



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **67 737** <sup>(13)</sup> **C2**

(51)МПК <sup>7</sup> **C 07D 213/82, 401/12, 405/12, 405/14, 409/12, 409/14, 413/12, 417/14, A 61K 31/44**

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

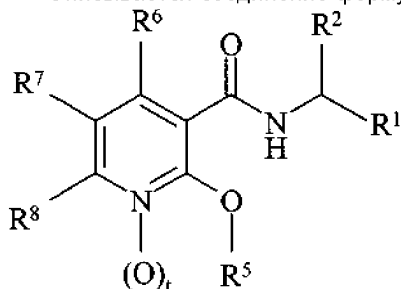
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 99105406, 10.03.1998  
(24) Дата начала действия патента: 15.07.2004  
(30) Приоритет: 04.04.1997 US 60/043,403  
(46) Дата публикации: 15.07.2004  
(86) Заявка РСТ:  
РСТ/IV98/00315, 19980310

(72) Изобретатель:  
Марфет Энтони, US,  
Чемберс Роберт Джеймс, US,  
Уотсон Джон Уэсли, US,  
Ченг Джон Бин, US,  
Дюплонтье Аллен Якоб, US,  
Клайнман Эдвард Фокс, US  
(73) Патентовладелец:  
ПФАЗЕР ПРОДАКТС ИНК., US

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ НИКОТИНАМИДА

(57) Реферат:  
Описывается соединение формулы (I):



в которой заместители такие, как указано в описании и используются при лечении респираторных заболеваний, аллергий, ревматоидных заболеваний, регулирования веса тела, воспалительных заболеваний и заболеваний

центральной нервной системы, таких как астма, хронические обструктивные заболевания легких, синдрома возрастных респираторных заболеваний, шок, фиброз, легочная сверхчувствительность, аллергические риниты, наследственные дерматиты, псориаз, контроль веса, ревматоидные артриты, кахексия, болезнь Крона, язвенные колиты, артритные состояния и другие воспалительные заболевания, депрессии, мультиинфарктные состояния и СПИД.

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 7, 15.07.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.

У А 6 7 7 3 7 C 2

У А 6 7 7 3 7 C 2



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **67 737** <sup>(13)</sup> **C2**  
 (51) Int. Cl.<sup>7</sup> **C 07D 213/82, 401/12,**  
**405/12, 405/14, 409/12, 409/14,**  
**413/12, 417/14, A 61K 31/44**

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF  
 UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL  
 PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

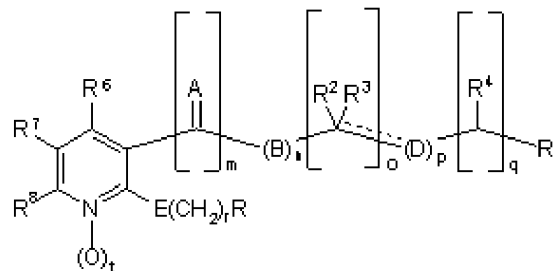
(21), (22) Application: 99105406, 10.03.1998  
 (24) Effective date for property rights: 15.07.2004  
 (30) Priority: 04.04.1997 US 60/043,403  
 (46) Publication date: 15.07.2004  
 (86) PCT application:  
 PCT/IB98/00315, 19980310

(72) Inventor:  
 Marphet Anthony, US,  
 Chambers Robert James, US,  
 Watson John Wesley, US,  
 Cheng John Bin, US,  
 Duplontier Allen Jacob, US,  
 Kleiman Edward Fox, US  
 (73) Proprietor:  
 PFIZER PRODUCTS INC., US

(54) **NICOTINAMIDE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

A compound of formula (I) wherein m, n, o, p, q, r, A, B, D, E, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> and R<sup>8</sup> are as defined in the description, useful in the treatment of respiratory, allergic, rheumatoid, body weight regulation, inflammatory and central nervous system disorders such as asthma, chronic obstructive pulmonary disease, adult respiratory diseases syndrome, shock, fibrosis, pulmonary hypersensitivity, allergic rhinitis, atopic dermatitis, psoriasis, weight control, rheumatoid arthritis, cachexia, crohn's disease, ulcerative colitis, arthritic conditions and other inflammatory diseases, depression, multi-infarct dementia and AIDS.



