 5,27, N 7,07.

Príklad 81

N-[4-chlór-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofen-2-yl-metyl]-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 115 až 117°C. Analýza pre $C_{20}H_{18}N_2O_3SClF$ vypočítané: C 57,08, H 4,31, N 6,66, zistené: C 57,03, H 4,10, N 6,75.

Príklad 82

N-[1-(4-bromfenyl)-etyl]-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 120 až 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, široký s), 8,20 (1H, m), 8,60 (1H, m).

Príklad 83

2-(4-fluórfenoxy)-N-[4-(1-metoxi-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

Analýza pre $C_{23}H_{23}N_2O_3F$, 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).

Príklad 84

N-[3-chlór-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofen-2-ylmetyl]-
2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 85 až 87°C. Analýza pre $C_{20}H_{18}N_2O_3SClF$ vypo-
čítané: C 57,08, H 4,31, N 6,66, zistené: C 57,30, H 4,36, N
6,46.

Príklad 85

2-(4-fluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-cyklobutyl)-benzyl]-
nikotínamid

Teplota topenia 95 až 97°C. Analýza pre $C_{23}H_{21}N_2O_3F$ vypo-
čítané: C 70,40, H 5,39, N 7,14, zistené: C 70,28, H 5,45,
N 7,03.

Príklad 86

N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(4-fluór-
fenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 102 až 104°C. Analýza pre $C_{22}H_{20}N_2O_3FCl$
vypočítané: C 63,69, H 4,86, N 6,75, zistené: C 63,69, H
4,99, N 6,72.

Príklad 87

N-(4-azetidín-1-ylbenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 128 až 129°C. Analýza pre $C_{22}H_{20}N_3O_2F$ vypo-
čítané: C 70,01, H 5,34, N 11,13, zistené: C 69,64, H 5,27,
N 11,13.

Príklad 88

2-(4-fluórfenoxy)-N-[4-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-benzyl]-
nikotínamid

Teplota topenia 157 až 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, široký s), 8,16-8,18 (1H, m), 8,61-8,64 (1H, m), MS (m/e) 394 (M^++1).

Príklad 89

2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-pyrolidin-1-ylbenzyl)-nikotínamid

Teplota topenia 127 až 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, široký s), 8,16-8,18 (1H, m), 8,62-8,64 (1H, m), MS (m/e) 392 (M^++1).

Príklad 90

2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-piperidin-1-ylbenzyl)-nikotínamid

Teplota topenia 118 až 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, široký s), 8,17-8,18 (1H, m), 8,62-8,64 (1H, m), MS (m/e) 406 (M^++1).

Príklad 91

2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-morfolin-4-ylbenzyl)-nikotínamid

Teplota topenia 163 až 165°C. Analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$ vypočítané: C 67,80, H 5,44, N 10,31, zistené: C 67,42, H 5,38, N 10,37.

Príklad 92

2-(4-fluórfenoxy)-N-[4-(4-oxo-piperidin-1-yl)-benzyl]-
nikotínamid

Surový produkt sa ďalej spracováva vo vriacej zmesi 2:5 vodného 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej a tetrahydrofuranu počas 2 dní, čím prebehne hydrolýza ketalu, spracovanie sa vykonáva rozdelením zmesi medzi EtOAc a nasýtený vodný roztok hydrogenuhlčitanu sodného, vysušením organickej vrstvy (MgSO_4) a odparením. Teplota topenia 138 až 139°C. Analýza pre $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$ vypočítané: C 68,72, H 5,29, N 10,02, zistené: C 68,60, H 5,22, N 10,01.

Príklad 93

2-(4-fluórfenoxy)-N-{4-[(2-hydroxy-2-metylpropyl)-metyl-
amino]-benzyl}-nikotínamid

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) 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 (1H, t $J=6$ Hz), MS (m/e) 424 (M^++1).

Príklad 94

2-(4-fluórfenoxy)-N-[4-(2-metyl-[1,3]dioxolan-2-yl)benzyl]-
nikotínamid

Teplota topenia 78 až 80°C, MS (m/e) 408 (M^+).

Príklad 95

N-(1,4-dioxa-spiro[4,5]dec-8-ylmetyl)-2-(4-fluórfenoxy)-
nikotínamid

Teplota topenia 88 až 90°C, MS (m/e) 487 (M^+ +1).

Príklad 96

N-(4,5-dichlórtiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotín-
amid

Teplota topenia 127 až 129°C. Analýza pre $C_{17}H_{11}N_2O_2FSCl_2$
vypočítané: C 51,40, H 2,79, N 7,05, zistené: C 51,65,
H 3,01, N 6,93.

Príklad 97

N-(3,5-dichlórtiofen-2-ylmetyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotín-
amid

Teplota topenia 132 až 134°C, MS (m/e) 397 (M^+).

Príklad 98

2-(5-chlóropyridin-3-yloxy)-N-cyklopropylmetyl-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(5-chlóropyridin-3-yloxy)-nikotí-
novej kyseliny (0,200 g, 0,88 mmol), aminometylcyklopropán-
hydrochloridu (0,094 g, 0,88 mmol), trietylamínu (0,089 g,
0,88 mmol) a 1-hydroxybenzotrazol-hydrátu (0,119 g, 0,88 mmol)
v bezvodom dimetylformamide (3 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-
propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,164 g, 0,96 mmol) a
mieša sa cez noc. Zmes sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa
etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N NaOH,
vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, pre-
filtrujú sa a odparí sa za vzniku oleje, ktorý sa čistí chro-
matografiou na silikagéli a elúciou 2,5 % metanolu v metylén-
chloride. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa
získa biela pevná látka (0,163 g). Teplota topenia 105 až

107°C. Analýza pre $C_{15}H_{14}N_3O_2Cl$ vypočítané: C 59,31, H 4,65, N 13,83, zistené: C 59,41, H 4,68, N 13,44.

Príklad 99

2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-N-[2-fluór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometyl-3-fluórfenyl)-propan-2-olu analogicky podľa postupu použitého v príklade 318. Teplota topenia 157 až 159°C, MS (m/e) 422 ($M^+ + 1$).

Príklad 100

Benzylester 2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Do 15 ml banky sa vloží 2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-nikotínová kyselina (0,056 g, 0,22 mmol), benzylalkohol (0,052 g, 0,44 mmol), 4-DMAP (~3 mg), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,048 g, 0,25 mmol), dietyléter (4 ml) a pyridín (1 ml) a zmes sa mieša pri teplote miestnosti. Po 1 hodine sa zmes zahustí pri zníženom tlaku a čistí sa chromatograficky na kolóne silikagélu elúciou zmesou 9:1 etylacetát/hexán, čím sa získa 0,060 g zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme bezfarebného oleja. Analýza pre $C_{18}H_{13}ClN_2O_3$, 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).

Postupom podľa príkladu 100 sa pripraví zlúčeniny podľa príkladov 101 až 102, ale benzylalkohol sa nahradí zodpovedajúcim alkoholom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 6 hodinami.

Príklad 101

4-fluórbenzylester 2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Analýza pre $C_{18}H_{12}N_2O_3ClF$, 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).

Príklad 102

3,5-difluórbenzylester 2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-nikotínovej kyseliny

Analýza pre $C_{18}H_{11}N_2O_3ClF_2$, 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).

Príklad 103

2-(4-fluórfoxy)-N-(4-hydroxybenzyl)-nikotínamid

K roztoku 2-(4-fluórfoxy)-N-(4-metoxibenzy)-nikotín-amidu (0,200 g, 0,568 mmol) v bezvodom metylénchloride sa pri teplote $-78^\circ C$ počas 2 minút pridá roztok 1 M bromidu boritého (1,7 ml, 1,7 mmol) v metylénchloride. Vzniknutá suspenzia sa nechá ohriať na teplotu miestnosti cez noc. Pridá sa voda (5 ml) a reakčná zmes sa zriedi etylacetátom. Organická fáza sa prefiltruje, premyje sa vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad Na_2SO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli elúciou 60 % etylacetátu v hexáne. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získajú biele kryštály (0,058 g). Teplota topenia 185 až $187^\circ C$. Analýza pre $C_{19}H_{15}N_2O_3F$ vypočítané: C 67,45, H 4,47, N 8,28, zistené: C 67,24, H 4,45, N 8,28.

Postupom podľa príkladu 103 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 104, ale 2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-metoxybenzyl)-nikotínamid sa nahradí zodpovedajúcim éterom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 104

N-(4-hydroxybenzyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 156 až 158°C. Analýza pre $C_{18}H_{15}N_3O_3$ vypočítané: C 67,28, H 4,70, N 13,08, zistené: C 66,86, H 4,57, N 12,89.

Príklad 105

2-(3-nitrofenoxy)-N-[4-(2,2,2-trifluóretoxy)-benzyl]-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-nitrofenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,200 g, 0,77 mmol), 4-(2,2,2-trifluóretoxy)-benzylamínu (0,173 g, 0,85 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,125 g, 0,92 mmol) v bezvodom dimetylformamide (4 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimidchlorid-hydrochlorid (0,192 g, 1,00 mmol) a zmes sa mieša cez noc. Zmes sa zriedi 50 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného a zahustia sa, čím sa získa žltá pevná látka, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 35 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,340 g). Teplota topenia 90 až 92°C. Analýza pre $C_{21}H_{16}N_3O_5F_3$ vypočítané: C 56,38, H 3,60, N 9,39, zistené: C 56,35, H 3,60, N 9,47.

Postupom podľa príkladu 105 sa pripraví zlúčeniny podľa príkladov 106 až 109, ale 4-(2,2,2-trifluóretoxy)-benzylamín

sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 106

2-(3-nitrofenoxy)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-
nikotínamid

Teplota topenia 190 až 192°C. Analýza pre $C_{21}H_{16}N_4O_5$ vypo-
čítané: C 62,17, H 3,99, N 13,85, zistené: C 62,24, H 4,12,
N 13,73.

Príklad 107

N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl]-benzyl]-2-(3-nitrofenoxy)-
nikotínamid

Teplota topenia 43 až 45°C. Analýza pre $C_{22}H_{21}N_3O_5$ vypočítané:
C 64,86, H 5,20, N 10,31, zistené: C 64,14, H 5,19, N 10,23.

Príklad 108

N-(4-hydroxy-3,5-dimetylbenzyl)-2-(3-nitrofenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 128 až 130°C. Analýza pre $C_{21}H_{19}N_3O_5$ vypo-
čítané: C 64,12, H 4,87, N 10,68, zistené: C 63,86, H 4,71,
N 10,90.

Príklad 109

N-(5-chlórtiofen-2-ylmetyl)-2-(3-nitrofenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 115 až 117°C. Analýza pre $C_{17}H_{12}N_3O_4SCl$ vypo-
čítané: C 52,44, H 3,11, N 10,80, zistené: C 52,35, H 3,06,
N 10,78.

Príklad 110

N-(2-chlórbenzyl)-2-(3-kyánfenoxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-kyánfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,085 g, 0,35 mmol), 2-chlórbenzylamínu (0,055 g, 0,38 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,057 g, 0,42 mmol) v bezvodom dimetylformamide (5 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,046 g, 0,87 mmol) a zmes sa mieša cez noc. Zmes sa zriedi 50 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku bielej pevnej látky, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,067 g). Teplota topenia 135 až 137°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ vypočítané: C 66,03, H 3,88, N 11,55, zistené: C 65,40, H 3,89, N 11,50.

Postupom podľa príkladu 110 sa pripravujú zlúčeniny podľa príkladov 111 až 117, ale 2-chlórbenzylamín sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 111

N-(5-chlórtiofen-2-ylmetyl)-2-(3-kyánfenoxy)nikotínamid

Teplota topenia 145 až 147°C. Analýza pre $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS}$ vypočítané: C 58,46, H 3,27, N 11,36, zistené: C 58,43, H 3,06, N 11,30.

Príklad 112

2-(3-kyánfenoxy)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 197 až 199°C. Analýza pre $C_{22}H_{16}N_4O_3$ vypočítané: C 68,74, H 4,20, N 14,58, zistené: C 67,71, H 4,09, N 14,50.

Príklad 113

2-(3-kyánfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

Teplota topenia 97 až 99°C. Analýza pre $C_{23}H_{21}N_3O_3$ vypočítané: C 70,30, H 5,46, N 10,65, zistené: C 70,43, H 5,39, N 10,75.

Príklad 114

N-[3-chlór-5-(1-hydroxy-1-metyletyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(3-kyánfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 71 až 73°C. Analýza pre $C_{21}H_{18}N_3O_3SCl$ vypočítané: C 58,95, H 4,24, N 9,82, zistené: C 58,97, H 4,19, N 9,67.

Príklad 115

2-(3-kyánfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-cyklobutyl)-benzyl]-nikotínamid

Teplota topenia 161 až 163°C. Analýza pre $C_{26}H_{21}N_3O_3$ vypočítané: C 72,17, H 5,30, N 10,52, zistené: C 72,23, H 5,13, N 10,46.

Príklad 116

N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-kyánfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 121 až 123°C. Analýza pre $C_{23}H_{20}N_3O_3Cl$ vypočítané: C 65,48, H 4,78, N 9,96, zistené: C 65,35, H 4,89, N 9,83.

Príklad 117

2-(3-kyánfenoxy)-N-(1-cyklohexyl-3-etyl-1H-indazol-5-ylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 56 až 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 (široký s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,70 (m, 1H).

Príklad 118

N-(2-chlórbenzyl)-2-(3-dimetylamino-fenoxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-dimetylamínofenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,200 g, 0,775 mmol), 2-chlórbenzylamínu (0,120 g, 0,85 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,126 g, 0,93 mmol) v bezvodom dimetylformamide (4 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimidchlorid-hydrochlorid (0,193 g, 1,00 mmol) a zmes sa mieša cez noc. Zmes sa zriedi 50 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa olej. Produkt sa rozpustí v dietylétere a na vyzrážanie soli sa použije kyselina chlorovodíková, soľ sa odfiltruje, rozpustí sa v metylénchloride a zahustí sa na pevnú látku (0,075 g). Teplota topenia 85 až 87°C. Analýza pre $C_{21}H_{20}N_3O_2Cl.HCl$ vypočítané: C 60,30, H 5,06, N 10,04, zistené: C 60,58, H 5,60, N 9,28.

Príklad 119

N-(2-chlórbenzyl)-2-(4-kyánfenoxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(4-kyánfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,130 g, 0,54 mmol), 2-chlórbenzylamínu (0,083 g, 0,59 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,088 g, 0,65 mmol) v bezvodom dimetylformamide (4 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,134 g, 0,70 mmol) a zmes sa mieša cez noc. Zmes sa zriedi 50 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 50:50 etylacetátu a hexánu. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,139 g). Teplota topenia 112 až 114°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ vypočítané: C 66,03, H 3,88, N 11,55, zistené: C 65,90, H 3,92, N 11,67.

Postupom podľa príkladu 119 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 120, ale 2-chlórbenzylamín sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 120

2-(4-kyánfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

Teplota topenia 137 až 139°C. Analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ vypočítané: C 71,30, H 5,46, N 10,85, zistené: C 70,95, H 5,69, N 10,96.

Príklad 121

N-(4-aminobenzyl)-2-(4-fluórfenoxi)-nikotínamid

K odplynenému roztoku 2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-nitrobenzyl)-nikotínamidu (0,800 g, 2,17 mmol) v etylacetáte sa pridá 10% paládium na uhlí (0,160 g). Zmes sa trepe za tlaku vodíka 275,8 kPa počas 30 minút. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a roztok sa zahustí za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 4 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa pevná látka (0,562 g). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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 (široký s, 1H), 8,20 (m, 1H), 8,62 (d, 1H).

Príklad 123

N-allyl-2-(3-chlórfenoxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-chlórfenoxy)-nikotínamidu (0,084 g, 0,34 mmol) v metylsulfoxide (2 ml) sa pridá práškový hydroxid draselný (0,074 g, 1,32 mmol) a potom allylbromid (0,082 g, 0,68 mmol). Po 1 hodine sa zmes naleje do vody a extrahuje sa metylénchloridom. Spojené organické extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku číreho filmu (0,011 g). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 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 (m, 2H), 7,38 (t, $J=8,1$ Hz, 1H), 8,30 (m, 2H).

Príklad 124

N-(4-acetylaminobenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Roztok N-(4-aminobenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamidu (0,105 g, 0,31 mmol) a trietylaminu (0,047 g, 0,46 mmol) v metylénchloride sa ochladí na teplotu 0°C a pridá sa acetylchlorid (0,029 g, 0,37 mmol). Zmes sa mieša počas 10 minút a potom sa nechá ohrievať na teplotu miestnosti počas 30 mi-

nút. Zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa metylénchloridom. Spojené organické extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku pevnej látky. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,082 g). Teplota topenia 128 až 130°C. Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$ vypočítané: C 66,48, H 4,78, N 11,08, zistené: C 66,14, H 4,47, N 11,08.

Príklad 125

2-(3-acetylaminofenoxy)-N-(2-chlórbenzyl)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-acetylaminofenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,400 g, 1,47 mmol), 2-chlórbenzylamínu (0,228 g, 1,62 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,238 g, 1,76 mmol) v bezvodom dimetylformamide (10 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimidchlorid-hydrochlorid (0,367 g, 1,91 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi vodou, extrahuje sa etylacetátom a zahustí sa za vzniku produktu, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 3 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou sa získa pevná látka (0,351 g). Teplota topenia 177 až 179°C. Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ vypočítané: C 63,72, H 4,58, N 10,62, zistené: C 63,47, H 4,55, N 10,56.

Postupom podľa príkladu 125 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 126, ale 2-chlórbenzylamín sa nahradí zodpovedajúcim aminosom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 126

2-(3-acetylaminofenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

Teplota topenia 155 až 157°C. Analýza pre $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4$ vypočítané: C 68,72, H 6,01, N 10,02, zistené: C 67,98, H 6,04, N 9,92.

Príklad 127

(R)-2-(3-chlórfenoxy)-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)-nikotínamid

Roztok 2-(3-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,25 g, 1,0 mmol) v tionylchloride (10 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom. Po 1 hodine sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a zahustí sa pri zníženom tlaku. Vzniknutý zvyšok sa rozpustí v tetrahydrofuráne (5 ml) a po kvapkách sa pridáva pri teplote 0°C k roztoku (S)-2-hydroxy-1-fenyletyl-amínu (0,14 g, 1,0 mmol) v pyridíne (5 ml). Po 30 minútach sa zmes ohreje na teplotu miestnosti. Po 1 hodine sa zmes naleje do 1 N kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N kyselinou chlorovodíkovou a potom roztokom chloridu sodného a vysušia sa nad Na₂SO₄. Zahustením pri zníženom tlaku sa získa žltý olej, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 1:1 etylacetátu a hexánu sa získa bezfarebný olej. Analýza pre C₂₀H₁₇N₂O₃Cl vypočítané: C 65,13, H 4,65, N 7,60, zistené: C 65,20, H 4,78, N 7,38. M.S. m/z [M+] 369. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,54 (široký s, 1H), 3,95 (m, 2H), 5,32 (m, 1H), 7,23 (m, 10H), 8,22 (m, 1H), 8,58 (m, 2H).

Príklad 128

(R)-2-(3-chlórfenoxy)-3-(4-fenyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-pyridín

Roztok (R)-2-(3-chlórfenoxy)-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)-nikotínamidu (0,30 g, 0,813 mmol) a fosforoxychloridu (10 ml) v toluéne (10 ml) sa mieša počas 10 hodín. Zmes sa zahustí k suchu a rozpustí sa v metanole (15 ml) a 1 N hydroxide sodnom (5 ml) a zahrieva sa k varu pod spätným chladičom počas 2 hodín. Metanol sa odparí a zvyšok sa rozpustí vo vode a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa pre-

myjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 a zahustia sa za vzniku produktu, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 1:3 etylacetátu a hexánu, čím sa získa bezfarebný olej. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ vypočítané: C 68,48, H 4,31, N 7,99, zistené: C 68,58, H 4,50, N 7,63. M.S. m/z $[M^+]$ 351, $a_D = +24,1^\circ$ $c = 5,6$ mg/ml v metylénchloride. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,29 (dd, $J=8,4, 9,5$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J=8,1, 10,1$ Hz, 1H), 7,22 (m, 10H), 8,30 (m, 2H).

Postupom podľa príkladu 128 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 129, ale (R)-2-(3-chlórfenoxy)-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)-nikotínamid sa nahradí zodpovedajúcim hydroxynikotínamidom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 129

(S)-2-fenoxy-3-(4-fenyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-pyridín

Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ vypočítané: C 75,93, H 5,10, N 8,85, zistené: C 76,12, H 5,44, N 8,17. M.S. m/z $[M^+]$ 317, $a_D = +21,3^\circ$ $c = 8,3$ mg/ml v metylénchloride. ^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).

Príklad 130

4-([2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-karbonyl]-amino)metyl)-fenylester 2,2-dimetylpropiónovej kyseliny

Roztok 2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-hydroxybenzyl)-nikotínamidu (0,050 g, 0,148 mmol), trimetylacetylchloridu (0,019 g, 0,163 mmol) a trietylamínu (0,022 g, 0,222 mmol) v metylénchloride (5 ml) sa mieša počas 30 minút. Zmes sa zriedi 50 ml 1 N hydroxidu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické

extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 40 % etylacetátu v hexáne. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa pevná látka (0,043 g). Teplota topenia 91 až 93°C. Analýza pre $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}$ vypočítané: C 68,24, H 5,49, N 6,63, zistené: C 66,07, H 5,24, N 6,42.

Príklad 131

2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-metánsulfonylamino-benzyl)-nikotínamid

K roztoku N-(4-aminobenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotín-amidu (0,150 g, 0,445 mmol) a trietylamínu (0,089 g, 0,89 mmol) v metylénchloride (5 ml) sa pridá anhydrid metánsulfónovej kyseliny (0,100 g, 0,578 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zahustí k suchu, rozpustí sa v metanole (10 ml) a 1 N hydroxide sodnom (15 ml) a extrahuje sa etylacetátom. Produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 5 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou sa získajú biele kryštály (0,043 g). Teplota topenia 107 až 109°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}$ vypočítané: C 57,82, H 4,37, N 10,11, zistené: C 57,88, H 4,39, N 9,78.

Príklad 132

(S)-2-(3-chlórfenoxy)-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)-nikotínamid

Roztok 2-(3-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,500 g) v tionylchloride (10 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 1 hodiny. Zmes sa zahustí k suchu, rozpustí sa v 10 ml tetrahydrofuráne a bezprostredne sa použije. K roztoku (S)-2-fenylglycinolu (0,140 g, 1,0 mmol) v bezvodom pyridíne (5 ml) sa pri teplote 0°C pridáva po kvapkách roztok 2-(3-chlórfenoxy)-nikotinoylchloridu (0,270 g, 1,0 mmol) v tetrahydrofuráne (5 ml), mieša sa pri teplote 0°C počas 30

minút a cez noc sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Zmes sa zahustí pri zníženom tlaku. Vzniknutý zvyšok sa vyberie do etylacetátu, premyje sa 1 N HCl, vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad Na_2SO_4 a zahustí sa na olej, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 1:3 etylacetátu a hexánu, čím sa získa bezfarebný olej. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ vypočítané: C 65,13, H 4,65, N 7,60, zistené: C 65,16, H 4,63, N 6,95. $a_D = -63,2^\circ$ $c = 11,0$ mg/ml v metylénchloride. ^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), 8,23 (m, 1H), 8,58 (m, 2H).

Postupom podľa príkladu 132 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 133, ale (S)-2-fenylglycinol sa nahradí zodpovedajúcim aminorom. Čas trvania reakcie je medzi 30 minútami a 3 hodinami.

Príklad 133

2-(3-chlórfenoxy)-N-(2-hydroxy-2-fenyletyl)-nikotínamid

Teplota topenia 118 až 119°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ vypočítané: C 65,13, H 4,65, N 7,59, zistené: C 65,37, H 4,46, N 7,35.

Príklad 134

(S)-2-(3-chlórfenoxy)-3-(4-fenyl)-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-pyridín

Roztok (S)-2-(3-chlórfenoxy)-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)-nikotínamidu (0,340 g, 0,922 mmol) a fosforoxychloridu (0,7 ml) v toluéne (10 ml) sa mieša cez noc. Zmes sa zahustí k suchu a rozpustí sa v metanole (10 ml) a pridá sa uhličitan draselný. Zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote miestnosti a zahrieva sa k varu pod spätným chladičom počas 30 minút. Metanol sa od-

parí a zvyšok sa vyberie do etylacetátu. Premyje sa vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad Na_2SO_4 a zahustí sa za vzniku produktu, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 1:3 etylacetátu a hexánu, čím sa získa svetle žltý olej (0,013 g). HRMS 351,0917. Teplota topenia 78 až 80°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ vypočítané: C 57,37, H 3,74, N 7,42, zistené: C 57,31, H 3,80, N 7,39.

Príklad 135

2-(3-chlórfenoxy)-3-(5-fenyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl-pyridín

Roztok 2-(3-chlórfenoxy)-N-(2-hydroxy-2-fenyletyl)-nikotín-amidu (0,320 g, 0,868 mmol) a fosforoxychloridu (0,7 ml) v toluéne (10 ml) sa mieša cez noc. Zmes sa zahustí k suchu a rozpustí sa v metanole (10 ml) a pridá sa uhličitan draselný. Zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote miestnosti a zahrieva sa k varu pod spätným chladičom počas 30 minút. Metanol sa odparí a zvyšok sa vyberie do etylacetátu. Premyje sa vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad Na_2SO_4 a zahustí sa za vzniku produktu, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 1:3 etylacetátu a hexánu, čím sa získa svetle žltý olej (0,102 g). HRMS 351,0897. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 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).

Príklad 136

2-(2-chlórfenyl)-N-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-acetamid

K miešanému roztoku 2-chlórbenzoovej kyseliny (0,228 g, 1,34 mmol), 2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-ylamínu (0,300 g, 1,47 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,217 g, 1,61 mmol) v bezvodom dimetylformamide (10 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,335 g,

1,74 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 50 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa pevná látka (0,230 g). Teplota topenia 73 až 75°C. Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClF}$ vypočítané: C 63,95, H 3,95, N 7,85, zistené: C 63,64, H 3,85, N 8,41.

Postupom podľa príkladu 136 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 137, ale 2-chlórbenzoová kyselina sa nahradí zodpovedajúcou karboxylovou kyselinou. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 137

2-(4-acetylphenyl)-N-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-acetamid

Teplota topenia 118 až 120°C. Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ vypočítané: C 69,22, H 4,70, N 7,69, zistené: C 68,90, H 5,75, N 8,54.

Príklad 138

N-(2-chlórbenzyl)-2-{3-[3-(2-metoxifenyl)-ureido]-fenoxy}-nikotínamid

Roztok 2-(3-aminofenoxy)-N-(2-chlórbenzyl)-nikotínamidu (0,100 g, 0,28 mmol) a 1-izokyanato-2-metoxybenzénu (0,063 g, 0,42 mmol) v dioxáne (10 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom cez noc. Zmes sa ochladí na teplotu miestnosti a zahustí sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 2 % metanolu v metylénchloride sa získa pevná látka. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa pevná látka (0,083 g). Teplota topenia 180 až 182°C.

Analýza pre $C_{27}H_{23}N_4O_4Cl$ vypočítané: C 64,48, H 4,61, N 11,14, zistené: C 64,55, H 4,60, N 10,74.

Postupom podľa príkladu 138 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 139, ale 1-izokyanato-2-metoxybenzén sa nahradí zodpovedajúcim izokyanátom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 139

N-(2-chlórbenzyl)-2-[3-(3-naftalen-1-yl-ureido)-fenoxy]-nikotínamid

Teplota topenia 121 až 123°C. Analýza pre $C_{30}H_{23}N_4O_3Cl$ vypočítané: C 68,90, H 4,43, N 10,71, zistené: C 69,24, H 4,52, N 10,28.

Príklad 140

(-)-N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid (0,750 g) sa rozdelí na kolóne Chiral Cel AS elúciou 95 % hexánu v izopropanole. Teplota topenia 78 až 80°C. Analýza pre $C_{18}H_{14}N_2O_2ClSF$ vypočítané: C 57,37, H 3,74, N 7,42, zistené: C 57,32, H 3,68, N 7,42. $a_D = -53,9^\circ$ (c = 0,2, chloroform).

Postupom podľa príkladu 140 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 141.

Príklad 141

(+)-N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etyl]-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 78 až 90°C. Analýza pre $C_{18}H_{14}N_2O_2ClSF$ vypočítané: C 57,37, H 3,74, N 7,42, zistené: C 57,31, H 3,80, N 7,39. $a_D = +52,8^\circ$ ($c = 0,3$, chloroform).

Príklad 142

cis-2-(3-chlórfenoxy)-3-(4-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-pyridín

Roztok 2-(3-chlórfenoxy)-pyridín-3-karbaldehydu (0,182 g, 0,8 mmol), (S)-1-fenyletán-1,2-diolu (0,110 g, 0,8 mmol) a pTSA (0,005 g) v toluéne (10 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 48 hodín. Zmes sa zahustí a čistí sa chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 4:1 hexánu a dietyleteru sa získa bezfarebný olej. Analýza pre $C_{20}H_{16}NO_3Cl$ vypočítané: C 67,90, H 4,56, N 3,96, zistené: C 68,57, H 5,16, N 3,52. $a_D = +49,5^\circ$. ^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).

Postupom podľa príkladu 142 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 143, ale (S)-1-fenyletan-1,2-diol sa nahradí zodpovedajúcim diolom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 143

trans-2-(3-chlórfenoxy)-3-(4-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-pyridín

Analýza pre $C_{20}H_{16}NO_3Cl$. HRMS 354,0894. $a_D = +40,5^\circ$, ^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).

Príklad 144

2-(3-aminofenoxy)-N-(2-chlórbenzyl)-nikotínamid

K roztoku 2-(3-nitrofenoxi)-N-(2-chlórbenzyl)-nikotínamidu (0,530 g, 1,38 mmol) v metanole (15 ml) a tetrahydrofuráne (20 ml) sa pridá 10% PtO₂ (0,50 g). Zmes sa trepe za tlaku vodíka 241,3 kPa počas 1 hodiny a 40 minút. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a roztok sa zahustí za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 2,5 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získajú kryštály (0,327 g). Teplota topenia 101 až 103°C. Analýza pre C₁₉H₁₆N₃O₂Cl vypočítané: C 64,5, H 4,56, N 11,88, zistené: C 64,15, H 4,07, N 11,80.

Príklad 145

(-)-N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid (0,776 g) sa rozdelí na kolóne Chiral Cel AD elúciou zmesou 9:1 heptánu a izopropanolu, čím sa získa produkt vo forme oleja. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,217 g). Teplota topenia 82 až 84°C. $a_D = -51,5^\circ$ (c = 0,2, CHCl₃).

Postupom podľa príkladu 145 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 146.

Príklad 146

(+)-N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 83 až 85°C. $a_D = +49,8^\circ$ (c = 0,3, CHCl₃).

Príklad 147

(-)-2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etyl]-nikotínamid

2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etyl]-nikotínamid (0,800 g) sa rozdelí na kolóne Chiral Cel AD elúciou zmesou 90:9,9:0,1 heptánu, izopropanolu a dietyléteru, čím sa získa pevná látka. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa pevná látka (0,393 g). Teplota topenia 133 až 135°C. $a_D = -48,8^\circ$ ($c = 0,2$).

Postupom podľa príkladu 147 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 148.

Príklad 148

(+)-2-(5-chlórpyridin-3-yloxy)-N-[1-(5-chlórtiofen-2-yl)-etyl]-nikotínamid

Teplota topenia 133 až 135°C. $a_D = +40,6^\circ$ ($c = 0,2$).

Príklad 149

(R)-N-(2-hydroxy)-1-fenyletyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Roztok 2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínovej kyseliny (0,250 g, 1,2 mmol) v tionylchloride (10 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom. Po 1 hodine sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a zahustí sa pri zníženom tlaku. Vzniknutý zvyšok sa suspenduje v tetrahydrofuráne (10 ml) a po kvapkách sa pri teplote 0°C pridáva k roztoku (R)-2-hydroxy-1-fenyletylamínu (0,160 g, 1,2 mmol) v pyridíne (5 ml). Po 30 minútach sa zmes ohreje na teplotu miestnosti, mieša sa pri teplote miestnosti počas 1 hodiny a zahustí sa, čím sa odstráni

pyridín. Surový produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou etylacetátom za získa žltý olej. HRMS 336,1324. a_D = +63,9°, 12,6 mg/ml v metylénchloridu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,76 (široký s, 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).

Príklad 150

(R)-3-(4-fenyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-(pyridin-3-yloxy)-pyridín

Roztok (R)-N-(2-hydroxy-2-fenyl-etyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamidu (0,050 g, 0,16 mmol) a fosforoxychloridu (150 ml, 1,6 mmol) v toluéne (10 ml) sa mieša cez noc. Zmes sa zahustí k suchu a rozpustí sa v metanole (10 ml) a pridá sa uhličitan draselný (250 ml). Zmes sa mieša počas 24 hodín pri teplote miestnosti. Metanol sa odparí a zvyšok sa vyberie do etylacetátu. Premyje sa vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad Na_2SO_4 a zahustí sa, čím sa získa produkt, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 1:1 etylacetátu a hexánu sa získa bezfarbý olej (0,020 g). HRMS 318,1227. a_D = +21,2°, 9,5 mg/ml v metylénchloride. ^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, $J=8,1$ Hz, 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).

Postupom podľa príkladu 150 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 151, ale (R)-N-(2-hydroxy-2-fenyletyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid sa nahradí zodpovedajúcim hydroxy-nikotínamidom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 151

(S)-3-(4-fenyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-(pyridin-3-yloxy)-pyridín

HRMS 318,1267. $a_D = -19,2^\circ$, 11,2 mg/ml v metylénchloride.
 ^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).

Príklad 152

(S)-N-(2-hydroxy-1-fenyletyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotín-
amid

Roztok 2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínové kyseliny (0,500 g) v tiónylchloride (10 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 1 hodiny. Zmes sa zahustí k suchu, rozpustí sa v 10 ml tetrahydrofuránu a použije sa bezprostredne. K roztoku (S)-2-fenylglycinolu (0,190 g, 1,4 mmol) v bezvodom pyridíne (5 ml) sa pri teplote 0°C pridá roztok 2-(3-pyridin-3-yloxy)-nikotinoylchloridu (0,325 g, 1,4 mmol) v tetrahydrofuráne (5 ml) a pyridíne (5 ml), mieša sa pri teplote 0°C počas 30 minút a cez noc sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Zmes sa zahustí pri zníženom tlaku a zahustený surový produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 1:1 etylacetátu a hexánu sa získa bezfarbý olej. HRMS 336,1358. $a_D = -69,2^\circ$, $c = 6,2$ mg/ml v metylénchloride. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,77 (široký s, 1H), 3,98-4,08 (m, 2H), 5,31-5,36 (m, 1H), 7,14-7,40 (m, 7H), 7,57-7,60 (m, 1H), 8,19 (dd, $J=1,9$ Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,44-8,61 (m, 4H).

Postupom podľa príkladu 152 sa pripravujú zlúčeniny podľa príkladov 153 až 156, ale (S)-2-fenylglycinol sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 153

(R)-N-(1-hydroxymetyl-2-metyl-propyl)-2-pyridin-3-yloxy)-
nikotínamid

HRMS 302,15050. $a_D = +6,1^\circ$, 8,7 mg/ml v metylénchloride.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (dd, $J=14,9$ Hz, 6,8 Hz, 6H),
1,98-2,07 (m, 1H), 2,99 (široký s, 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, 1H), 8,18 (dd, $J=$
4,8 Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,52-8,62 (m, 3H).

Príklad 154

(S)-N-(1-hydroxymetyl-2-metyl-propyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-
nikotínamid

HRMS 302,1475. $a_D = -6,3^\circ$, 10,4 mg/ml v metylénchloride.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,00 (dd, $J=14,9$ Hz, 6,8 Hz, 6H),
2,00-2,07 (m, 1H), 3,09 (široký s, 1H), 3,75-3,78 (m, 2H),
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).

Príklad 155

(S)-N-(1-hydroxymetyl)-2-metyl-butyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-
nikotínamid

HRMS 316,1661. $a_D = -10,8^\circ$, 10,0 mg/ml v metylénchloride.
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 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 (široký s, 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, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,60-8,63 (m, 1H).

Príklad 156

N-(2-hydroxy-1,1-dimetyl-etyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

HRMS 288,1376. ^1H NMR (400 Mhz, CDCl_3) δ 1,41 (s, 6H), 3,70 (d, $J=5,6$ Hz, 2H), 4,54 (široký s, 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 (široký s, 1H), 8,18 (dd, $J=4,8$ Hz, 2,1 Hz, 1H), 8,53-8,59 (m, 3H).

Príklad 157

N-(2-chlórbenzyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(1H-indol-4-yloxy)-nikotínovej kyseliny (0,055 g, 0,216 mmol), 2-chlórbenzylamínu (0,034 g, 0,238 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,035 g, 0,259 mmol) v bezvodom dimetylformamide (5 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,054 g, 0,281 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa bielorúžová pevná látka (0,053 g). Teplota topenia 185 až 187°C. Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ vypočítané: C 66,76, H 4,27, N 11,12, zistené: C 66,42, H 4,14, N 10,95.

Postupom podľa príkladu 157 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 158, ale 2-chlórbenzylamín sa nahradí zodpovedajúcim aminorom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 158

N-(5-chlórťiofen-2-ylmetyl)-2-(1H-indol-4-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 157 až 159°C. Analýza pre $C_{19}H_{14}N_3O_2ClS$ vypočítané: C 59,45, H 3,68, N 10,9, zistené: C 59,38, H 3,94, N 10,95.

Príklad 159

N-(5-acetylťiofen-2-ylmetyl)-2-(pyridín-3-yloxy)-nikotínamid

Roztok N-[5-(2-metyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-ťiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridín-3-yloxy)-nikotínamidu (0,680 g) v 2 N kyseline chlórovodíkovej (20 ml) a metylénchloride (20 ml) sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa extrahuje chloroformom, premyje sa vodou, vysuší sa nad $MgSO_4$, prefiltruje sa zahustí sa za vzniku pevnej látky, ktorá sa rozmelí v dietylétere, čím sa získa biela pevná látka (0,480 g). Teplota topenia 201 až 203°C. Analýza pre $C_{18}H_{15}N_3O_3S$ vypočítané: C 61,18, H 4,28, N 11,89, zistené: C 60,09, H 4,25, N 11,61.