(I)

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 7, 15.07.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.

UA 67737 C2

UA 67737 C2



(19) **UA** <sup>(11)</sup> **67 737** <sup>(13)</sup> **C2**

(51)МПК <sup>7</sup> **C 07D 213/82, 401/12, 405/12, 405/14, 409/12, 409/14, 413/12, 417/14, A 61K 31/44**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:  
99105406, 10.03.1998

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької конвенції : 04.04.1997 US 60/043,403

(46) Публікація відомостей про видачу патенту (деклараційного патенту): 15.07.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки відповідно до договору РСТ:  
PCT/IB98/00315, 19980310

(72) Винахідник(и):

Марфет Ентоні , US,  
Чемберс Роберт Джеймс , US,  
Уотсон Джон Уеслі , US,  
Ченг Джон Бін , US,  
Дюплонтъє Аллен Якоб , US,  
Клайнман Едвард Фокс , US

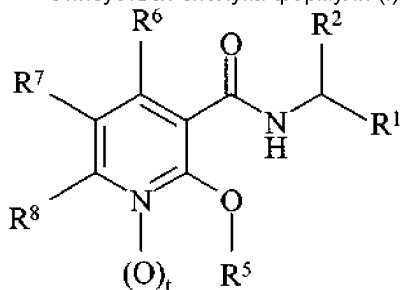
(73) Власник(и):

ПФАЙЗЕР ПРОДАКТС ІНК., US

(54) ПОХІДНІ НІКОТИНАМІДУ

(57) Реферат:

Описується сполука формули (I):



в якій замісники такі, як зазначено в описі і

використовуються при лікуванні респіраторних захворювань, алергій, ревматоїдних захворювань, регулювання ваги тіла, запальних захворювань і захворювань центральної нервової системи, таких як астма, хронічні обструктивні захворювання легень, синдрому вікових респіраторних захворювань, шок, фіброз, легенева надчутливість, алергічні риніти, наслідкові дерматити, псоріаз, контроль ваги, ревматоїдні артрити, кахексія, хвороба Крона, виразкові коліти, артритні стани і інші запальні захворювання, депресії, мультиінфарктні стани і СНІД.

U A 6 7 7 3 7 C 2

U A 6 7 7 3 7 C 2

## Опис винаходу

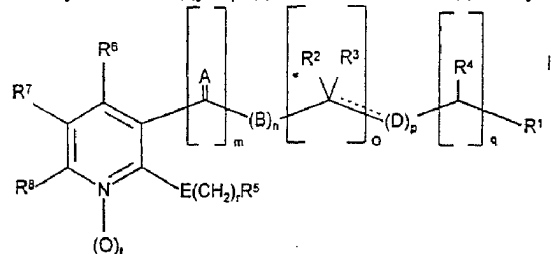
Представлений винахід стосується похідних нікотинаміду які являються селективними інгібіторами фосфодіестерази типу 4 (PDE4) і продукування фактору пухлинного некрозу (TNF), а також використання вказаних сполук при лікуванні респіраторних захворювань, алергій, ревматоїдних захворювань, регулювання ваги тіла, запальних захворювань і захворювань центральної нервової системи, таких як, астма, хронічні обструктивні захворювання легень, синдрому вікових респіраторних захворювань, шок, фіброз, легенева надчутливість, алергічні риніти, наслідкові дерматити, псоріаз, контроль ваги, ревматоїдні артрити, кахексія, хвороба Крона, виразкові коліти, артритні стани і інші запальні захворювання, депресії, мултиінфарктні стани і СНІД.