Príklad 160

N-[5-(1-hydroxy-etyl)-ťiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridín-3-yloxy)-nikotínamid

K miešanej suspenzii N-(5-acetyl-ťiofen)-2-ylmetyl)-2-(pyridín-3-yloxy)-nikotínamidu (0,300 g, 0,85 mmol) v metylénchloride (25 ml) a tetrahydrofuráne (25 ml) sa pri teplote miestnosti pridá borohydrid sodný (0,035 g, 0,93 mmol) a mieša sa počas 2 hodín. K zmesi sa pridá nasýtený NH_4Cl (~1 ml) a zahustí sa pri zníženom tlaku asi na 15 ml. Zmes sa naleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý

sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 5 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,207 g). Teplota topenia 92 až 94°C. Analýza pre $C_{18}H_{17}N_3O_3S$ vypočítané: C 60,83, H 4,82, N 11,82, zistené: C 60,68, H 4,77, N 11,89.

Príklad 161

3-(5-fenyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-(pyridin-3-yloxy)-pyridín

Roztok N-(2-hydroxy-2-fenyletyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamidu (0,450 g, 1,3 mmol) a fosforoxychloridu (1,25 ml, 13 mmol) v toluéne (5 ml) sa mieša cez noc. Zmes sa zahustí k suchu a rozpustí sa v metanole (5 ml) a pridá sa uhličitan draselný (0,500 g). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa naleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou etylacetátom sa získa bezfarebný olej (0,042 g). HRMS 318,1269. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

Príklad 162

(S)-3-(4-izopropyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-(pyridín-3-yloxy)-pyridín

Roztok N-(1-hydroxy-2-metyl-propyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamidu (0,090 g, 0,299 mmol) a fosforoxychloridu (1,0 ml) v toluéne (5 ml) sa mieša cez noc. Zmes sa zahustí k suchu a rozpustí sa v metanole (5 ml) a pridá sa uhličitan draselný

(0,250 g). Zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Zmes sa naleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného a zahustia sa za vzniku produktu, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou etylacetátom sa získa bezfarebný olej (0,053 g).

MS m/z $[M+]$ 284. $a_D = +47,1^\circ$, 5,5 mg/ml v metylénchloride.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

Postupom podľa príkladu 162 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 163, ale N-(1-hydroxy-2-metyl-propyl)-2-(pyridín-3-yloxy)-nikotínamid sa nahradí zodpovedajúcim hydroxynikotínamidom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 163

(R)-3-(4-izopropyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-(pyridín-3-yloxy)-pyridín

HRMS 284,13915. $a_D = -52,7^\circ$, 10,0 mg/ml v metylénchloride.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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, $J=4,5$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,50 (d, $J=2,7$ Hz, 1H).

Príklad 164

(R)-3-(4-sek.-butyl-4,5-dihydro-oxazol-2-yl)-2-(pyridín-3-yloxy)-pyridín

Roztok N-(1-hydroxymetyl)-2-metyl-butyl)-2-(pyridín-3-yloxy)-nikotínamidu (0,120 g, 0,400 mmol) a fosforoxychloridu (400 ml, 4,0 mmol) v toluéne (5 ml) sa mieša cez noc. Zmes

sa zahustí k suchu a rozpustí sa v metanole (5 ml) a pridá sa uhličitan draselný (0,250 g). Zmes sa zahustí za vzniku surového produktu, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou etylacetátom sa získa bezfarebný olej (0,060 g). Analýza pre $C_{17}H_{19}N_3O_2$ vypočítané: C 68,67, H 6,44, N 14,13, zistené: C 68,28, H 6,82, N 13,33. HRMS 298,1530. $a_D = -42,9^\circ$, 11,2 mg/ml v metylénchloride. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) 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).

Príklad 165

5-([2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-karbonyl]-amino)-metyl)-1H-indol-2-karboxylová kyselina

Roztok etylesteru 5-([2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-karbonyl]-amino)-metyl)-1H-indol-2-karboxylovej kyseliny (0,043 g, 0,099 mmol) v 1 N hydroxide sodnom (0,25 ml, 0,25 mmol) a etanole (5 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 9 hodín. Zmes sa zahustí pri zníženom tlaku k suchu a rozpustí sa vo vode (2 ml). Zmes sa okyslí 2 N kyselinou chlorovodíkovou, čím sa získa biela pevná látka, ktorá sa izoluje filtráciou (0,032 g). Teplota topenia 236 až 238°C. Analýza pre $C_{22}H_{16}N_3O_4F$ vypočítané: C 65,18, H 3,98, N 10,37, zistené: C 65,12, H 4,08, N 10,20.

Príklad 166

(R)-3-(4-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-2-(pyridin-3-yloxy)-pyridín

Roztok 2-(pyridin-3-yloxy)-pyridín-3-karbaldehydu (0,150 g, 0,75 mmol), (R)-1-fenyletán-1,2-diolu (0,105 g,

0,75 mmol) a pTSA (0,005 g) v toluéne (10 ml) sa zahrieva k varu pod spätným chladičom cez noc. Zmes sa zahustí pri zníženom tlaku a rozpustí sa v etylacetáte. Organická fáza sa premyje nasýteným hydrogenuhlíčitanom a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad Na_2SO_4 a čistí sa chromatografiou na silikagéli a elúciou dietyléterom sa získa žltý olej (zmes cis a trans). HRMS 321,1260. $a_D = -46,3^\circ$, 9,2 mg/ml v metylénchloride. ^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).

Postupom podľa príkladu 166 sa pripraví zlučenie podľa príkladov 167 až 169, ale (R)-1-fenyl-etán-1,2-diol sa nahradí zodpovedajúcim diolom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 167

(S)-3-(4-fenyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-2-(pyridin-3-yloxy)-pyridín

Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$ vypočítané: C 71,24, H 5,03, N 8,74, zistené: C 71,02, H 5,32, N 8,03. $a_D = -48,8^\circ$, 12,8 mg/ml v metylénchloride. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 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).

Príklad 168

(S)-3-[4-(2-chlórfenyl)-[1,3]dioxolan-2-yl]-2-(pyridín-3-yl-oxy)-pyridín

Analýza pre $C_{19}H_{15}N_2O_3Cl$. HRMS 355,0864. $a_D = +55,5^\circ$, 12,1 mg/ml v metylénchloride. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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).

Príklad 169

(R)-3-[4-(2-chlórfenyl)-[1,3]dioxolan-2-yl]-2-(pyridín-3-yloxy)-pyridín

Zmes cis a trans izomérov: Analýza pre $C_{19}H_{15}N_2O_3Cl$ vypočítané: C 64,32, H 4,26, N 7,90, zistené: C 64,31, H 4,42, N 7,72. $a_D = -61,1^\circ$, 10,2 mg/ml v metylénchloride. ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 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).

Príklad 170

2-[2-(pyridín-3-yloxy)-pyridín-3-yl]-3-oxa-1-aza-spiro-[4,4]non-1-en

Roztok N-(1-hydroxymetyl-cyklopentyl)-2-(pyridín-3-yl-oxy)-nikotínamidu (0,045 g, 0,144 mmol) a fosforoxychloridu v toluéne (5 ml) sa mieša cez noc. Zmes sa zahustí k suchu a rozpustí sa v metanole (5 ml) a pridá sa uhličitan draselný. Zmes sa zahustí za vzniku surového produktu, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou etylacetátom sa získa žltý olej (0,021 g). HRMS 296,1417. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 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, $2H$).

Príklad 171

N-propyl-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

K roztoku 2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínovej kyseliny ($0,100$ g, $0,462$ mmol), BOP ($0,205$ g, $0,463$ mmol) a DIEA ($0,242$ ml) v dimetylformamide (5 ml) sa pridá n-propylamín (40 ml, $0,486$ mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti počas 4 hodín. K reakčnej zmesi sa pridá 10 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú striedavými dávkami 5% kyseliny citrónovej a nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku produktu, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou dietyléterom sa získa biela kryštalická pevná látka ($0,068$ g). Teplota topenia 55 až $56^\circ C$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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, $1H$), $7,72$ (široký s, $1H$), $8,16$ (dd, $J=4,8$ Hz, $2,1$ Hz, $1H$), $8,52-8,63$ (m, $3H$).

Postupom podľa príkladu 171 sa pripravujú zlúčeniny podľa príkladov 172 až 182, ale n-propylamín sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 172

N-izopropyl-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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, $1H$), $7,51$ (široký s, $1H$), $7,53-7,57$ (m, $1H$), $8,16$ (dd, $J=4,8$ Hz, $2,1$ Hz, $1H$), $8,53-8,62$ (m, $3H$).

Príklad 173

N-izobutyl-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Analýza pre $C_{15}H_{17}N_3O_2$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 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 (široký s, 1H), 8,16 (dd, $J=4,8$ Hz, 1,9 Hz, 1H), 8,52-8,63 (m, 3H).

Príklad 174

N-butyl-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 55 až 56°C. Analýza pre $C_{15}H_{17}N_3O_2$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,93 (t, $J=7,5$ Hz, 3H), 1,37-1,44 (m, 2H), 1,57,-1,65 (m, 2H), 3,48-6,53 (m, 2H), 7,16-7,19 (m, 1H), 7,38-7,42 (m, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,70 (široký s, 1H), 8,15 (dd, $J=4,8$ Hz, 1,9 Hz, 1H), 8,51-8,63 (m, 3H).

Príklad 175

N-pentyl-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 61 až 62°C. Analýza pre $C_{16}H_{19}N_3O_2$ vypočítané: C 67,32, H 6,71, N 14,72, zistené: C 67,52, H 6,88, N 14,23.

Príklad 176

(S)-N-sek.-butyl-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 64 až 65°C. Analýza pre $C_{15}H_{17}N_3O_2$ vypočítané: C 66,40, H 6,32, N 15,49, zistené: C 66,66, H 6,48, N 14,89.
 $a_D = +9,0^\circ$, 10,9 mg/ml v metylénchloride.

Príklad 177

(R)-N-sek.-butyl-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 55 až 56°C. Analýza pre $C_{15}H_{17}N_3O_2$ vypočítané: C 66,40, H 6,32, N 15,49, zistené: C 67,14, H 6,37, N 14,70. $a_D = -8,48^\circ$, 12,5 mg/ml v metylénchloride.

Príklad 178

2-(pyridin-3-yloxy)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-nikotínamid

Teplota topenia 196 až 197°C. Analýza pre $C_{18}H_{16}N_4O_4S$ vypočítané: C 56,24, H 4,20, N 14,75, zistené: C 54,95, H 4,30, N 14,11.

Príklad 179

2-(pyridin-3-yloxy)-N-(1-sulfamoyl-piperidin-4-ylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 165 až 166°C. HRMS 392,1382.

Príklad 180

N-(1H-indol-4-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 134 až 135°C. Analýza pre $C_{20}H_{16}N_4O_2$ vypočítané: C 69,76, H 4,68, N 16,27, zistené: C 69,45, H 4,63, N 16,15.

Príklad 181

N-pyridin-2-ylmetyl-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 118 až 119°C. Analýza pre $C_{17}H_{14}N_4O_2$ vypo-

čítané: C 66,66, H 4,61, N 18,29, zistené: C 66,24, H 4,58, N 18,21.

Príklad 182

N-benzo[1,3]dioxol-5-ylmetyl)-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Teplota topenia 130 až 131°C. Analýza pre $C_{19}H_{15}N_3O_4$ vypočítané: C 65,32, H 4,33, N 12,03, zistené: C 64,62, H 4,41, N 11,87.

Príklad 183

N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-trifluórmetyl-fenoxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-trifluórmetyl-fenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,311 g, 1,1 mmol), 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu (0,200 g, 1,21 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,178 g, 1,32 mmol) v bezvodom dimetylformamide (15 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,275 g, 1,43 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 250 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 4 % metanolu v metylénchloride, čím sa získa pena (0,350 g). Teplota topenia 37 až 39°C. ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

Postupom podľa príkladu 183 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 184, ale 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 184

N-(2-chlórbenzyl)-2-(3-trifluórmetyl-fenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 88 až 90°C. Analýza pre $C_{20}H_{14}N_2O_2F_3Cl$ vypočítané: C 59,05, H 3,47, N 6,89, zistené: C 58,89, H 3,39, N 6,94.

Príklad 185

2-(2-chlórfenyl)-N-[2-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-acetamid

K miešanému roztoku 2-chlórbenzoovej kyseliny (0,200 g, 1,17 mmol), 2-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-ylamínu (0,239 g, 1,28 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,190 g, 1,40 mmol) v bezvodom dimetylformamide (15 ml) sa pridá 2-dietyl-aminoetylchloridhydrochlorid (0,292 g, 1,52 mmol) a mieša sa cez víkend. Zmes sa zriedi 200 ml vody a extrahuje sa etyl-acetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli. Rekryštalizáciou zo zmesi etyl-acetátu a hexánu sa získa pevná látka (0,093 g). Teplota topenia 137 až 139°C. Analýza pre $C_{18}H_{14}N_3O_2Cl$ vypočítané: C 63,63, H 4,15, N 12,37, zistené: C 63,30, H 4,30, N 12,34.

Postupom podľa príkladu 185 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 186, ale 2-chlórbenzoová kyselina sa nahradí zodpovedajúcou karboxylovou kyselinou. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 186

2-(4-acetylfenyl)-N-[2-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-acetamid

Teplota topenia 110 až 112°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 2,6 (3H, s), 3,90 (2H, s), 7,0-8,7 (12H, m).

Príklad 187

2-(3-chlórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-
nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,301 g, 1,21 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-olu (0,200 g, 1,21 mmol) a 1-hydroxybenzotriazolhydrátu (0,178 g, 1,32 mmol) v bezvodom dimetylformamide (15 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,275 g, 1,43 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 200 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou, 1N hydroxidom sodným a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku olaja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 6 % metanolu v metylénchloride sa získa pevná látka (0,258 g). Teplota topenia 57 až 59°C. Analýza pre $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ vypočítané: C 66,50, H 5,33, N 7,06, zistené: C 67,15, H 5,95, N 6,68.

Postupom podľa príkladu 188 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 189, ale 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 3 hodinami.

Príklad 189

N-(2-chlórbenzyl)-2-(3-chlórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 126 až 128°C. Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$ vypočítané: C 61,14, H 3,78, N 7,51, zistené: C 61,07, H 3,73, N 7,51.

Príklad 190

(S)-2-(4-{2-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-[1,3]dioxolan-4-yl}-fenyl)-propan-2-ol

K roztoku etylesteru (S)-4-{2-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-[1,3]dioxolan-4-yl}-benzoovej kyseliny (0,085 g, 0,2 mmol) v tetrahydrofuráne (5 ml) sa pri teplote -78°C sa po kvapkách pridáva 1,4 M metyllítium v dietylétere (0,45 ml, 0,6 mmol), pričom teplota sa udržiava pod -60°C a potom sa mieša pri teplote -78°C počas 90 minút. Zmes sa ohreje na 0°C , pridá sa nasýtený NH_4Cl a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 1:4 etylacetátu a hexánu sa získa bezfarebný olej (0,45 g). Analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{F}$ vypočítané: C 69,86, H 5,61, N 3,54, zistené: 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).

Postupom podľa príkladu 190 sa pripraví zlúčeniny podľa príkladov 191 až 192, ale etylester (S)-4-{2-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-[1,3]dioxolan-4-yl}-benzoovej kyseliny sa nahradí zodpovedajúcim esterom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 3 hodinami.

Príklad 191

cis-(R)-2-(4-{2-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-[1,3]dioxolan-4-yl}-fenyl)-propan-2-ol

Analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{F}$. $\alpha_D = -45,3^{\circ}$, 15,2 mg/ml v metylénchloride. ^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 (m, 2H).

Príklad 192

trans-(R)-2-(4-{2-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-[1,3]-dioxolan-4-yl}-fenyl)-propan-2-ol

Analýza pre $C_{23}H_{22}NO_4F$. ^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).

Príklad 193

2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-nikotínamid

K roztoku 2-(4-fluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,110 g, 0,470 mmol), BOP (0,205 g, 0,470 mmol) a DIEA (0,242 ml, 1,42 mmol) v dimetylformamide (5 ml) sa pridá 4-aminometylbenzén-sulfónamid (0,105 g, 0,470 mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti cez noc. Pridá sa voda a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú striedavo dávkami 5% kyseliny citrónovej a nasýteného hydrogenuhličitanu, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku produktu, ktorý sa prekryštalizuje z etylacetátu a získajú sa biele kryštály (0,100 g). Teplota topenia 222 až 223°C. Analýza pre $C_{19}H_{16}N_3O_4SF$ vypočítané: C 56,85, H 4,02, N 10,47, zistené: C 55,52, H 4,14, N 10,16.

Postupom podľa príkladu 193 sa pripraví zlúčeniny podľa príkladov 194 až 195, ale 4-aminometyl-benzénsulfónamid sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 3 hodinami.

Príklad 194

2-(4-fluórfenoxy)-N-(1-sulfamoyl-piperidin-4-ylmetyl)-
nikotínamid

Teplota topenia 225 až 226°C. Analýza pre $C_{18}H_{21}N_4O_4SF$ vypo-
čítané: C 52,93, H 5,18, N 13,72, zistené: C 52,73, H 5,16,
N 13,72.

Príklad 195

N-(3,4-dihydro-2H-pyran-2-ylmetyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotín-
amid

Teplota topenia 55 až 57°C. HRMS 329,1324.

Príklad 196

2-(3-kyánfenoxy)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-nikotínamid

K roztoku 2-(3-kyánfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,140 g, 0,600 mmol), BOP (0,260 g, 0,600 mmol) a DIEA (0,310 ml, 1,8 mmol) v dimetylformamide (5 ml) sa pridá 4-aminometylbenzén-sulfónamid (0,135 g, 0,600 mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti cez noc. Pridá sa voda a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú striedavo 5% kyselinou citrónovou a nasýteným hydrogenuhlíčitanom, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku produktu, ktorý sa prekryštalizuje z etylacetátu a získa sa biela pevná látka (0,100 g). Teplota topenia 179 až 180°C. Analýza pre $C_{20}H_{16}N_4O_4S$ vypočítané: C 58,81, H 3,95, N 13,72, zistené: C 57,47, H 4,15, N 13,45.

Príklad 197

N-(4-sulfamoylbenzyl)-2-(3-tetrazol-1-yl-fenoxy)-nikotínamid

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 (široký s, 1H), 8,20-8,22 (m, 1H), 8,60-8,61 (m, 1H).

Príklad 199

2-(3-chlórphenoxý)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexyl-metyl]-nikotínamid

K etylesteru 4-([2-(3-chlórphenoxý)-pyridín-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (0,220 g, 0,53 mmol) v tetrahydrofuráne (5 ml) sa pri teplote -78°C po kvapkách pridáva 1,4 M metyllítium v dietylétere (1,13 ml, 1,58 mmol), pričom sa teplota udržiava pod -60°C a potom sa mieša pri teplote -78°C počas 2 hodín a potom nechá ohriať na teplotu miestnosti. Pridá sa nasýtený NH₄Cl a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na₂SO₄, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku produktu, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 2:3 etylacetátu a hexánu, čím sa získa špinavo biely olej (0,040 g). 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 (široký s, 1H), 8,19-8,21 (m, 1H), 8,60-8,62 (m, 1H).