Цей винахід також стосується способів використання таких сполук при лікуванні вищезгаданих захворювань у ссавців, особливо у людей і фармацевтичних композицій, що вміщують такі сполуки.

Одержані відомості, що циклічний аденозинтрифосфат (сAMP) являється внутрішньоклітинним вторинним месенджером, що інгібує фосфодіестеразу, яка є мішенню для модуляції і відповідно, терапевтичного втручання в напрямок протікання захворювань. Раніше було встановлено, що селективне інгібування деяких класів PDE приводить до покращання результатів при використанні лікувальної терапії. Більш конкретно, було встановлено, що інгібування PDE4 може приводити до інгібування вивільнення медіаторів запалення і розслаблення гладкої мускулатури дихальних шляхів. Таким чином, сполуки що інгібують PDE4 але які мають недостатню активність по відношенню до інших типів PDE, можуть інгібувати вивільнення медіаторів запалення і розслабляти гладку мускулатуру дихальних шляхів без викликання кардіоваскулярних ефектів або антитромбоцитарних ефектів.

Нещодавні молекулярні клонування показали складність і різноманітність PDE4 ензимів. Тепер відомо, що існують чотири різновиди PDE4 ізоензимів (A, B, C і D), кожний з яких закодований окремим геном. Кінетичні дослідження людського рекомбінатного матеріалу показали, що ці чотири ізоензими мають відмінності в їхніх Km's і Vmax's показниках при гідролізі сAMP. Аналіз розподілу в тканинах мРНК PDE4 припускає, що кожний ізоензим може локалізуватись у клітинно-специфічному зразку. Наприклад, на відміну від людською скелетної мускулатури, людські лейкоцити периферійної крові не передають PDE4 повідомлення, а еозинофілія гвінейської свині швидко передає PDE4 повідомлення. Структурна і діструбетивна різноманітність PDE4 ізоензимів передбачає можливість встановлення селективного інгібітору ізоензиму, який тільки блокує функцію запальних клітин. Використовуючи селективні інгібітори ізоензиму PDE4D, ми продемонстрували, що ізоензим PDE4D виконує роль ключа в регулюванні активації і дегрануляції людського еозинофілу. В примасі досліджувалась модель астми, деякі сполуки інгібували PDE4D ізоензим, викликаний антигеном легеневої еозинофілії. Таким чином, вибірково блокувався D ізоензим, PDE4D інгібітори показали понижені побічні ефекти і зберегли антиастматичну (антизапальну) дію.

Суть винаходу Представлений винахід стосується сполуки формули:



або її фармацевтично прийнятної солі, в яких пунктирна лінія необов'язково являється подвійним зв'язком;

m дорівнює 0 або 1;

n дорівнює 0 або 1;

o дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

p дорівнює 0 або 1;

q дорівнює 0, 1, 2 або 3;

r дорівнює 0, 1, 2, 3, або 4;

t дорівнює 0 або 1;

A представляє собою кисень, >NH або сірку;

B представляє собою кисень або NH;

D представляє собою кисень або NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> являє собою водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

E представляє собою CH<sub>2</sub>, O, NH або S(O)<sub>a</sub>, в якій a дорівнює 0, 1 або 2;

R<sup>1</sup> являє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкеніл, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, містковий(C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>)біциклоалкіл або насичена або ненасичену циклічну або біциклічно(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклічну групу;

в якій вищезгадана насичена або ненасичена циклічна або біциклічна(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклічна група містить від одного до чотирьох гетероатомів вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> такий, як зазначено вище;

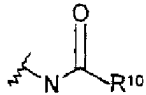
в якій вищезгадана R<sup>1</sup> циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалканон, арил, біциклоалкіл і гетероциклічна групи, необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, зміню, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалюл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, диформетил, триформетил, диформетокси,

трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)гаміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(C=O)-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>-N-(C=O)-, аміносурфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурфоніл, або насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл;