Príklad 200

2-(3-metoxýphenoxý)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-nikotínamid

K roztoku 2-(3-metoxý-phenoxý)-nikotínovej kyseliny (0,200 g, 0,820 mmol), BOP (0,360 g, 0,820 mmol) a DIEA (425 ml, 2,45 mmol) v dimetylformamide (5 ml) sa pridá 4-aminometylbenzén-sulfónamid (0,182 g, 0,820 mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti cez noc. Pridá sa voda a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú striedavo dávkami 5% kyse-

liny citrónovej a nasýteného hydrogenuhličitanu, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku produktu, ktorý sa prekryštalizuje z etylacetátu, čím sa získa biela pevná látka (0,260 g). Teplota topenia 142 až 143°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ vypočítané: C 58,10, H 4,63, N 10,16, zistené: C 58,11, H 4,91, N 9,83.

Postupom podľa príkladu 200 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 201, ale 4-aminometyl-benzénsulfónamid sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 3 hodinami.

Príklad 201

N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-metoxifyenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 69 až 71°C. Analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ vypočítané: C 72,39, H 6,16, N 7,14, zistené: C 69,42, H 6,34, N 7,17.

Príklad 202

2-(3-fluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-fluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,250 g, 1,07 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-olu (0,195 g, 1,18 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,173 g, 1,28 mmol) v bezvodom dimetylformamide (15 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,173 g, 1,28 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 300 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa pevná látka (0,400 g). Teplota

topenia 106 až 108°C. Analýza pre $C_{22}H_{21}N_2O_3F$ vypočítané:
C 69,46, H 5,56, N 7,36, zistené: C 69,05, H 5,68, N 7,25.

Príklad 203

N-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-2-[4-(1-hydroxy-1-metyl-
etyl)-fenyl]-acetamid

K 2-(4-acetylphenyl)-N-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-
acetamidu (0,270 g, 0,741 mmol) v tetrahydrofuráne (15 ml) sa
pri teplote -78°C injekčnou striekačkou pridáva 1,0 M metyl-
lítium v tetrahydrofuráne (1,63 ml, 1,63 mmol) a mieša sa pri
teplote -78°C počas 75 minút. Pridá sa ďalších 0,8 ml metyl-
lítia a zmes sa ohrieva na teplotu 0°C počas 10 minút a potom
sa ochladí na -78°C. Pridá sa voda, nechá sa ohriať na teplotu
miestnosti a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické ex-
trakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia
sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku bielej
pevnej látky, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli
a elúciou 2 % metanolu v metylénchloride sa získa biela pevná
látka. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa
pevná látka (0,032 g). Teplota topenia 135 až 137°C. Analýza
pre $C_{22}H_{21}N_2O_3F$ vypočítané: C 69,46, H 5,56, N 7,36, zistené:
C 69,46, H 5,92, N 7,73.

Príklad 204

(-)-N-[5-(1-hydroxyetyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridin-3-yl-
oxy)-nikotínamid

N-[5-(1-hydroxyetyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridín-3-yl-
oxy)-nikotínamid (0,287 g) sa rozdelí na kolóne Chiral Cel OJ
elúciou zmesou 70:30 heptánu a izopropanolu, čím sa získa pro-
dukt. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa
pevná látka (0,070 g). Teplota topenia 85 až 87°C. Analýza pre

$C_{18}H_{17}N_3O_3S$ vypočítané: C 60,83, H 8,82, N 11,82, zistené: C 55,38, H 4,68, N 10,82. $a_D = -7,02^\circ$.

Postupom podľa príkladu 204 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 205.

Príklad 205

(+)-N-[5-(1-hydroxyetyl)-tiofen-2-ylmetyl]-2-(pyridin-3-yl-oxy)-nikotínamid

Teplota topenia 88 až $90^\circ C$. Analýza pre $C_{18}H_{17}N_3O_3S$ vypočítané: C 60,83, H 8,82, N 11,82, zistené: C 57,80, H 5,06, N 11,21.
 $a_D = +7,73^\circ$.

Príklad 206

N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-metyl-sulfanyl-fenoxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-metylsulfanyl-fenoxy)-nikotínovej kyseliny (2,5 g, 9,58 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-olu (1,896 g, 11,50 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (1,55 g, 11,5 mmol) v bezvodom dimetylformamide (60 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (2,39 g, 12,45 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 300 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku žltého oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 3,5 % metanolu v metylénchloride sa získa biela pevná látka. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa pevná látka (0,550 g). Teplota topenia 107 až $109^\circ C$. Analýza pre $C_{23}H_{24}N_2O_3S$ vypočítané: C 67,62, H 5,92, N 6,86, zistené: C 67,53, H 5,76, N 6,91.

Príklad 207

N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-metansulfonyl-fenoxy)-nikotínamid

Roztok N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)benzyl]-2-(3-metyl-sulfanyl-fenoxy)-nikotínamidu (3,5 g, 8,5 mmol) a MCPBA (3,945 g, 18,8 mmol) v metylénchloride (40 ml) sa mieša pri teplote miestnosti počas 1 hodiny. Zmes sa zriedi etylacetátom, premyje sa vodou, 1N hydroxidom sodným a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku bielej pevnej látky, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 2 % metanolu v metylénchloride sa získa biela pevná látka (1,64 g). Teplota topenia 51 až 53°C. Analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ vypočítané: C 62,71, H 5,49, N 6,38, zistené: C 61,87, H 5,48, N 6,29.

Príklad 208

N-pyridin-4-ylmetyl-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid

Roztok 2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínové kyseliny (0,0664 g, 0,31 mmol) v tionylchloride (1,12 ml, 15,4 mmol) sa zahrieva na teplotu 50°C. Po 1,5 hodine sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a zahustí sa pri zníženom tlaku. Pri teplote miestnosti sa pridá pyridín (2,5 ml) a potom C-pyridin-4-ylmetylamin (47 ml, 0,47 mmol). Po 2 hodinách sa zmes zahustí, čím sa odstráni pyridín. Surový produkt sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 9:1 etylacetátu a metanolu sa získa pevná látka (0,0331 g). Teplota topenia 142 až 144°C. Analýza pre $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$ vypočítané: C 66,66, H 4,61, N 18,29, zistené: C 66,40, H 4,56, N 17,94.

Príklad 209

2-(4-fluórfenoxy)-N-(5-metyl-pyrazin-2-ylmetyl)-nikotínamid

Roztok 2-(4-fluórfenoxy)-nikotínové kyseliny (0,0766 g, 0,33 mmol) v tionylchloride (2 ml) sa zahrieva na teplotu 50°C. Po 1,5 hodine sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a zahustí sa pri zníženom tlaku. Vzniknutý zvyšok sa rozpustí v pyridíne (2 ml) a pridá sa C-(5-metyl-pyrazin-2-yl)-metylamin (0,14 g, 1,0 mmol). Po 1,5 hodine sa zmes zahustí pri zníženom tlaku a čistí sa chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 1:1 etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka. Teplota topenia 159°C. Analýza pre $C_{18}H_{15}N_4O_2F$ vypočítané: C 63,90, H 4,47, N 16,56, zistené: C 63,78, H 4,39, N 16,26.

Postupom podľa príkladu 63 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 63a, ale (metyl-pyrazin-2-yl)-metylamin sa nahradí zodpovedajúcim aminom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 210

Etylester 5-([2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-karbonyl]-amino)-pentánovej kyseliny

Analýza pre $C_{19}H_{21}N_2O_4F$ vypočítané: C 63,32, H 5,87, N 7,77, zistené: 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, $J=2,07, 7,67$).

Príklad 211

2-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-fenyl]-N-[2-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-acetamid

K roztoku 2-(4-acetylphenyl)-N-[2-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-acetamidu (0,130 g, 0,374 mmol) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pri teplote -78°C pridá 1,0 M metyllítium v tetrahydrofuráne (1,123 ml, 1,123 mmol) a mieša sa pri teplote -78°C počas 30 minút. Potom sa nechá ohriať na teplotu miestnosti počas 30 minút a opäť sa ochladí na teplotu -78°C . Pridá sa voda a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku produktu, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 3 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a he-xánu sa získa pevná látka (0,045 g). Teplota topenia 122 až 124°C . Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ vypočítané: C 69,41, H 5,82, N 11,50, zistené: C 69,02, H 6,12, N 11,30.

Príklad 212

2-(4-fluórfenoy)-N-(5-hydroxy-5-metylhexyl)-nikotínamid

K roztoku etylesteru 5-([2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-karbo-nyl]-amino)-pentánovej kyseliny (0,0321 g, 0,06 mmol) v tetrahydrofuráne (1 ml) sa pri teplote -78°C injekčnou striekačkou pridáva 1,4 M metyllítium v dietylétere (186 ml, 0,26 mmol) a mieša sa pri teplote -78°C počas 2 hodín. Pridá sa 200 ml vody a zmes sa ohreje na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi etylacetátom, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku číreho oleja. Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ vypočítané: C 65,88, H 6,69, N 8,09, zistené: 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, $J=2,16, 7,67$).

Príklad 213

N-[2-(3-acetylfenoxy)-pyridin-3-yl]-2-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-fenyl]-acetamid

K roztoku 2-(4-acetylfenyl)-N-[2-(3-kyánfenoxy)-pyridin-3-yl]-acetamidu (0,250 g, 1,484 mmol) v tetrahydrofuráne (15 ml) sa pri teplote -78°C pridá 1,0 M metyllítium v tetrahydrofuráne (5,2 ml, 5,2 mmol) a mieša sa pri teplote -78°C počas 2 hodín. Pridá sa ďalších 2,0 ml metyllítia a mieša sa počas 5 minút, pričom sa nechá ohriať na teplotu miestnosti. Pridá sa voda a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 30 % etylacetátu v hexáne. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získajú biele kryštály (0,082 g). Teplota topenia 85 až 87°C . Analýza pre $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ vypočítané: C 71,27, H 5,98, N 6,93, zistené: C 68,61, H 6,30, N 6,19.

Príklad 214

2-(3-kyánfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid

K roztoku etylesteru 4-([2-(3-kyánfenoxy)-pyridin-3-ylkarbamoyl]-metyl)-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (0,180 g, 0,46 mmol) v tetrahydrofuráne (6 ml) sa pri teplote -78°C pridáva injekčnou striekačkou 1,4 M metyllítium v dietylétere (980 ml, 1,37 mmol) a mieša sa pri teplote -78°C počas 2 hodín. Pridá sa 200 ml nasýteného NH_4Cl a ohreje sa na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi etylacetátom, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku svetložltého oleja, ktorý stáťm vykryštalizuje. Teplota topenia 129 až 130°C . Analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ vypočítané: C 70,21, H 6,92, N 10,68, zistené: C 69,23, H 6,88, N 10,37.

Príklad 215

Metylester 3-{3-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl-karbamoyl]-pyridin-2-yloxy}-benzoovej kyseliny

K miešanému roztoku 2-(3-metoxycarbonyl-fenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,400 g, 1,463 mmol), 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu (0,266 g, 1,61 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,237 g, 1,755 mmol) v bezvodom dimetylformamide (20 ml) sa pridá 2-dietylamoetylchlorid-hydrochlorid (0,365 g, 1,90 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku bielej peny (0,360 g). MS (m/e) 420 ($\text{M}^+ + 1$). ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,50 (6H, s), 3,90 (3H, s), 4,70 (2H, d, $J=5,60$ Hz), 7,20-8,65 (12H, m).

Príklad 216

2-(4-fluór-fenoxy)-N-(5-oxo-morfolin-2-ylmetyl)-nikotínamid

Roztok 6-aminometyl-morfolin-3-on-hydrochloridu (0,200 g, 1,2 mmol) a trietylaminu (0,150 g, 1,5 mmol) v dimetylformamide sa mieša pri teplote miestnosti počas 30 minút. K tomuto miešanému roztoku sa pridá 2-(4-fluór-fenoxy)-nikotínová kyselina (0,280 g, 1,2 mmol), 1-hydroxybenzotriazol-hydrát (0,237 g, 1,755 mmol) a 2-dietylamoetylchlorid-hydrochlorid (0,30 g, 1,56 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku bielej pevnej látky, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 5 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získajú biele kryštály (0,175 g). Teplota topenia 157 až 159°C. Analýza pre $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ vypočítané: C 59,14, H 4,67, N 12,17, zistené: C 59,00, H 4,69, N 12,19.

Príklad 217

2-(3-kyánfenoxy)-N-(5-metyl-pyrazin-2-ylmetyl)-nikotínamid

Roztok 2-(3-kyánfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,0067 g, 0,03 mmol) v tionylchloride (500 ml, 6,9 mmol) sa mieša pri teplote miestnosti počas 3 hodín a zahustí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa biela pevná látka. K zvyšku sa pridá pyridín (300 ml) a C-(5-metylpyrazin-2-yl)-metylamín (0,0038 g, 0,03 mmol). Zmes sa nechá stáť pri teplote miestnosti počas 3 hodín a potom sa zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa biela pevná látka (0,0093 g). Analýza pre $C_{19}H_{15}N_5O_2$ vypočítané: C 66,08, H 4,38, N 20,26, zistené: C 56,89, H 5,02, N 18,31.

Príklad 218

N-[2-(3-kyánfenoxy)-pyridin-3-yl]-2-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-fenyl]-acetamid

K roztoku 2-(4-acetylfenyl)-N-[2-(3-kyánfenoxy)-pyridin-3-yl]-acetamidu (0,360 g, 0,96 mmol) v tetrahydrofuráne (15 ml) sa pri teplote -78°C pridá 1,0 M metyllítium (2,03 ml, 2,03 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) a mieša sa pri teplote -78°C počas 1 hodiny. K reakčnej zmesi sa pridá voda a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku bielej pevnej látky, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 40 % etylacetátu v hexáne. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získajú biele kryštály (0,115 g). Teplota topenia 97 až 99°C . Analýza pre $C_{23}H_{21}N_3O_3$ vypočítané: C 71,30, H 5,46, N 10,85, zistené: C 70,96, H 5,30 N 10,69.

Príklad 219

2-(pyridin-3-yloxy)-N-(4-trifluóracetyl-benzyl)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(pyridin-3-yloxy)-N-[4-(2,2,2-trifluór-1-hydroxyetyl)-benzyl]-nikotínamidu (0,350 g, 0,87 mmol), NMO (0,153 g, 1,3 mmol) a molekulárnych sietí 4×10^{-1} nm (0,5 g) v metylénchloride sa pridá TPAP (0,015 g, 0,04 mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti počas 4 hodín. Zmes sa prefiltruje cez Celit, premyje sa vodou, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa olej, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 5 % metanolu v metylénchloride, pričom sa získa pevná látka (0,151 g). Teplota topenia 134 až 136°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}_3$ vypočítané: C 59,85, H 3,52, N 10,47, zistené: C 59,56, H 3,63, N 10,20.

Príklad 220

2-(3-acetylfenoxy)-N-pyridin-4-ylmetyl-nikotínamid

K roztoku 2-(3-acetylfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,356 g, 1,39 mmol), C-pyridin-4-yl-metylaminu (0,150 g, 1,39 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,224 g, 1,66 mmol) v bezvodom dimetylformamide sa pridá 1-(3-dimetyl-amino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,319 g, 1,66 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku bielej pevnej látky, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou etylacetátom sa získa biela pevná látka. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,220 g). Teplota topenia 148 až 150°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$ vypočítané: C 67,15, H 4,93, N 12,10, zistené: C 66,57, H 4,55, N 11,43.

Postupom podľa príkladu 220 sa pripraví zlučenie podľa príkladov 221 až 224, ale C-pyridin-4-yl-metylamín sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 221

2-(3-acetylfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-
nikotínamid

Teplota topenia 52 až 54°C. Analýza pre $C_{24}H_{24}N_2O_4$ vypočítané:
C 71,27, H 5,98, N 6,93, zistené: C 69,78, H 5,54, N 6,83.

Príklad 222

2-(3-acetylfenoxy)-N-(2-chlór-benzyl)-nikotínamid

Teplota topenia 140 až 142°C. Analýza pre $C_{21}H_{17}N_2O_3Cl$ vypo-
čítané: C 66,23, H 4,50, N 7,36, zistené: C 65,84, H 4,22,
N 6,88.

Príklad 223

2-(3-acetylfenoxy)-N-[4-(1-hydroxyetyl)-benzyl]-nikotínamid

Teplota topenia 105 až 107°C, MS (m/e) 391 ($M^+ + 1$).

Príklad 224

2-(3-acetylfenoxy)-N-(4-sulfamoyl-benzyl)-nikotínamid

Teplota topenia 162 až 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).

Príklad 225

2-[3-(1-hydroxy-1-metyletyl)-fenoxy]-N-pyridin-4-ylmetyl-nikotínamid

K roztoku 2-(3-acetylfenoxy)-N-pyridin-4-ylmetyl-nikotín-amidu (0,180 g, 0,51 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pri teplote -78°C pridá 1,0 M metyllítium v THF/kumén (1,14 ml, 1,14 mmol) a mieša sa pri teplote -78°C počas 1 hodiny. Pridá sa voda a zriedi sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku produktu, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou etylacetátom sa získa biela pena. 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).

Príklad 226

N-(2-chlórbenzyl)-2-[3-(1-hydroxy-1-metyletyl)-fenoxy]-nikotínamid

K roztoku 2-(3-acetylfenoxy)-N-(2-chlórbenzyl)-nikotín-amidu (0,410 g, 1,307 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pri teplote -78°C pridá 1,0 M metyllítium (2,7 ml, 2,697 mmol) a mieša sa pri teplote -78°C počas 1 hodiny a potom sa nechá ohrievať na teplotu miestnosti počas 1 hodiny. Pridá sa voda a zriedi sa etylacetátom. Organická fáza sa premyje vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 2 % metanolu v metylénchloride sa získa olej. 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, široký s), 8,62 (1H, m).

Postupom podľa príkladu 226 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 227, ale 2-(3-acetylfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-

etyl)-benzyl]-nikotínamid sa nahradí zodpovedajúcim ketónom.
Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 227

N-[4-(1-hydroxy-(1-metyletyl)-benzyl]-2-[3-(1-hydroxy-1-metyletyl)-fenoxy]-nikotínamid

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).

Príklad 228

N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-trifluórmetoxy-fenoxy)-nikotínamid

K roztoku 2-(3-trifluórmetoxy-fenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,409 g, 1,366 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-olu (0,200 g, 1,24 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,185 g, 1,366 mmol) v bezvodom dimetylformamidu sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,286 g, 1,50 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi etylacetátom a premyje sa vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 3,5 % metanolu v metylénchloride sa získa olej (0,430 g). 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, široký s), 8,65 (1H, m).

Príklad 229

N-(4-acetyl-cyklohexylmetyl)-2-(4-fluór-fenoxy)-nikotínamid

K etylesteru 4-[[2-(4-fluór-fenoxy)-pyridin-3-ylkarbamoyl]-metyl]-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (3,01 g, 7,5 mmol) v

tetrahydrofuráne (40 ml) sa pri teplote -78°C pomaly pridáva 1,4 M metyllítium v dietylétere (16,1 ml, 22,5 mmol), mieša sa pri teplote -78°C počas 1 hodiny a pomaly sa ohreje na -30°C . Pridá sa 600 ml nasýteného NH_4Cl a ohreje sa na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi etylacetátom, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku svetlo-žltého oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 3:2 hexánu a etylacetátu sa získa číry olej, ktorý stáťm stuhne (0,3500 g). Teplota topenia 110 až 111°C . Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ vypočítané: C 68,09, H 6,26, N 7,56, zistené: C 67,32, H 6,26, N 7,40.