в якій вищезгадана насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл у вищезгаданій R<sup>1</sup> циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, біциклоалкіл і гетероциклічна група, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> такий, як зазначено вище, і в якій гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсурфоніл, аміносурфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміносурфоніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил;

в якій вищезгаданий алкільний, алкоксильний або циклоалкільний замісник у вищезгаданій R<sup>1</sup> циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, біциклоалкіл і гетероциклічна група необов'язково надалі незалежно заміщена одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)циламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсурфоніл, аміносурфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміносурфоніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил;

або вищезгаданий R<sup>1</sup> циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, біциклоалкіл і гетероциклічна група, незалежно заміщена одним або більшою кількістю замісників (до трьох) формули;



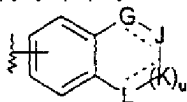
в якій R<sup>10</sup> представляє собою водень, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкеніл, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)ариламіно, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, мостиковий(C<sub>7</sub>-C<sub>9</sub>)біциклоалкіл або насичена або ненасичену циклічну систему або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл;

в якій R<sup>10</sup> вищезгадана насичена або ненасичена циклічна або біциклічна(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклічна група, що містить від одного до чотирьох гетероатомів вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> такий, як зазначено вище;

в якій вищезгадана R алкіл, алкокси циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, біциклоалкіл і гетероциклічна групи, необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, аміносурфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурфоніл або насичену або ненасичену циклічну систему або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл;

в якій вищезгадана насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> такий, як зазначено вище, і в якій гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсурфоніл, аміносурфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміносурфоніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил;

в якій вищезгаданий алкільний, алкоксильний або циклоалкільний замісник у вищезгаданій R<sup>10</sup> алкіл, алкокси, циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, біциклоалкіл і гетероциклічна група, необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсурфоніл, аміносурфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміносурфоніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил; або R<sup>1</sup> представляє собою групу формули:



в якій і дорівнює 0 або 1; і

G, J, K і L кожний незалежно один від одного кисень, сірка, азот, група NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> такий, як зазначено вище, карбоніл або CHR<sup>16</sup>;

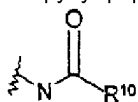
в якій пунктирна лінія необов'язково представляє собою подвійний зв'язок і це зрозуміло, що коли подвійний зв'язок існує між G та J, J та K або K та L, тоді R<sup>9</sup> відсутній, >CHR<sup>16</sup> представляє собою >CR<sup>16</sup> і G,

J, K або L не можуть бути карбонілом;

в якій R<sup>16</sup> представляє собою водень, галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, аміноссульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноссульфоніл або насичену або ненасичену циклічну систему або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> такий, як зазначено вище, в якій вищезгадана гетероциклічна група, необов'язково заміщена одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтію, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, аміноссульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноссульфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміноссульфоніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил;

в якій вищезгадана R<sup>16</sup> алкільний, алкоксильний або циклоалкільний замісник необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтію, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, аміноссульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноссульфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміноссульфоніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил;

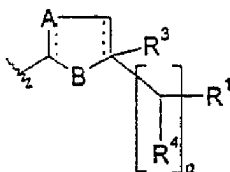
в якій кожний R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> представляють незалежно один від одного водень, гідрокси, галоген, ціано, карбокси, нітро, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, гідроксиаміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або групу формули:



в якій R<sup>10</sup> такий, як зазначено вище;

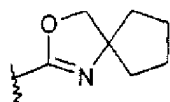
або R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть бути взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані і утворювати карбонільну групу або R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> можуть бути взяті разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані і утворювати (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкільне кільце;

або коли m дорівнює 1, n дорівнює 1, o дорівнює 1 і p дорівнює 0, A і R<sup>2</sup> можуть бути взяті разом і утворювати групу формули:



в якій пунктирна лінія необов'язково представляє подвійний зв'язок і q, A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup> і R<sup>4</sup> такі, як зазначено вище, і коли подвійний зв'язок присутній при атомі вуглецю до якого приєднаний R<sup>3</sup>, тоді R<sup>3</sup> відсутній;

або коли m дорівнює 1, n дорівнює 1, o дорівнює 1 and p дорівнює 0, A and R<sup>2</sup> узяті разом і R<sup>3</sup> і -[R<sup>4</sup>]<sub>q</sub>-R<sup>1</sup> узяті разом утворюють групу формули:

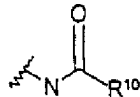


R<sup>5</sup> насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> такий, як зазначено вище, в якій гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-МН-(C=O)-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>-N-(C=O)-, аміноссульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноссульфоніл, або насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> такий, як зазначено вище;

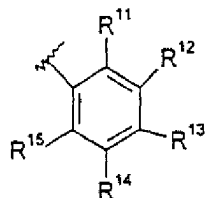
в якій гетероциклічний замісник у вищезгаданій R<sup>5</sup> насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтію, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, аміноссульфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіноссульфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміноссульфоніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил;

в якій алкіл, алкоксил або циклоалкіл у вищезгаданій R<sup>5</sup> насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що включає галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, аміносурьфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурьфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміносурьфоніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил;

або вищезгадана R<sup>5</sup> насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, необов'язково заміщені групою формули:

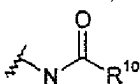


в якій R<sup>10</sup> такий як зазначено вище; або R<sup>5</sup> група формули



в якій кожний замісник R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup>, незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алюл(C=O)-NH-(C=O)-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил(C=O)-NH-(C=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(C=O)-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>-т-(C=O)-, аміносурьфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурьфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурьфоніл або насичену або ненасичену циклічну систему або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> такий, як зазначено вище, і в якій вищезгадана гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, аміносурьфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурьфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміносурьфоніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил;

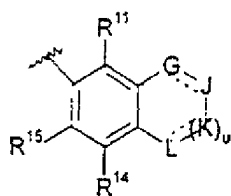
або R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup> незалежно один від одного група формули:



в якій R такий, як зазначено вище;

в якій алкільна, алкоксильна або циклоалкільна групи вищезгаданих груп R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup>, необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників (до трьох) незалежно вибраних з галогену, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіну, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіну, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміну, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфонілу, аміносурьфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурьфонілу, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміносурьфонілу або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарилу;

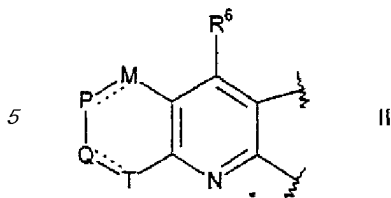
або R<sup>12</sup> і R<sup>13</sup> можуть бути взяті разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані і утворювати групу формули:



в якій u, G, J, K і L такі, як зазначено вище;

R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> кожний незалежно водень, галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, аміносурьфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносурьфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміносурьфоніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил;

або R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> можуть бути взяті разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані і утворювати конденсоване біциклічне кільце формули:



в якому пунктирна лінія необов'язково подвійний зв'язок; і

10 М, Р, Q і Т кожний незалежно один від одного кисень, азот або група CR<sup>17</sup>, в якій R<sup>17</sup> представляє собою водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл;

при умові, що коли m дорівнює 1; n дорівнює 1; o дорівнює 1; p дорівнює 0; q дорівнює 0; r дорівнює 0; A представляє собою кисень, B представляє собою NH;

15 R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> представляють собою водень; R<sup>1</sup> є фенілом, заміщеним метилом, метокси, хлором або фтором; E є киснем і R<sup>5</sup> є фенілом, необов'язково заміщеним одним або двома атомами фтору або хлору; тоді R<sup>1</sup> повинен, принаймні, бути дизаміщеним замісником, іншим ніж метил, метокси або галоген;

при умові, що коли t дорівнює одному, тоді сполука формули I є цвітерйонним N-оксидом,

при умові, що два G, J, K і L у сусідніх позиціях не можуть бути киснями; і

20 при умові, що коли пунктирна лінія у формулі I представляє собою подвійний зв'язок, p дорівнює 0 і R<sup>3</sup> відсутній.