Príklad 230

2-(2,4-difluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

K roztoku 2-(2,4-difluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,19 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-olu (0,217 g, 1,31 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,177 g, 1,31 mmol) v bezvodom dimetylformamide sa pridá 1-(3-dimetyl-amino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,273 g, 1,43 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 40 % etylacetátu v hexáne sa získa biela pevná látka. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,336 g). Teplota topenia 92 až 94°C . Analýza pre $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_2$ vypočítané: C 66,32, H 5,06, N 7,03, zistené: C 66,28, H 4,92, N 6,89.

Príklad 231

2-(3,4-difluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-
nikotínamid

K roztoku 2-(2,3-difluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,19 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-olu (0,217 g, 1,31 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,177 g, 1,31 mmol) v bezvodom dimetylformamide sa pridá 1-(3-di-metylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,273 g, 1,43 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 40 % etylacetátu v hexáne sa získa olej. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,337 g). Teplota topenia 98 až 100°C. Analýza pre $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_2$ vypočítané: C 66,32, H 5,06, N 7,03, zistené: C 66,40, H 4,94, N 6,89.

Postupom podľa príkladu 231 sa pripraví zlúčeniny podľa príkladov 232 až 233, ale 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol sa nahradí zodpovedajúcim aminorom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 232

2-(3,4-difluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-cyklobutyl)-benzyl]-
nikotínamid

Teplota topenia 74 až 76°C. Analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_3$ vypočítané: C 67,31, H 4,91, N 6,83, zistené: C 67,14, H 4,93, N 6,67.

Príklad 233

N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3,4-difluór-fenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 119 až 121°C. Analýza pre $C_{22}H_{19}N_2O_3F_2Cl$
vypočítané: C 61,65, H 4,42, N 6,47, zistené: C 61,31,
H 4,56, N 6,65.

Príklad 234

Etylester 4-([2-(3-acetylfenoxy)-pyridín-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cyklohexánkarboxylovej kyseliny

Roztok hydrochloridu etylesteru 4-aminometyl-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (0,410 g, 1,853 mmol), 2-(3-acetylfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,500 g, 1,946 mmol), 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,275 g, 2,04 mmol) a 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydrochloridu (0,330 g, 2,22 mmol) v dimetylformamide (30 ml) sa mieša počas 10 minút. K tomuto miešanému roztoku sa pridá trietylamin (0,280 g, 2,78 mmol) a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Zmes sa zriedi vodou (200 ml) a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku žltej pevnej látky, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 40 % etylacetátu v hexáne. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získajú biele kryštály (0,680 g). Teplota topenia 118 až 120°C. ^1H NMR ($CDCl_3$) 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 (2H, m), 4,10 (2H, t), 7,2-8,7 (7H, m).

Postupom podľa príkladu 234 sa pripraví zlúčeniny podľa príkladov 235 až 237, ale hydrochlorid etylesteru 4-amino-

metyl-cyklohexánkarboxylovej kyseliny sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 235

2-(3-acetylfenoxi)-N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

Teplota topenia 102 až 104°C. Analýza pre $C_{24}H_{23}N_2O_4Cl$ vypočítané: C 65,68, H 5,28, N 6,38, zistené: C 65,39, H 5,08, N 6,15.

Príklad 236

2-(4-acetylfenoxi)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

Teplota topenia 95 až 97°C. Analýza pre $C_{24}H_{24}N_2O_4$ vypočítané: C 71,27, H 5,98, N 6,93, zistené: C 70,19, H 5,93, N 7,02.

Príklad 237

2-(3-acetylfenoxi)-N-[2-fluór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

Teplota topenia 68 až 70°C. MS (m/e) 423 ($M^+ + 1$).

Príklad 238

2-(3,5-difluórfenoxi)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

K roztoku 2-(3,5-difluórfenoxi)-nikotínové kyseliny (0,300 g, 1,19 mmol), 2-(4-aminometyl)-propan-2-olu (0,197 g, 1,19 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,177 g, 1,31 mmol) v bezvodom dimetylformamide sa pridá 1-(3-dimetyl-

amino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,273 g, 1,43 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 40 % etylacetátu v hexáne sa získa olej. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,328 g). Teplota topenia 68 až 70°C. Analýza pre $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_2$ vypočítané: C 66,32, H 5,06, N 7,03, zistené: C 67,30, H 5,39, N 6,56.

Príklad 239

Trans-2-(2,4-difluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid

K etylesteru trans-4-([2-(2,4-difluórfenoxy(-pyridín-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (0,516 g, 1,23 mmol) v tetrahydrofuráne (20 ml) sa pri teplote 0°C po kvapkách pridáva 3,0 M metylmagnéziumchlorid (1,2 ml, 3,7 mmol) a mieša sa počas 1 hodiny. Reakčná zmes sa naleje do 150 ml vody, okyslí sa kyselinou oxalovou na pH 3 a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N HCl, 1N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 50 % hexánu v etylacetáte sa získa olej. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,207 g). Teplota topenia 92 až 94°C. Analýza pre $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}_2$ vypočítané: C 65,33, H 6,48, N 6,93, zistené: C 65,27, H 6,26, N 6,73.

Postupom podľa príkladu 239 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 240, ale etylester trans-4-([2-(2,4-difluórfenoxy)-pyridín-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cyklohexánkarboxylovej kyseliny sa nahradí zodpovedajúcim esterom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 240

Trans-2-(3,4-difluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid

Teplota topenia 80 až 82°C, MS (m/e) 405 ($M^+ + 1$).

Príklad 241

Etylester 4-([2-(3-nitrofenoxi)-pyridín-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cyklohexánkarboxylovej kyseliny

K miešanému roztoku hydrochloridu etylesteru 4-aminometyl-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (0,500 g, 2,26 mmol), 2-(3-nitrofenoxi)-nikotínovej kyseliny (0,588 g, 2,26 mmol), 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,366 g, 2,71 mmol) a 1-(3-dimetyl-amino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochloridu (0,564 g, 2,93 mmol) v dimetylformamide (50 ml) sa pridá trietylamin (0,456 g, 4,52 mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti cez víkend. Zmes sa zriedi vodou (150 ml) a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 40 % etylacetátu v hexáne sa získa olej (1,05 g). 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).

Príklad 242

2-(3-acetyl-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid

Roztok N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexylmetyl]-2-[3-(2-metyl-[1,3]dioxolan-2-yl)fenoxy]-nikotínamidu (0,400 g, 0,88 mmol) v kyseline octovej (10 ml) sa mieša pri teplote miestnosti počas 3 hodín. Zmes sa zriedi 250 ml etylacetátu, premyje sa 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 40 % etylacetátu a hexánu. Rekryštalizáciou sa získa pevná látka (0,055 g). Teplota topenia 105 až 107°C. Analýza pre $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$ vypočítané: C 70,22, H 7,37, N 6,82, zistené: C 68,43, H 7,32, N 6,71.

Príklad 243

2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

K roztoku 2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,16 mmol), 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-olu (0,192 g, 1,16 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,172 g, 1,28 mmol) v bezvodom dimetylformamide sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,267 g, 1,39 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 50 % etylacetátu v hexáne sa získa olej. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,276 g). Teplota topenia 147 až 149°C. Analýza pre $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{F}$ vypočítané: C 68,14, H 4,97, N 10,36, zistené: C 67,77, H 5,00, N 10,15.

Postupom podľa príkladu 243 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 244, ale 2-(4-aminometyl-fenyl)-propan-2-ol sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 244

N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Teplota topenia 151 až 153°C. Analýza pre $C_{23}H_{19}N_3O_3FCl$ vypočítané: C 62,80, H 4,35, N 9,55, zistené: C 63,16, H 4,44, N 9,49.

Príklad 245

2-(4-fluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexyl-metyl]-nikotínamid

K metylesteru 4-([2-(4-fluórfenoxy)-pyridín-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cyklohexánkarboxylovej kyseliny (0,0221 g, 0,06 mmol) v tetrahydrofuráne (1 ml) sa pri teplote -78°C pridá 1,4 M metyllítium v dietylétere (171 ml, 0,24 mmol) a mieša sa pri teplote -78°C počas 2 hodín. K reakčnej zmesi sa pridá 200 ml nasýteného NH_4Cl a zmes sa ohreje na teplotu miestnosti. Reakčná zmes sa prefiltruje cez stípec síranu horečnatého a zahustí sa za vzniku svetlohnedej peny, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou zmesou 1:1 hexánu a etylacetátu až 95:5 metylénchloridu a metanolu, čím sa získa číry film (0,0111 g). Teplota topenia 78 až 80°C. Analýza pre $C_{22}H_{27}N_2O_3F$ vypočítané: C 68,37, H 7,04, N 7,25, zistené: C 68,32, H 7,04, N 7,27.

Príklad 246

N-(2-chlórbenzyl)-2-(pyridin-3-ylmetoxy)-nikotínamid

K roztoku 2-(pyridin-3-ylmetoxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,3 mmol), 2-chlórbenzylamínu (0,202 g, 1,43 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,210 g, 1,56 mmol) v bez-

vodom dimetylformamide (10 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,324 g, 1,69 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 50 ml vody a 50 ml 1 N hydroxidu sodného a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 5 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získajú biele kryštály (0,116 g). Teplota topenia 91 až 93°C. Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ vypočítané: C 64,50, H 4,56, N 11,88, zistené: C 64,38, H 4,58, N 11,97.

Príklad 247

N-[[4-(dimetylamino)fenyl]metyl]-2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridínkarboxamid

K roztoku 1,00 g (2,96 mmol) N-(4-aminobenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamidu v 20 ml acetonitrilu sa pridá 1,44 ml (17,8 mmol) vodného 37% roztoku formaldehydu a potom 0,558 g (4,45 mmol) NaCNBH_3 . Po miešaní počas 16 hodín pri teplote miestnosti sa zmes okyslí, čím sa rozloží nadbytok NaCNBH_3 a zmes sa čiastočne odparí, čím sa odstráni acetonitril. Zvyšok sa upraví na pH 6 až 7 a potom sa extrahuje EtOAc (2 x 200 ml). Spojené extrakty sa premyjú nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (1 x 100 ml), roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml), vysušia sa (Na_2SO_4) a odparia sa na 1,55 g oleja. Čistením rýchlou chromatografiou pri použití 40 % EtOAc-hexán ako elučného činidla sa získa 992 mg oleja, ktorý pomaly stuhne. Rozmelením v hexáne sa získa 872 mg (výťažok 81 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme bielej pevnej látky, teplota topenia 99,5 až 101,5°C. Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}$ vypočítané: C 69,03, H 5,51, N 11,50, zistené: C 69,32, H 5,52, N 11,58.

Príklad 248

2-(4-fluórfenoxy)-a-[2-(4-metoxyfenyl)etyl]-3-pyridínmetanol

Roztok 0,250 g (1,15 mmol) 2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridínkarboxaldehydu v 5 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na teplotu -78°C a po kvapkách sa pridáva 1,0 ml roztoku Grignardovho činidla pripraveného z 2,62 g (15,3 mmol) 1-(2-chlóretyl)-4-metoxybenzénu a 0,559 g (23,0 mmol) hobliniek horčička v 13 ml THF. Po 2 hodinách miešania sa pridá ďalší 0,5 ml Grignardovho činidla a k zmesi sa pridajú 2 ml nasýteného vodného roztoku NH_4Cl . Po ohriatí na teplotu miestnosti sa zmes rozdelí medzi 50 ml vody a 200 ml EtOAc a oddelená organická vrstva sa premyje nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, roztokom chloridu sodného, vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí sa za vzniku 0,53 g bezfarebného oleja. Dvoma čisteniami pomocou rýchlej chromatografie pri použití 25 % EtOAc-hexán a 25 % éter-toluén ako elučných činidiel sa získa 339 mg (výťažok 64 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme oleja. Termospresová MS: m/e 354 (M^++1).

Príklad 249

1-[2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridinyl]-3-(4-metoxyfenyl)-1-propanón

Roztok 353 mg (1,00 mmol) 2-(4-fluórfenoxy)-a-[2-(4-metoxyfenyl)etyl]-3-pyridínmetanolu v 5 ml acetónu sa ochladí na teplotu 0°C a nechá sa reagovať s 1,6 ml (2,00 mmol) 1,25 M Jonesovho reakčného roztoku. Zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a potom sa pridá 5 ml izopropanolu. Zrazenina sa odstráni filtráciou a filtrát sa odparí a rozdelí sa medzi 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 100 ml EtOAc. Oddelená organická vrstva sa spojí so 100 ml preplachu vodnej vrstvy pomocou EtOAc, premyje sa roztokom chloridu sodného (50 ml), vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí sa. Rozmelením zvyšku v hexáne sa získa 271 mg (výťažok 77 %) zlú-

čeniny uvedenej v názvu, teploty topenia 73 až 74°C. ^1H NMR (CDCl_3) 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). Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{F}\cdot 0,25 \text{ H}_2\text{O}$ vypočítané: C 70,87, H 5,10 N 3,94, zistené: C 70,88, H 4,79, N 3,79.

Príklad 250

3-(2-chlórfenyl)-1-[2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridinyl]-1-propanón

Roztok 226 mg (0,496 mmol) terc.-butylesteru α -[(2-chlórfenyl)metyl]-2-(4-fluórfenoxy)- β -oxo-3-pyridínpropánovej kyseliny v 5 ml kyseliny trifluóroctovej sa mieša pri teplote miestnosti počas 4 hodín. Zmes sa odparí a zvyšok sa rozpustí v 5 ml toluénu, zahrieva sa k varu pod spätným chladičom počas 2 hodín a odparí sa. Zvyšok sa rozpustí v 100 ml EtOAc, premyje sa postupne nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného (1 x 50 ml) a roztokom chloridu sodného (1 x 50 ml), vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí sa za vzniku 125 mg oleja. Čistením rýchlou chromatografiou pri použití 40 % éteru v hexáne ako elučného činidla sa získa 120 mg (výťažok 68 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme bezfarebného oleja. ^1H NMR (CDCl_3) 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). Termosprejové MS (m/e) 356,358 (M^++1).

Postupom podľa príkladu 250 sa pripravujú zlúčeniny podľa príkladov 251 až 255, ale zlúčenina podľa prípravy 60 sa nahradí naznačeným substrátom. Hmotnostné spektrá sa stanovujú termosprejovou metódou.

Príklad 251

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-3-(4-fluórfenyl)-propan-1-on

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,07 (2H, t, $J=7$ Hz), 3,45 (2H, t, $J=7$ Hz), 6,92-7,20 (9H, m), 8,18 (1H, dd, $J=2,8$ Hz), 8,25 (1H, dd, $J=2,5$ Hz), MS (m/e) 340 (M^++1).

Príklad 252

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-3-(4-trifluórmetylfenyl)-propan-1-on

Teplota topenia 94 až 95°C. Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_2$ vypočítané: C 64,78, H 3,88, N 3,60, zistené: C 64,44, H 3,93, N 3,45.

Príklad 253

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-3-(4-trifluórmetoxyfenyl)-propan-1-on

Teplota topenia 79 až 81°C. Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_3$ vypočítané: C 62,23, H 3,73, N 3,46, zistené: 62,11, H 3,77, N 3,57.

Príklad 254

3-(3,5-difluórfenyl)-1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-propan-1-on

Teplota topenia 69 až 70°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_2$ vypočítané: C 67,22, H 3,95, N 3,92, zistené: C 67,19, H 3,47, N 3,92.

Príklad 255

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-3-(2,4,6-trifluórfenyl)-propan-1-on

Teplota topenia 84 až 85°C. Analýza pre $C_{20}H_{13}F_4NO_2$ vypočítané: C 64,00, H 3,49, N 3,73, zistené: C 64,07, H 3,31, N 3,66.

Príklad 256

1-[2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridinyl]-3-fenyl-1-propanón

K hydridu sodnému získanému premytím 351 mg (7,73 mmol) 50% disperzie hydridu sodného v minerálnom oleji pentánom sa pridá 10 ml dimetylformamidu a potom 867 mg (7,73 mmol) p-fluórfenolu. Ako náhle ustane vývin vodíka, pridá sa 886 mg (3,87 mmol) 1-(2-fluórpyridin-3-yl)-3-fenyl-propan-1-onu rozpusteného v minimálnom množstve DMF. Zmes sa zahrieva na teplotu 80°C počas 3 hodín a rozpúšťadlo sa odparí vo vysokom vákuu. Zvyšok sa rozdelí medzi 200 ml éteru a 50 ml 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného a oddelená organická vrstva sa premyje 1 N vodným roztokom hydroxidu sodného (1 x 50 ml), roztokom chloridu sodného (1 x 100 ml), vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí sa za vzniku 1,16 g bielej pevnej látky. Rekryštalizáciou z hexánu sa získa 1,06 g (výťažok 85 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme bielej pevnej látky, teploty topenia 82 až 83°C. Analýza pre $C_{20}H_{16}FNO_2$ vypočítané: C 74,75, H 5,02, N 4,36, zistené: C 74,63, H 4,97, N 4,31.

Postupom podľa príkladu 256 sa pripravujú zlúčeniny podľa príkladov 257 až 270, ale zlúčenina podľa prípravy 63a sa nahradí naznačeným substrátom a v označených prípadoch p-fluórfenol 3-hydroxypyridínom. Produkty sa čistia priamym rozmelnením a/alebo rýchlou chromatografiou. Hmotnostné spektrá sa meria APCI metódou.

Príklad 257

3-fenyl-1-[2-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-propan-1-on

Teplota topenia 45 až 46°C. Analýza pre $C_{19}H_{16}N_2O_2$ vypočítané: C 74,98, H 5,36, N 9,20, zistené: C 74,80, H 5,35, N 9,11.

Príklad 258

3-(4-fluórfenyl)-1-[2-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-propan-1-on

Teplota topenia 62 až 64°C. Analýza pre $C_{19}H_{15}FN_2O_2$ vypočítané: C 70,80, H 4,69, N 8,69, zistené: C 70,55, H 4,80, N 8,69.

Príklad 259

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-2-metyl-3-fenyl-propan-1-on

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,19 (3H, d, $J=7$ Hz), 2,92 (2H, ABX charakteristický rys, $J_{AB}=13$ 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).

Príklad 260

2-metyl-3-fenyl-1-[2-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-propan-1-on

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,20 (3H, d, $J=7$ Hz), 2,93 (2H, ABX charakteristický rys, $J_{AB}=14$ 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).

Príklad 261

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-3-fenyl-butan-1-on

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,31 (3H, d, $J=7$ Hz), 3,30-3,52 (3H, m), 7,02-7,27 (10H, m), 8,01 (1H, dd, $J=2,8$ Hz), 8,20 (1H, dd, $J=2,5$ Hz), MS (m/e) 336 (M^++1).

Príklad 262

3-fenyl-1-[2-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-butan-1-on

^1H NMR (CDCl_3) 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).

Príklad 263

3-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-fenyl]-1-[2-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-propan-1-on

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,54 (6H, s), 1,88 (1H, široký 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 (H_2O)).

Príklad 264

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-2-fenyl-etanón

Teplota topenia 81 až 82°C. Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ vypočítané: C 74,26, H 4,59, N 4,56, zistené: C 74,13, H 4,61, n 4,56.

Príklad 265

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-2-fenoxy-etanón

Teplota topenia 105,5 až 106,5°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 5,34 (2H, s), 6,73-7,28 (10H, m), 8,26-8,33 (2H, m). MS (m/e) 324 (M^++1).

Príklad 266

2-(2-chlórfenoxy)-1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-etanón

Teplota topenia 92 až 93°C. Analýza pre $C_{19}H_{13}NO_3ClF$ vypočítané: C 63,79, H 3,66, N 3,91, zistené: C 63,43, H 3,52, N 3,94.

Príklad 267

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-3-fenyl-propenón

Teplota topenia 110 až 111°C. ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

Príklad 268

Benzofurán-2-yl-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-metanón

Teplota topenia 102 až 103°C. Analýza pre $C_{20}H_{12}NO_3F$ vypočítané: C 72,07, H 3,63, N 4,20, zistené: C 71,84, H 3,43, N 4,15.

Príklad 269

[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-(1H-indol-2-yl)-metanón

Teplota topenia 169 až 170°C. ^1H NMR ($CDCl_3$) 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).

Príklad 270

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-2-(metylfenylamino)-etanón

Teplota topenia 126 až 128°C. ^1H NMR (CDCl_3) 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).

Príklad 271

1-[2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridinyl]-3-hydroxy-3-fenyl-1-propanón

Roztok 0,114 ml (111 mg, 1,10 mmol) diizopropylamínu v 8 ml tetrahydrofuránu sa ochladí na teplotu -78°C a nechá sa reagovať po kvapkách s 0,440 ml (1,10 mmol) 2,5 M roztoku n-butyllítia v hexáne. Zmes sa mieša počas 30 minút a potom sa po kvapkách pridáva roztok 231 mg (1,00 mmol) 1-[2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridinyl]-etanónu v 2 ml tetrahydrofuránu. Po miešaní počas 30 minút sa po kvapkách pridáva 0,112 ml (1,07 mmol) benzaldehydu a v miešaní sa pokračuje počas 1 hodiny. Reakcia sa ukončí pridaním 2 ml nasýteného vodného roztoku NH_4Cl a nechá sa ohriať na teplotu miestnosti. Zmes sa rozdelí medzi 50 ml nasýteného vodného roztoku NH_4Cl a 300 ml EtOAc. Oddelená organická vrstva sa premyje 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlíčitánu sodného, 50 ml roztoku chloridu sodného, vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí sa za vzniku 259 mg oleja. Čistením rýchlou chromatografiou pri použití 40 % EtOAc v hexáne ako elučného činidla sa získa 211 mg (výťažok 63 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme oleja. ^1H NMR (CDCl_3) δ 3,23 (1H, široký 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).

Príklad 272

1-[2-(3-pyridyloxy)-3-pyridinyl]-3-hydroxy-3-fenyl-1-propanón

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,29 (1H, široký 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).

Príklad 273

a-[2-(2-chlórfenyl)etyl]-2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridín-metanol

Roztok 76,0 mg (0,214 mmol) 3-(2-chlórfenyl)-1-[2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridinyl]-1-propanónu v 5 ml metanolu sa ochladí na teplotu 0°C a nechá sa reagovať s 8,0 mg (0,21 mmol) NaBH_4 . Zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote 0°C a potom sa pridá 1 ml vodného 1 N roztoku kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa odparí a zvyšok sa rozdelí medzi 100 ml EtOAc a 50 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného. Organická vrstva sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí sa za vzniku 79 mg (100 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme oleja. ^1H NMR (CDCl_3) δ 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), 8,05 (1H, dd, $J=2,5$ Hz). Thermosprejová metóda MS (m/e) 358 a 360 (M^++1).

Postupom podľa príkladu 273 sa pripraví zlúčeniny podľa príkladov 274 až 276, ale 3-(2-chlórfenyl)-1-[2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridinyl]-1-propanón sa nahradí naznačeným substrátom.

Príklad 274

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-3-(2,4,6-trifluórfenyl)-propan-1-ol

Teplota topenia 90 až 91°C. ^1H NMR (CDCl_3) 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). Termosprejová metóda MS (m/e) 378 (M^++1).

Príklad 275

1-[2-(4-fluórfenoxy)-pyridin-3-yl]-3-fenyl-propan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,10-2,25 (2H, m), 2,20 (1H, široký s), 2,72-2,92 (2H, m), 5,01-5,09 (1H, m), 6,99-7,30 (10H, m), 7,79 (1H, dd, $J=1,7$ Hz), 8,03 (1H, dd, $J=2,5$ Hz). AMPI MS (m/e) 324 (M^++1).

Príklad 276

3-fenyl-1-[2-(pyridin-3-yloxy)-pyridin-3-yl]-propan-1-ol

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,08-2,23 (2H, m), 2,60 (1H, široký 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).

Príklad 277

(E)-2-(4-fluórfenoxy)-3-[3-(4-metoxyfenyl)-1-propenyl]-pyridín

Zmes 0,97 g (2,7 mmol) 2-(4-fluórfenoxy)-a-[2-(4-metoxyfenyl)etyl]-3-pyridínmetanolu, 0,93 g (3,9 mmol) Burgessovho reakčného činidla a 20 ml benzénu sa zahrieva k varu pod spätným chladičom počas 4 hodín. Ochladená zmes sa rozdelí medzi 300 ml EtOAc a 100 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a oddelená organická vrstva sa premyje 100 ml roztoku chloridu sodného, vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí

sa za vzniku 1,10 g oleja. Čistením rýchlou chromatografiou pri použití 15 % EtOAc v hexáne ako elučného činidla sa získa 0,39 g (výťažok 42 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme oleja. ^1H NMR (CDCl_3) 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).

Postupom podľa príkladu 277 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 278, ale 2-(4-fluórfenoxy)-a-[2-(4-metoxyfenyl)-etyl]-3-pyridínmetanol sa nahradí zodpovedajúcim alkoholom.

Príklad 278

(E)-2-(4-fluórfenoxy)-3-[3-fenyl-1-propenyl]-pyridín

^1H NMR (CDCl_3) δ 3,62 (2H, d, $J=7$ Hz), 6,51 (1H, dt, $J=7, 16$ 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).

Príklad 279

syn-3-[1,2-dihydroxy-3-(4-metoxyfenyl)propyl]-2-(4-fluórfenoxy)-pyridín

K zmesi 161 mg (1,19 mmol) N-metylmorfolín-N-oxid-hydrátu, 0,175 g (0,0175 mmol) 2,5% roztoku OsO_4 v terc.-butanole, 0,6 ml acetónu a 0,4 ml vody sa pridá 200 mg (0,596 mmol) (E)-2-(4-fluórfenoxy)-3-[3-fenyl-1-propenyl]-pyridínu rozpusteného v 2 ml acetónu a 0,5 ml vody. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 16 hodín, a potom sa pridá 5 g pevného siričitanu sodného. Suspenzia sa mieša počas 5 minút a pevné látky sa odstránia filtráciou a prepláchnutím 100 ml acetónu. Filtrát sa zahustí a zvyšok sa rozdelí medzi 100 ml EtOAc a 50 ml roztoku chloridu sodného. Organická vrstva sa oddelí, spojí sa sa 100 ml preplachu vodnej vrstvy pomocou EtOAc, vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí sa za vzniku 195 mg pevnej látky. Rekryštalizáciou

z toluénu sa získa 140 mg (výťažok 64 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme bielej pevnej látky, teploty topenia 125 až 126°C. ^1H NMR (CDCl_3) δ 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), 7,89 (1H, dd, $J=2,7$ Hz), 8,08 (1H, dd, $J=2,4$ Hz).

Postupom podľa príkladu 279 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 280, ale východiskový materiál sa nahradí zodpovedajúcim východiskovým materiálom.

Príklad 280

syn-3-(1,2-dihydroxy-3-fenylpropyl)-2-(4-fluórfenoxy)-pyridín

Teplota topenia 125 až 126°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{F}$ vypočítané: C 70,78, H 5,35, N 4,13, zistené: C 70,68, H 5,19, N 4,24.

Príklad 281

3-[(benzyloxy)metyl]-2-(4-fluórfenoxy)-pyridín

K suspenzii 122 mg (2,53 mmol) 50% disperzia hydridu sodného v minerálnom oleji v 10 ml dimetylformamidu sa pridá 500 mg (2,30 mmol) 2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridínmetanolu a potom 0,343 ml (396 mg, 2,53 mmol) 4-metoxybenzylchloridu a 420 mg (2,53 mmol) KI. Zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 1 hodiny a potom sa rozdelí medzi 100 ml vody a 100 ml EtOAc. Oddelená organická vrstva sa premyje roztokom chloridu sodného, vysuší sa (Na_2SO_4) a odparí sa za vzniku 949 mg žltého oleja. Čistením rýchlou chromatografiou pri použití 20 % EtOAc v hexáne ako elučného činidla sa získa 552 mg bezfarebného oleja, ktorý státím stuhne. Rozmelením v hexáne sa získa 464 mg (výťažok 59 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme bielej pevnej látky, teploty topenia 49 až 50°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{F}$ vy-

počítané: C 70,78, H 5,35, N 4,13, zistené: C 70,79, H 5,09, N 4,03.

Príklad 282

1-[2-(4-fluórfenoxy)-3-pyridinyl]-3-(4-metoxyfenyl)-propán

K roztoku 60 mg (0,18 mmol) (E)-2-(4-fluórfenoxy)-3-[3-(4-metoxyfenyl)-1-propenyl]-pyridínu v 50 ml etanolu sa pridá 50 mg 10% Pd/C a zmes sa hydrogenuje za tlaku 310,3 kPa v Parrovej trepacej aparátúre počas 2 hodín. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a filtrát sa zahustí, čím sa získa 50 mg (výťažok 83 %) zlúčeniny uvedenej v názvu vo forme bezfarebného oleja. ^1H NMR (CDCl_3) 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 (8H, m), 7,52 (1H, dd, $J=2,7$ Hz), 7,99 (1H, dd, $J=2,5$ Hz). Termosprenová metóda MS (m/e) 338 (M^++1).

Príklad 283

N-(2-chlórbenzyl)-2-(3-metoxyfenoxy)-nikotínamid

K roztoku 2-(3-metoxyfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,224 mmol), 2-chlórbenzylamínu (0,166 g, 1,160 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,173 g, 1,283 mmol) v bezvodom dimetylformamide (30 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,269 g, 1,399 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 200 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 30 % etylacetátu v hexáne sa získa olej, ktorý stáťím stuhne (0,300 g). Teplota topenia 71 až 74°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ vypočítané: C 65,13, H 4,65, N 7,60, zistené: C 64,94, H 4,69, N 7,63.

Príklad 284

N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(1-oxo-indan-4-yloxy)-nikotínamid

K roztoku 2-(1-oxo-indan-4-ylmetoxy)-nikotínovej kyseliny (0,220 g, 0,818 mmol), 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu (0,128 g, 0,779 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,116 g, 0,857 mmol) v bezvodom dimetylformamide (30 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,1795 g, 0,935 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 60 % etylacetátu v hexáne sa získa žltá pevná látka (0,078 g). Teplota topenia 145 až 147°C. Analýza pre $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$ vypočítané: C 72,10, H 5,81, N 6,73, zistené: C 71,79, H 5,67, N 6,61.

Príklad 285

N-(4-acetylbenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid

Roztok 2-(4-fluórfenoxy)-N-[4-(2-metyl-[1,3]dioxolan-2-yl)-benzyl]-nikotínamidu (1,2 g, 2,9 mmol) v 2 N kyseline chlorovodíkovej (3,7 ml, 7,35 mmol) a tetrahydrofuráne (30 ml) sa mieša pri teplote miestnosti počas 3 hodín. Zmes sa zriedi 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku pevnej látky, ktorá sa prekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a hexánu, čím sa získa biela pevná látka (0,780 g). Teplota topenia 106 až 108°C. Analýza pre $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$ vypočítané: C 69,22, H 4,70, N 7,69, zistené: C 68,87, H 4,70, N 7,55.

Postupom podľa príkladu 285 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 286, ale 2-(4-fluórfenoxy)-N-[4-(2-metyl-[1,3]di-oxolan-2-yl)-benzyl]-nikotínamid sa nahradí zodpovedajúcim ketalom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 286

2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-oxo-cyklohexylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 157 až 159°C, MS (m/e) 343 ($M^+ + 1$).

Príklad 287

2-(4-fluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxyetyl)-benzyl]-nikotínamid

K miešanému roztoku N-(4-acetylbenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamidu (0,300 g, 0,823 mmol) v metanole (10 ml) a tetrahydrofuráne (10 ml) sa pri teplote miestnosti pridá borohydrid sodný (0,121 g, 3,993 mmol) a mieša sa počas 1 hodiny. Zmes sa naleje do ľadovej vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad $MgSO_4$, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku pevnej látky. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa pevná látka (0,180 g). Teplota topenia 112 až 114°C. Analýza pre $C_{21}H_{17}N_2O_3F$ vypočítané: C 68,84, H 5,23, N 7,65, zistené: C 68,58, H 5,15, N 7,44.

Postupom podľa príkladu 287 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 288, ale N-(4-acetylbenzyl)-2-(4-fluórfenoxy)-nikotínamid sa nahradí zodpovedajúcim ketónom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 288

2-(4-fluórfenoxy)-N-(4-hydroxy-cyklohexylmetyl)-nikotínamid

Teplota topenia 110 až 112°C, MS (m/e) 345 ($M^+ + 1$).

Príklad 289

2-(3-karbamoylfenoxy)-N-(2-chlórbenzyl)-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-karbamoylfenoxy)-N-(2-chlórbenzyl)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,25 mmol), o-chlórbenzylamínu (0,195 g, 1,375 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,203 g, 1,50 mmol) v bezvodom dimetylformamide (3 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,311 g, 1,63 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku bielej pevnej látky, ktorá sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 7 % metanolu v metylénchloride. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,239 g). teplota topenia 153 až 155°C. Analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$ vypočítané: C 62,91, H 4,22, N 11,01, zistené: C 62,92, H 4,30, N 11,09.

Príklad 290

2-(3-dimetylkarbamoylfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-dimetylkarbamoylfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,05 mmol), 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu (0,190 g, 1,15 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,155 g, 1,15 mmol) v bezvodom dimetylformamide (5 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,242 g, 1,26 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad

MgSO₄, prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 2,5 % metanolu v metylénchloride (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⁺).

Príklad 291

N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(3-trifluóracetyl-fenoxy)-nikotínamid

K miešanému roztoku N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-[3-(2,2,2-trifluór-1-hydroxyetyl)-fenoxy]-nikotínamidu (0,520 g, 1,13 mmol), NMO (0,192 g, 1,7 mmol) a molekulárnych sietí 4 x 10⁻¹ nm (0,5 g) v metylénchloride (15 ml) sa pridá TPAP (0,020 g, 0,06 mmol) a mieša sa pri teplote miestnosti počas 1 hodiny. Zmes sa prefiltruje cez Celit a premyje sa metylénchloridom. Filtrát sa zriedi 150 ml metylénchloridu, premyje sa vodou, vysuší sa nad MgSO₄, prefiltruje sa a zahustí sa pri zníženom tlaku, čím sa získa olej, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 2,5 % metanolu v metylénchloride sa získa pena (0,506 g). ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,54 (6H, s), 4,69 (2H, d), 7,50-7,15 (9H, m), 8,16 (1H, m), 8,64 (H, m), MS (m/e) 458 (M⁺).

Príklad 292

N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-[3-(2,2,2-trifluór-1-hydroxyetyl)fenoxy]-nikotínamid

K miešanému roztoku N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-[3-(2,2,2-trifluór-1-hydroxyetyl)-fenoxy]-nikotínovej kyseliny (0,400 g, 1,28 mmol), 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu (0,232 g, 1,40 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,189 g, 1,40 mmol) v bezvodom dimetylformamide (5 ml) sa

pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,294 g, 1,54 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa naleje do 100 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 2,5 % metanolu v metylénchloride (0,550 g). ^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), 8,62 (1H, dd). Molekulová hmotnosť 313,25, MS (m/e) 313 (M^+).

Príklad 293

2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,158 mmol), 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu (0,182 g, 1,103 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,163 g, 1,20 mmol) v bezvodom dimetylformamide (15 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl)-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,254 g, 1,32 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa zriedi 200 ml vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené organické extrakty sa premyjú vodou, 1N hydroxidom sodným a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 30 % etylacetátu v hexáne sa získa olej. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa biela pevná látka (0,323 g). Teplota topenia 118 až 120°C, MS 407 (M^++1).

Príklad 294

2-(3-karbamoylfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

K miešanému roztoku 2-(3-karbamoylfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínovej kyseliny (0,400 g, 1,549 mmol), 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu (0,243 g, 1,475 mmol) a 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,219 g, 1,623 mmol) v bezvodom dimetylformamide (15 ml) sa pridá 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydrochlorid (0,3401 g, 1,77 mmol) a mieša sa cez noc. Zmes sa naleje do vody a extrahuje sa etylacetátom. Spojené extrakty sa premyjú 1 N NaOH, vodou a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad Na_2SO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 7 % metanolu v metylénchloride (0,250 g). Teplota topenia 145 až 147°C. MS (m/e) 387 (M^+ -18).

Postupom podľa príkladu 294 sa pripraví zlúčenina podľa príkladu 295, ale 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-ol sa nahradí zodpovedajúcim amínom. Čas trvania reakcie je medzi 1 a 24 hodinami.

Príklad 295

Etylester 4-([2-(3-karbamoylfenoxy)-pyridín-3-karbonyl]-amino)-metyl)-cyklohexánkarboxylovej kyseliny

Teplota topenia 160 až 162°C. MS (m/e) 426 (M^+ +1).

Príklad 296

2-(3-acetylfenoxy)-N-(4-sulfamoylbenzyl)-nikotínamid

Roztok 4-aminometylbenzénsulfónamidu (0,248 g, 1,11 mmol), 2-(3-acetylfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,300 g, 1,167 mmol), 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,165 g, 1,22 mmol) a 1-(3-dimetylamino)-propyl-3-etylkarbodiimid-hydrochloridu (0,256 g, 1,33 mmol) v dimetylformamide (15 ml) sa mieša počas 10 minút. K tomuto miešanému roztoku sa pridá trietylamín (0,280 g,

2,78 mmol) a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Zmes sa zriedi etylacetátom a premyje sa vodou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad MgSO_4 , prefiltruje sa a zahustí sa za vzniku pevnej látky. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa pevná látka (0,280 g). Teplota topenia 162 až 164°C, MS (m/e) 425 (M^+).

Príklad 297

2-(4-fluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohex-1-enylmetyl]-nikotínamid

K roztoku 2-(4-aminometyl-cyklohex-3-enyl)-propan-2-olu (0,360 g, 2,127 mmol), 2-dietylaminoetylchlorid-hydrochloridu (0,530 g, 2,765 mmol), 2-(4-fluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny (0,645 g, 2,765 mmol), 1-hydroxybenzotriazol-hydrátu (0,374 g, 2,765 mmol) sa pridá trietylamin (0,430 g, 4,254 mmol) v metylénchloride (40 ml) a mieša sa cez noc. Zmes sa zahustí a rozdelí sa medzi etylacetát a 1 N HCl. Organické extrakty sa premyjú nasýteným hydrogenuhlíčitánom sodným a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad MgSO_4 , prefiltrujú sa a zahustia sa za vzniku oleja, ktorý sa čistí chromatografiou na silikagéli a elúciou 50 % etylacetátu v hexáne až 100 % etylacetátu, čím sa získa žltý olej (0,080 g). Molekulová hmotnosť 384,455, MS 385 (M^++1).

Postupom podľa príkladu 183 sa pripraví zlúčeniny podľa príkladov 298 až 317, ale pri použití uvedenej karboxylovej kyseliny a amínu.