Термін "алкіл", що використовується тут, принаймні, якщо не вказано інше, означає насичений одновалентний гідровуглецевий радикал, що має нерозгалужену, розгалужену або циклічну будову або їх комбінацію.

Термін "алкокси", що використовується тут, означає O-алкілну групу, в якій "алкіл" такий, як зазначено вище.

25 Термін "арил", що використовується тут, принаймні, якщо не вказано інше, означає органічний радикал, похідне від ароматичного гідровуглецевого похідного, заміщеного одними воднями, такий як, феніл або нафтіл, необов'язково заміщений від 1 до 3 замісників вибраних з групи, що містить фтор, хлор, трифторметил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арилокси, трифторметокси, дифторметокси і (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

Термін "ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл,

30 що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> такий, як зазначено вище", що використовується тут, принаймні, якщо не вказано інше, означає але не обмежується піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тіопіраніл, азіридиніл, оксираніл, метилендіюксил, хроменіл, ізоксазолідиніл, 1,3-оксазолідин-3-іл, ізотіазолідиніл, 1,3-тіазолідин-3-іл, 1,2-піразолідин-2-іл, 1,3-піразолідин-1-іл, піперидиніл, тіоморфолініл, 1,2-тетрагідротіазин-2-іл, 1,3-тетрагідротіазин-3-іл, тетрагідротіадіазиніл, морфолініл, 1,2-тетрагідродіазин-2-іл, 1,3-тетрагідродіазин-1-іл, тетрагідроазепініл, піперазиніл, хроманіл, фурил, тієніл, тіазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піроліл, тріазоліл, тетразоліл, імідазоліл, 1,3,5-оксадіазоліл, 1,2,4-оксадіазоліл, 1,2,3-оксадіазоліл, 1,3,5-тіадіазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, піридил, піразиніл, піридазиніл, 1,2,4-тріазиніл, 1,2,3-тріазиніл, 1,3,5-тріазиніл, 40 піразоло[3,4-b]піридиніл, хінолініл, птеридиніл, пуриніл, 6,7-дигідро-5H-[1]піриндиніл, бензо[b]тіофеніл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотіазоліл, бензізоксазоліл, бензімідазоліл, тіанафтеніл, ізотіанафтеніл, бензофураніл, ізобензофураніл, ізоіндоліл, індоліл, індолізініл, індазоліл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл і бензоксазиніл. Переважно, гетероциклічні системи - фураніл, тієніл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, 45 піридил, бензоксазоліл або індоліл.

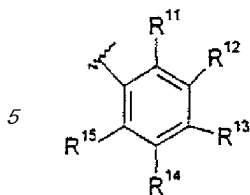
Термін "ацил", що використовується тут, принаймні, якщо не вказано інше, означає радикал формули RCO, в якому R представляє собою алкіл, алкокси, арил, арилалкіл або арилалкілокси і терміни "алкіл" або "арил" такі, як зазначено вище.

50 Термін "ацилокси", що використовується тут, означає O-ацилну групу, в якій "ацил" такий, як зазначено вище.

Сполуки формули I можуть мати хіральні центри і можуть існувати в різноманітних формах. Цей винахід стосується всіх оптичних ізомерів і стереоізомерів сполук формули I і їх сумішей.