Príklad 298

N-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(3-oxo-indan-5-yloxy)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-oxo-indan-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometylfenyl)-propan-1-olu. MS (m/e) 435 ($M^+ + NH_3$), 417 ($M^+ + 1$), 400 (100). 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).

Príklad 299

N-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(2-metylbenzotiazol-5-yloxy)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(2-metyl-benzotiazol-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 124 až 126°C. Analýza pre $C_{24}H_{23}N_3SO_3$ vypočítané: C 66,49, H 5,35, N 9,69, zistené: C 66,34, H 5,38, N 9,57.

Príklad 300

N-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(2-metylbenzotiazol-6-yloxy)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(2-metyl-benzotiazol-6-yloxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 131 až 133°C. Analýza pre $C_{24}H_{23}N_3SO_3$ vypočítané: C 66,49, H 5,35, N 9,69, zistené: C 66,43, H 5,42, N 9,72.

Príklad 301

2-(benzotiazol-6-yloxy)-N-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(benzotiazol-6-yloxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 195 až 197°C. Analýza pre $C_{23}H_{21}N_3SO_3$ vypočítané: C 65,85, H 5,05, N 10,02, zistené: C 68,74, H 5,49, N 9,96.

Príklad 302

2-(benzooxazol-6-yloxy)-N-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(benzooxazol-6-yloxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 92 až 94°C. Analýza pre $C_{23}H_{21}N_3O_4$ vypočítané: C 68,47, H 5,25, N 10,42, zistené: C 68,47, H 5,32, N 10,42.

Príklad 303

2-(3-acetyl-4-chlórfenoxy)-N-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-acetyl-4-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu. MS (m/e) 456/458 ($M^+ + NH_3$, 100). NMR ($CDCl_3$) δ 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).

Príklad 304

N-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(3-metyl-benzo-(d)-izoxazol-7-yloxy)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-metyl-benzo-(d)izoxazol-7-yloxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 194 až 196°C. Analýza pre $C_{24}H_{23}N_3O_4$ vypočítané: C 69,05, H 5,55, N 10,07, zistené: C 68,70, H 5,64, N 9,81.

Príklad 305

2-(3-acetyl-5-chlórfenoxy)-N-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-acetyl-5-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 110 až 112°C. Analýza pre $C_{24}H_{23}N_2O_4Cl$ vypočítané: C 65,68, H 5,28, N 6,38, zistené: C 65,69, H 5,35, N 6,35.

Príklad 306

(S)-(-)-2-(3-acetyl-fenoxy)-N-(4-(1-hydroxyetyl)-benzyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-acetyl-fenoxy)-nikotínovej kyseliny a (S)-(-)-1-(4-aminometylcyklohexyl)-etanolu. Teplota topenia 102 až 104°C. a_D ($CHCl_3$) -13,8°. Analýza pre $C_{23}H_{22}N_2O_4$ vypočítané: C 70,75, H 5,68, N 7,17, zistené: C 70,48, H 5,70, N 7,12.

Príklad 307

(R)-(+)-2-(3-acetyl-fenoxy)-N-(4-(1-hydroxyetyl)-benzyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-acetyl-fenoxy)-nikotínovej kyseliny a (R)-(+)-1-(4-aminometylcyklohexyl)-etanolu. Teplota topenia 104 až 106°C. a_D ($CHCl_3$) +14,0°. Analýza pre $C_{23}H_{22}N_2O_4$ vypočítané: C 70,75, H 5,68, N 7,17, zistené: C 70,30, H 5,71, N 7,10.

Príklad 308

2-(3-acetyl-5-chlórfenoxy)-N-(trans-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-cyklohexylmetyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-acetyl-5-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny a trans-2-(aminometyl-cyklohexyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 133 až 135°C. Analýza pre $C_{24}H_{29}N_2O_4Cl$ vypočítané: C 64,78, H 6,57, N 6,30, zistené: C 64,75, H 6,57, N 6,17.

Príklad 309

2-(3-acetyl-4-chlórfenoxy)-N-(trans-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexylmetyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-acetyl-4-chlórfenoxy)-nikotínovej kyseliny a trans-2-(aminometyl-cyklohexyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 106 až 108°C. Analýza pre $C_{24}H_{29}N_2O_4Cl$ vypočítané: C 64,78, H 6,57, N 6,30, zistené: C 64,66, H 6,58, N 6,11.

Príklad 310

(R)-(-)-2-(3-acetyl-fenoxy)-N-(trans-4-(1-hydroxyetyl)-cyklohexylmetyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-acetyl-fenoxy)-nikotínovej kyseliny a (R)-(-)-trans-1-(4-aminometyl-cyklohexyl)-etanolu. Teplota topenia 101 až 103°C, a_D ($CDCl_3$) -1,5°.

Príklad 311

(S)-(+)-2-(3-acetyl-fenoxy)-N-(trans-4-(1-hydroxyetyl)-cyklohexylmetyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-acetyl-fenoxy)-nikotínové kyseliny a (S)-(+)-trans-1-(4-aminometyl-cyklohexyl)-etanolu. Teplota topenia 103 až 105°C, a_D ($CDCl_3$) +1,5°.

Príklad 312

2-(3-acetylfenoxy)-N-(2-fluór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-acetylfenoxy)-nikotínové kyseliny a 2-(4-aminometyl-3-fluórfenyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 68 až 70°C. Analýza pre $C_{24}H_{23}N_2O_4F$ vypočítané: C 68,24, H 5,49, N 6,63, zistené: C 67,17, H 5,93, N 5,97.

Príklad 313

2-(3-acetyl-5-chlórfenoxi)-N-(2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-acetyl-5-chlórfenoxi)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometyl-3-chlórfenyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 58 až 60°C. Analýza pre $C_{24}H_{22}N_2O_4Cl_2$ vypočítané: C 60,90, H 4,68, N 5,92, zistené: C 60,73, H 4,79, N 5,78.

Príklad 314

2-(3-acetyl-4-chlórfenoxi)-N-(2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-acetyl-4-chlórfenoxi)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometyl-3-chlórfenyl)-propan-2-olu. MS (m/e) 490/492 ($M^+ + NH_3$, 100). 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).

Príklad 315

N-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexylmetyl)-2-(3-metylbenzo(d)izoxazol-5-yloxy)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-metyl-benzo(d)izoxazol-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny a trans-2-(aminometyl-cyklohexyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 135 až 137°C. Analýza pre $C_{24}H_{29}N_3O_4$ vypočítané: C 68,07, H 6,90, N 9,92, zistené: C 68,07, H 7,04, N 9,64.

Príklad 316

N-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl)-2-(3-metyl-benzo(d)-izoxazol-5-yloxy)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-metyl-benzo(d)izoxazol-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometylphenyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 128 až 130°C. MS (m/e) 418 ($M^+ + 1$).

Príklad 317

N-(4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexylmetyl)-2-(3-metyl-benzo(d)izoxazol-7-yloxy)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-metyl-benzo(d)izoxazol-7-yloxy)-nikotínovej kyseliny a trans-2-(aminometyl-cyklohexyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 170 až 172°C. Analýza pre $C_{24}H_{29}N_3O_4$ vypočítané: C 68,07, H 6,90, N 9,92, zistené: C 68,04, H 6,89, N 9,80.

Príklad 318

N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexylmetyl]-2-(3-nitro-fenoxy)-nikotínamid

Roztok 2-(3-nitrofenoxy)-nikotínové kyseliny (86,9 mg, 0,33 mmol), trans-2-(4-aminometyl-cyklohexyl)-propan-2-olu (57,2 mg, 0,33 mmol), benzotriazol-1-yloxy-tris(dimetyl-amino)fosfoniumhexafluórfosfátu (148 mg, 0,33 mmol) a di-

izopropyletylamínu (0,29 ml, 1,67 mmol) v 10 ml bezvodého DMF sa mieša cez noc. Roztok sa potom zriedi etylacetátom a premyje sa vodou, 5% kyselinou citrónovou, nasýteným hydrogenuhličitanom sodným a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom horečnatým a zahustí sa za vzniku oleja. Čistí sa cez stípec silikagélu a elúciou etylacetátom, čím sa získa číry olej (120 mg). ^1H NMR (CDCl_3) 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).

Postupom podľa príkladu 318 sa pripraví zlúčeniny podľa príkladov 319 až 328 pri použití uvedenej karboxylovej kyseliny a amínu.

Príklad 319

(+)-2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-N-[4-(1-hydroxyetyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny a (+)-trans-1-(4-aminometyl-cyklohexyl)-etanolu.

^1H NMR (CDCl_3) 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).

Príklad 320

(-)-2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxyetyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny a (-)-trans-1-(4-aminometyl-cyklohexyl)-etanolu. Teplota topenia 134 až 135°C, MS (m/e) 398 (M^++1).

Príklad 321

(+)-2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxyetyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-nikotínové kyseľiny a (+)-trans-1-(4-aminometyl-cyklohexyl)-etanolu. Teplota topenia 134 až 135°C, MS (m/e) 398 ($M^+ + 1$).

Príklad 322

2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(3-kyán-4-fluórfenoxy)-nikotínovej kyseľiny a 2-trans-(4-aminometyl-cyklohexyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 85 až 88°C, MS (m/e) 410 ($M^+ + 1$).

Príklad 323

2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometylfenyl)-propan-2-olu. MS (m/e) 421 ($M^+ + 1$), ^1H NMR (CDCl_3) 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).

Príklad 324

(+)-2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-N-[4-(1-hydroxyetyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-nikotínovej kyseliny a (+)-trans-1-(4-aminometyl-cyklohexyl)-etanolu. 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).

Príklad 325

2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-nikotínovej kyseliny a 2-trans-(4-aminometyl-cyklohexyl)-propan-2-olu. 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).

Príklad 326

(-)-2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-nikotínovej kyseliny a (-)-trans-1-(4-aminometyl-cyklohexyl)-etanolu. Teplota topenia 57 až 59°C, MS (m/e) 422 ($M^+ + 1$).

Príklad 327

2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-N-[2-fluór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometyl-3-fluórfenyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 94 až 95°C, MS (m/e) 425 ($M^+ + 1$).

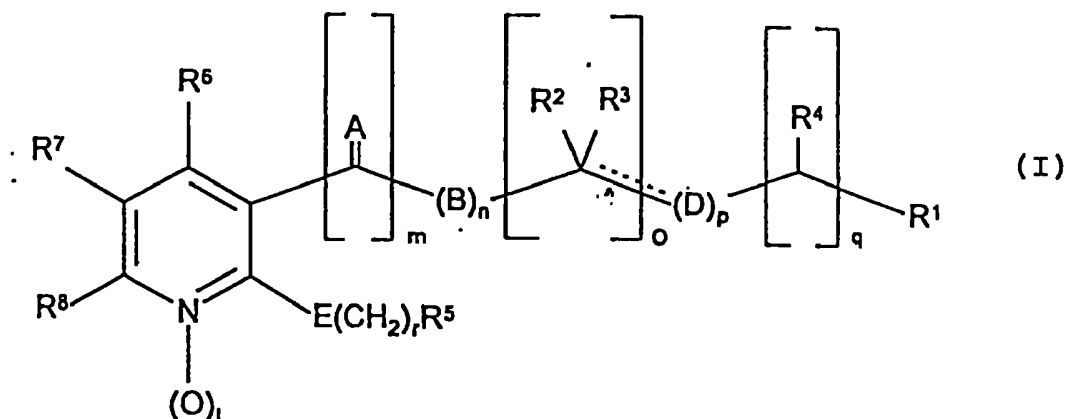
Príklad 328

N-[2-fluór-4-(1-hydroxy-1-metyletyl)-benzyl]-2-(4-fluór-fenoxy)-nikotínamid

Pripraví sa z 2-(4-fluórfenoxy)-nikotínovej kyseliny a 2-(4-aminometyl-3-fluórfenyl)-propan-2-olu. Teplota topenia 93 až 94°C, MS (m/e) 399 ($M^+ + 1$).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ,

kde prerušovaná čara znamená prípadnou dvojnou väzbou,

m je 0 alebo 1,

n je 0 alebo 1,

o je 0, 1, 2, 3 alebo 4,

p je 0 alebo 1,

q je 0, 1, 2 alebo 3,

r je 0, 1, 2, 3 alebo 4,

t je 0 alebo 1,

A je atóm kyslíka, >NH alebo atóm síry,

B je atóm kyslíka alebo NH,

D je atóm kyslíka alebo NR⁹, kde R⁹ je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka,

E je CH₂, O, NH alebo S(O)_a, kde a je 0, 1 alebo 2,

R¹ je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka, cykloalkenylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka, arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, mostíková bicykloalkylová skupina so 7 až 9 atómami uhlíka alebo nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka,

kde uvedená nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahuje od jedného do štyroch heteroatómov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam,

kde uvedená skupina R^1 ako cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkanonová skupina, arylová skupina, bicykloalkylová skupina a heterocyklická skupina sú prípadne substituované jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, skupinu alkyl-NH-(C=O)- , kde alkylová časť má 1 až 6 atómov uhlíka, skupinu $(\text{alkyl})_2\text{-N-(C=O)-}$, kde každá alkylová časť má 1 až 6 atómov uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nasýtenú alebo nenasýtenú, cyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka,

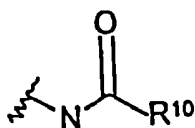
kde uvedené nasýtené alebo nenasýtené, cyklické alebo bicyklické heterocyklické substituenty s 3 až 7 atómami uhlíka na uvedenej skupine R^1 ako cykloalkylovej skupine, cykloalkenylovej skupine, arylovej skupine, bicykloalkylovej skupine a heterocyklickej skupine obsahujú od jedného do štyroch heteroatómov nezávisle vybraných zo skupiny zahŕňajúcej atóm ky-

slíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam, a kde tieto heterocyklické skupiny sú prípadne substituované jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltio- skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

kde uvedené alkylové, alkoxylové alebo cykloalkylové substituenty na uvedenej skupine R^1 ako cykloalkylovej skupine, cykloalkenylovej skupine, arylovej skupine, bicykloalkylovej skupine alebo heterocyklickej skupine sú prípadne ďalej nezávisle substituované jedným až tromi podsubstituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu

s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylamino-sulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

alebo uvedená skupina R^1 ako cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, bicykloalkylová skupina a heterocyklická skupina sú ďalej prípadne nezávisle substituované jedným až tromi substituenty všeobecného vzorca



kde R^{10} je atóm vodíka, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka, cykloalkenylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka, arylaminoskupina s 6 až 10 atómami uhlíka, arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, mostíková bicykloalkylová skupina so 7 až 9 atómami uhlíka alebo nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka,

kde uvedená skupina R^{10} ako nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahuje jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam,

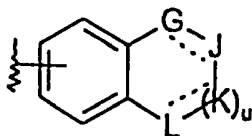
kde uvedená skupina R^{10} ako alkylová skupina, alkoxy skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, bicykloalkylová skupina a heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu,

alkylalkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nasýtenú alebo nenasýtenú cyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka,

kde uvedená nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahuje od jedného do štyroch heteroatómov nezávisle vybraných zo skupiny zahrňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam, a kde táto heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahrňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

kde alkylové, alkoxylové alebo cykloalkylové substituenty na uvedenej skupine R^{10} ako alkylovej skupine, alkoxyskupine, cykloalkylovej skupine, cykloalkenylovej skupine, arylovej skupine, bicykloalkylovej skupine alebo heterocyklickej skupine sú prípadne substituované jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahrňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmtoxyskupinu, trifluórmtoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, amínosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

alebo R^1 je skupina všeobecného vzorca



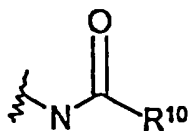
kde u je 0 alebo 1, a

G , J , K a L sú nezávisle od seba atóm kyslíka, síry, dusíka, NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam, karbonylová skupina alebo CHR^{16} , kde prerušované čary znamenajú prípadné dvojné väzby a kde je samozrejmé, že keď dvojná väzba existuje medzi G a J , J a K alebo K a L , že R^9 nie je prítomné, $>CHR^{16}$ je $>CR^{16}$ a G ,

J, K alebo L nemôže byť karbonylová skupina, kde R^{16} je atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupina, karboxyskupina, aminoskupina, nitroskupina, hydroxyskupina, alkylalkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupina, trifluórmetoxyskupina, acylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, acylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminosulfonylová skupina, alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam, kde táto heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltio skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

kde uvedená skupina R^{16} ako alkylové, alkoxylové alebo cykloalkylové substituenty sú prípadne substituované jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

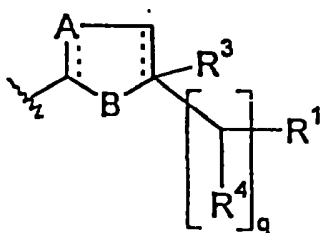
kde R^2 , R^3 a R^4 sú nezávisle od seba atóm vodíka, hydroxyskupina, atóm halogénu, kyanoskupina, karboxyskupina, nitroskupina, aminoskupina, alkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, hydroxyaminoskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupina všeobecného vzorca



kde R^{10} má hore uvedený význam,

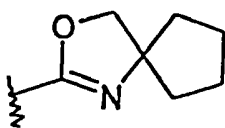
alebo R^2 a R^3 spolu dohromady s atómom uhlíka, na ktorý sú viazané tvoria karbonylovú skupinu alebo R^2 a R^3 spolu s atómom uhlíka, na ktorý sú viazané, tvoria cykloalkylový kruh s 3 až 7 atómami uhlíka,

alebo keď m je 1, n je 1, o je 1 a p je 0, A a R^2 spolu dohromady tvoria skupinu všeobecného vzorca



kde prerušované čary znamenajú prípadné dvojné väzby a q , A, B, R^1 , R^3 a R^4 majú hore uvedený význam a keď dvojná väzba zahŕňa atóm uhlíka, ku ktorému je R^3 pripojená, potom R^3 nie je prítomná,

alebo keď m je 1, n je 1, o je 1 a p je 0, A a R^2 spolu dohromady a R^3 a $-[R^4]_q-R^1$ spolu dohromady tvoria skupinu vzorca



R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam, kde heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkyl-

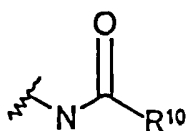
alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkyl-NH-(C=O)- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, (alkyl)₂-N-(C=O)- s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo nasýtenú alebo nenasýtenú, cyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúcu jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR⁹, kde R⁹ má hore uvedený význam,

kde heterocyklický substituent na skupine R⁵ ako nasýtenej alebo nenasýtenej, cyklickej alebo bicyklickej heterocyklickej skupine s 3 až 7 atómami uhlíka je prípadne substituovaný jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosul-

fonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

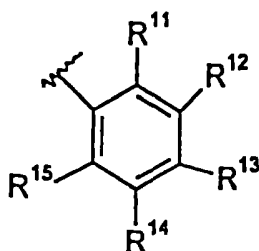
kde alkylové, alkoxylové alebo cykloalkylové substituenty na skupine R^5 ako nasýtenej alebo nenasýtenej, cyklickej alebo bicyklickej heterocyklickej skupine s 3 až 7 atómami uhlíka sú prípadne substituované jedným až tromi podsubstituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyano-skupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxy-skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxy-alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

alebo skupina R^5 ako nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka je prípadne ďalej substituovaná skupinou všeobecného vzorca



kde R^{10} má hore uvedený význam,

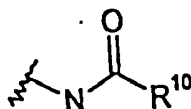
alebo R^5 je skupina všeobecného vzorca



kde R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} sú nezávisle od seba vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylalkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmtoxyskupinu, trifluórmetoxyskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyl-(C=O)-NH-(C=O)- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, aryl-(C=O)-NH-(C=O)- s 6 až 10 atómami uhlíka v arylovej časti, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkyl-NH-(C=O)- s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, (alkyl)₂-N-(C=O)- s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo nasýtenú alebo nenasýtenú, cyklickú alebo bicyklickú heterocyklickú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúcu jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 má hore uvedený význam, a kde heterocyklická skupina je prípadne substituovaná jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxyskupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxyskupinu, alkylovú

skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, alkyltio skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxy skupinu, trifluórmetoxy skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómy uhlíka, acylamino skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, acyloxy skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, alkylamino skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, dialkylamino skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylamino-sulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, dialkylamino-sulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómy uhlíka,

alebo R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} sú prípadne nezávisle od seba skupina všeobecného vzorca

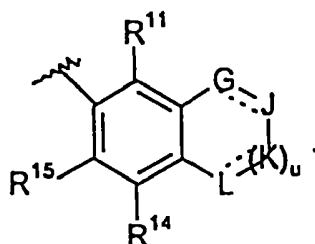


kde R^{10} má hore uvedený význam,

kde alkylové skupiny, alkoxy skupiny alebo cykloalkylové skupiny skupín R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} a R^{15} sú prípadne substituované jedným až tromi substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny zahŕňajúcej atóm halogénu, kyanoskupinu, karboxy skupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, hydroxy skupinu, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, hydroxyalkylovú skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, alkyltio skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxy skupinu, trifluórmetoxy skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, arylovú skupinu s 6 až 10 atómy uhlíka, acylamino skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, acyloxy skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, alkylamino skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka, dialkylamino skupinu s 1 až 6 atómy uhlíka v

každej alkylovej časti, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylovú skupinu, alkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylovú skupinu s 2 až 9 atómami uhlíka,

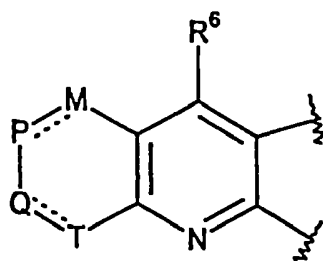
alebo R^{12} a R^{13} spolu dohromady s atómami uhlíka, ku ktorým sú pripojené, tvoria skupinu všeobecného vzorca



kde u , G , J , K a L majú hore uvedený význam,

R^6 , R^7 a R^8 sú nezávisle od seba atóm vodíka, atóm halogénu, kyanoskupina, karboxyskupina, aminoskupina, nitroskupina, hydroxyskupina, alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxykupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkyltioskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, difluórmetyl, trifluórmetyl, difluórmetoxyskupina, trifluórmetoxyskupina, acylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, acylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, acyloxyskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, alkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupina s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti, alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, aminosulfonylová skupina, alkylaminosulfonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminosulfonylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo heteroarylová skupina s 2 až 9 atómami uhlíka,

alebo R^7 a R^8 spolu dohromady s atómami uhlíka, ku ktorým sú pripojené, tvoria kondenzovaný bicyklický kruh všeobecného vzorca II



(II)

kde prerušované čary znamenajú prípadné dvojné väzby, a M, P, Q a T sú nezávisle od seba atóm kyslíka, dusíka alebo CR¹⁷, kde R¹⁷ je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka,

s tou výhradou, že keď m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, B je NH, R² a R³ sú atóm vodíka, R¹ je fenyl substituovaný metylom, metoxyskupinou, atómom chlóru alebo fluóru, E je atóm kyslíka a R⁵ je fenyl prípadne substituovaný jedným alebo dvoma atómami fluóru alebo chlóru, potom R¹ musí byť aspoň disubstituovaná substituentmi inými ako je metyl, metoxyskupina alebo atóm halogénu,

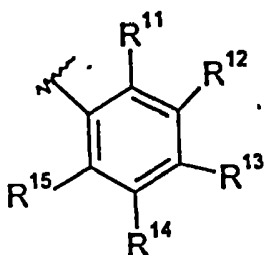
s tou výhradou, že keď t je jedna, tak zlúčenina všeobecného vzorca I je zwitteriónový N-oxid,

s tou výhradou, že susedné polohy vymedzené symbolmi G, J, K a L nemôžu obidve znamenať atóm kyslíka, a

s tou výhradou, že keď prerušovaná čara vo všeobecnom vzorci I znamená dvojnú väzbu, p je 0 a R³ nie je prítomná.

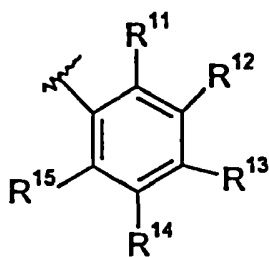
2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka alebo dusíka, B je NH, R² je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, R³ je atóm vodíka, R¹ je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, cykloalkylová skupina s 3 až 7 atómami uhlíka alebo nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická he-

terocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, kde arylová skupina, cykloalkylová skupina a heterocyklická skupina sú prípadne substituované atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



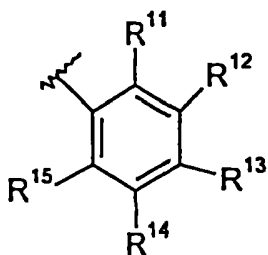
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 0, n je 0, o je 3, p je 0, q je 0, r je 0, R^2 a R^3 sú atóm vodíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



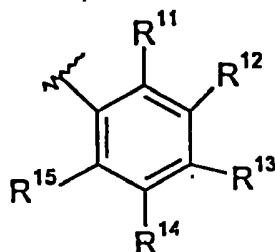
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

4. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1, n je 0, o je 2, p je 0, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, R^2 a R^3 sú atóm vodíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



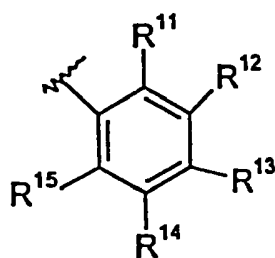
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

5. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 0, n je 0, o je 1, p je 1, q je 1, r je 0, R^2 a R^3 sú atóm vodíka, D je atóm kyslíka, R^4 je atóm vodíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



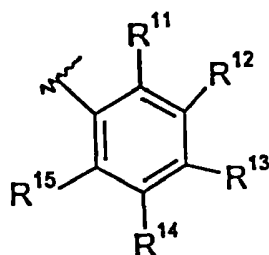
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

6. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 0, n je 0, o je 3, p je 0, q je 0, r je 0, R^2 je atóm vodíka alebo hydroxyskupina, R^3 je atóm vodíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



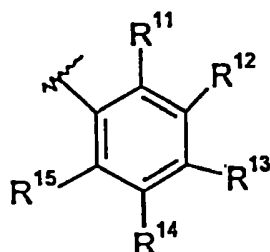
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

7. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1, n je 0, o je 1, p je 1, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, R^2 a R^3 sú atóm vodíka, D je atóm kyslíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



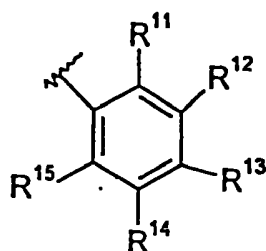
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

8. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, B je atóm kyslíka, R^2 a R^3 sú atóm vodíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



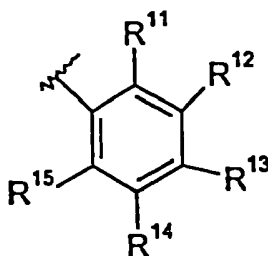
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahrňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

9. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1, n je 1, o je 0, p je 1, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, B je NH, D je NR^8 , kde R^8 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



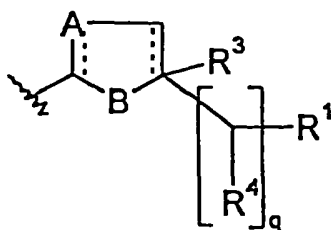
alebo R⁵ je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR⁹, kde R⁹ je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

10. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 0, n je 1, o je 1, p je 0, q je 1, r je 0, B je NH, R² a R³ spolu dohromady tvoria karbonylovú skupinu, R⁴ je atóm vodíka, R¹ je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R⁵ je skupina všeobecného vzorca

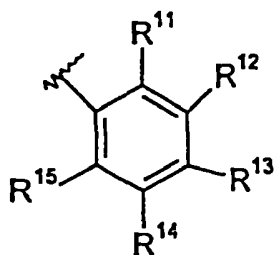


alebo R⁵ je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR⁹, kde R⁹ je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

11. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A a R² spolu dohromady tvoria skupinu všeobecného vzorca

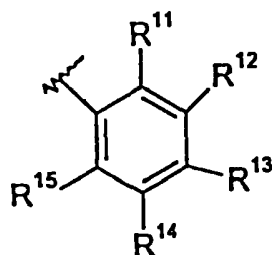


kde A je atóm dusíka, B je NH, R¹ je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, pričom táto arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy- skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminosku- pinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R⁵ je sku- pina všeobecného vzorca



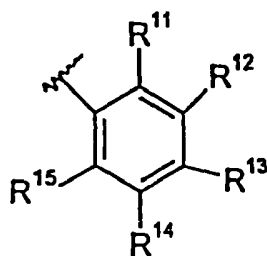
alebo R⁵ je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bi- cyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsa- hujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR⁹, kde R⁹ je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

12. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 0, n je 0, o je 1, p je 0, q je 2, r je 0, R^2 je atóm vodíka alebo hydroxyskupina, R^3 je atóm vodíka, R^4 je nezávisle atóm vodíka alebo hydroxyskupina, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



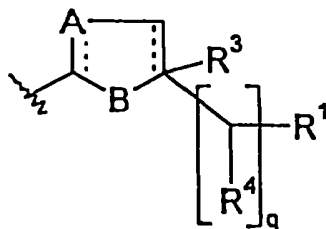
alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

13. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1, n je 1, o je 1, 2, 3 alebo 4, p je 0, q je 1, 2 alebo 3, r je 0, A je atóm kyslíka, B je atóm kyslíka, R^2 , R^3 , R^4 a R^1 sú atómy vodíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca

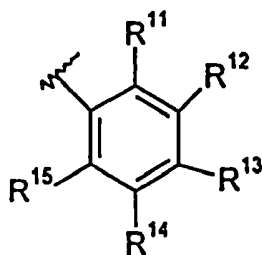


alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

14. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A a R^2 spolu dohromady tvoria skupinu všeobecného vzorca

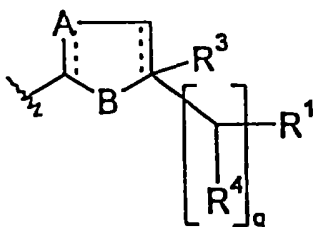


kde A je atóm dusíka, B je atóm kyslíka, R^1 je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, pričom arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca

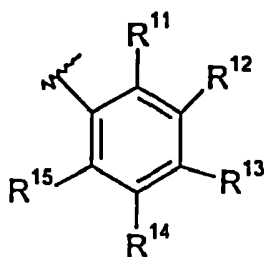


alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

15. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1, n je 1, o je 1, p je 0, q je 0, r je 0, A a R^2 spolu dohromady tvoria skupinu všeobecného vzorca



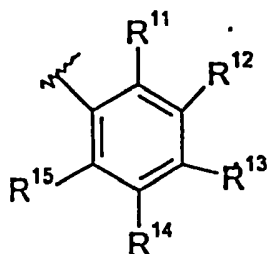
kde A je atóm kyslíka, B je atóm kyslíka, R^1 je alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka, pričom arylová skupina je prípadne substituovaná atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsa-

hujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

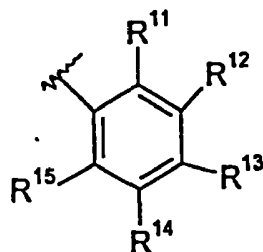
16. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1, n je 0, o je 0, p je 0, q je 0, r je 0, A je atóm kyslíka, R^1 je arylová skupina s 6 až 10 atómami uhlíka alebo nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca ako heteroatóm jeden až štyri atómy kyslíka, síry, dusíka a NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, kde arylová alebo heterocyklická skupina sú prípadne substituované atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, hydroxyalkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupinou, alkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti alebo hydroxyalkylaminoskupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

17. Zlúčenina podľa nároku 1, kde m je 1, n je 1, o je 0, p je 0, q je 1, r je 0, A je atóm kyslíka, B je NH , R^4 je hydroxyalkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka, R^1 je alkylová

skupina s 1 až 6 atómy uhlíka, E je atóm kyslíka a R^5 je skupina všeobecného vzorca



alebo R^5 je nasýtená alebo nenasýtená, cyklická alebo bicyklická heterocyklická skupina s 3 až 7 atómami uhlíka obsahujúca jeden až štyri heteroatómy nezávisle vybrané zo skupiny zahŕňajúcej atóm kyslíka, síry, dusíka alebo NR^9 , kde R^9 je atóm vodíka alebo alkylová skupina s 1 až 6 atómami uhlíka.

18. Zlúčenina podľa nároku 1, vybraná zo skupiny zahŕňajúcej:

N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(3-metyl-benzo(d)-izoxazol-7-yloxy)-nikotínamid,

N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(3-oxo-indan-5-yloxy)-nikotínamid,

2-(3-(1-hydroxyimino-etyl)-fenoxy)-N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotínamid,

N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(4-oxo-chroman-6-yl-oxy)-nikotínamid,

(+)-2-(3-acetyl-fenoxy)-N-(1-hydroxy-indan-5-ylmetyl)-nikotínamid,

2-(2,3-dihydro-benzo(1,4)dioxin-6-yloxy)-N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-nikotínamid,

N-(4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl)-2-(3-(1-metoxo-imino-etyl)-fenoxy)-nikotínamid,

N-(2-chlór-benzyl)-2-(4-fluór-fenoxy)-nikotínamid,

N-(5-chlór-tiofen-2-ylmetyl)-(2-pyridin-3-yloxy)-nikotínamid,

2-(4-fluór-fenoxy)-N-[4-(3-hydroxy-azetidin-1-yl)-benzyl]-nikotínamid,

N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-nitro-fenoxy)-nikotínamid,

2-(4-fluór-fenoxy)-N-(2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-ylmetyl)-nikotínamid,

N-[2-(3-acetyl-fenoxy)-pyridin-3-yl]-2-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-fenyl]-acetamid,

metylester 3-{3-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl-karbamoyl]-pyridin-2-yloxy}-benzoovej kyseliny,

2-(4-fluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid,

2-(4-fluór-fenoxy)-N-(1-tiofen-2-yl-etyl)-nikotínamid,

N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-kyán-fenoxy)-nikotínamid,

2-(3-kyán-4-fluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid,

N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3,4-difluór-fenoxy)-nikotínamid,

N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-kyán-4-fluór-fenoxy)-nikotínamid,

2-(3-acetyl-fenoxy)-N-[2-chlór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid,

2-(3-acetyl-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-cyklohexyl-metyl]-nikotínamid,

2-(3-acetyl-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid,

2-(3,4-difluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid,

2-(4-fluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-cyklohexyl-metyl]-nikotínamid,

2-(3-kyán-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-cyklohexyl-metyl]-nikotínamid,

(+)-2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

(-)-2-(3-kyán-4-fluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

(+)-2-(3-kyán-4-fluór-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

(+)-2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

(-)-2-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-6-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-ethyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid,

2-(benzo[1,3]dioxol-5-yloxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-cyklohexylmetyl]-nikotínamid,

2-(3-acetyl-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-etyl)-cyklohexyl-metyl]-nikotínamid,

2-(3-kyán-4-fluór-fenoxy)-N-[2-fluór-4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid,

N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(3-metoxi-fenoxy)-nikotínamid,

2-(3-kyán-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid,

N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-2-(pyridin-3-yloxy)-nikotínamid a

2-(3-acetyl-fenoxy)-N-[4-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-benzyl]-nikotínamid.

19. Farmaceutický prostriedok na ošetrovanie respiračných, alergických a reumatických ochorení, porúch regulácie telesnej hmotnosti, zápalových ochorení a ochorení centrálného nervového systému, ako sú astma, chronické obštruktívne pľúcne ochorenie, syndróm respiračných ochorení dospelých, šok, fibróza, pľúcna hypersenzitivita, alergická nádcha, atopická dermatitída, psoriáza, kontrola hmotnosti, reumatická artri-

tída, kachexia, Crohnovo ochorenie, vredová kolitída, artritické stavy a ostatné zápalové ochorenia, depresia, multiinfarktová demencia a AIDS, u cicavcov, vrátane ľudí, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ v množstve, ktoré je účinné na prevenciu alebo ošetrovanie, a farmaceuticky prijateľný nosič.

20. Spôsob ošetrovania respiračných, alergických a reumatických ochorení, porúch regulácie telesnej hmotnosti, zápalových ochorení a ochorení centrálného nervového systému, ako sú astma, chronické obštruktívne pľúcne ochorenie, syndróm respiračných ochorení dospelých, šok, fibróza, pľúcna hypersenzitivita, alergická nádcha, atopická dermatitída, psoriáza, kontrola hmotnosti, reumatická artritída, kachexia, Crohnovo ochorenie, vredová kolitída, artritické stavy a ostatné zápalové ochorenia, depresia, multiinfarktová demencia a AIDS, u cicavcov, vrátane ľudí, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podávajú zlúčeniny podľa nároku 1 alebo jej farmaceuticky prijateľné soli v množstve, ktoré je účinné pre toto ošetrovanie.

21. Farmaceutický prostriedok na selektívnu inhibíciu PDE4 D izozymov, ktoré regulujú aktiváciu a degranuláciu ľudských eosinofilov, použiteľný na ošetrovanie respiračných, alergických a reumatických ochorení, porúch regulácie telesnej hmotnosti, zápalových ochorení a ochorení centrálného nervového systému, ako sú astma, chronické obštruktívne pľúcne ochorenie, syndróm respiračných ochorení dospelých, šok, fibróza, pľúcna hypersenzitivita, alergická nádcha, atopická dermatitída, psoriáza, kontrola hmotnosti, reumatická artritída, kachexia, Crohnovo ochorenie, vredová kolitída, artritické stavy a ostatné zápalové ochorenia, depresia, multiinfarktová demencia a AIDS, u cicavcov, vrátane ľudí, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu inhibujúcu PDE4 D izozym alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ

v množstve, ktoré je účinné pre takéto ošetrenie, a farmaceuticky prijateľný nosič.

22. Spôsob selektívnej inhibície PDE4 D izozymov, ktoré regulujú aktiváciu a degranuláciu ľudských eosinofilov, ktorý je použiteľný na ošetrovanie respiračných, alergických a reumatických ochorení, porúch regulácie telesnej hmotnosti, zápalových ochorení a ochorení centrálného nervového systému, ako sú astma, chronické obštruktívne pľúcne ochorenie, syndróm respiračných ochorení dospelých, šok, fibróza, pľúcna hypersenzitivita, alergická nádcha, atopická dermatitída, psoriáza, kontrola hmotnosti, reumatická artritída, kachexia, Crohnovo ochorenie, vredová kolitída, artritické stavy a ostatné zápalové ochorenia, depresia, multiinfarktová demencia a AIDS, u cicavcov, vrátane ľudí, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa podávajú zlúčeniny inhibujúce PDE4 D izozym alebo jej farmaceuticky prijateľné soli v množstve účinnom pre toto ošetrenie.

01-2121-99-Ho