55 Переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 1; n дорівнює 1; o дорівнює 1; p дорівнює 0; q дорівнює 0; r дорівнює 0; A є киснем або азотом; B є NH; R<sup>2</sup> представляє собою водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл; R<sup>3</sup> представляє собою водень; R<sup>1</sup> представляє собою (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл або ненасичену або насичену циклічну систему або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, в якій арил, циклоалкіл і гетероциклічна група, необов'язково заміщені галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, 60 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіном, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно; E представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група формули:

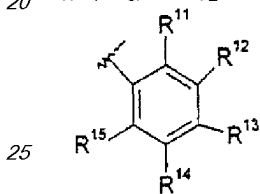
65



10 або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

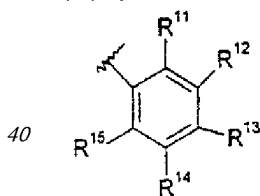
15 Більш переважно сполуки формули I це сполуки в яких R<sup>1</sup> необов'язково заміщений (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил і в яких вищезгаданий замісник представляє собою гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл або в яких принаймні один з R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> або R<sup>15</sup> представляє собою галоген або в яких R<sup>12</sup> і R<sup>13</sup> узяті разом утворюють конденсовану біциклічну систему в якій u дорівнює нулю, G і L є киснями і J представляє собою CH<sub>2</sub>;

20 Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 0; n дорівнює 0; o дорівнює 3; p дорівнює 0; q дорівнює 0; r дорівнює 0; R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є воднями, R<sup>1</sup> представляє собою (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, E представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група формули:



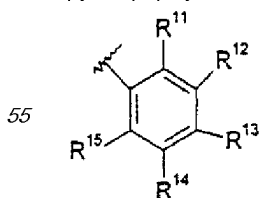
30 14 або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

35 Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 1; n дорівнює 0; o дорівнює 2; p дорівнює 0; q дорівнює 0; r дорівнює 0; A є киснем; R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є воднями, R<sup>1</sup> представляє собою (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, E представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група формули:



45 або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

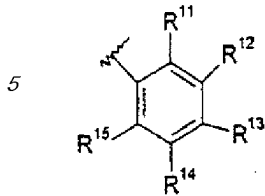
50 Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 0; n дорівнює 0; o дорівнює 1; p дорівнює 1; q дорівнює 1; r дорівнює 0; R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є воднями; D є киснем; R<sup>4</sup> є воднем; R<sup>1</sup> представляє собою (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, E представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група-формули:



60 або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

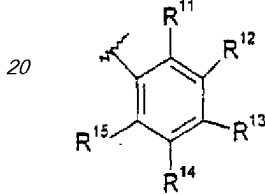
65 Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 0; n дорівнює 0; o дорівнює 3; p дорівнює 0; q дорівнює 0; r дорівнює 0; R<sup>2</sup> є воднем або гідроксигрупою; R<sup>3</sup> є воднем; R<sup>1</sup> представляє собою (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, E представляє собою кисень і R<sup>5</sup>

група формули:



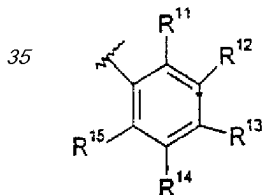
10 або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

15 Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 1; n дорівнює 0; o дорівнює 1; p дорівнює 1; q дорівнює 0; r дорівнює 0; A є киснем; R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є воднями; D є киснем; R<sup>1</sup> представляє собою (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, E представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група формули:



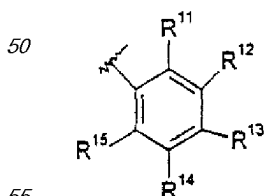
25 або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

30 Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 1; n дорівнює 1; o дорівнює 1; p дорівнює 0; q дорівнює 0; r дорівнює 0; A є киснем; B є киснем; R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> є воднями; R<sup>1</sup> представляє собою (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, E представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група формули:



40 або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

45 Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 1; n дорівнює 1; o дорівнює 0; p дорівнює 1; q дорівнює 0; r дорівнює 0; A є киснем; B є NH; D представляє собою групу NR<sup>8</sup>, в якій R<sup>8</sup> є воднем або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом; R<sup>1</sup> представляє собою (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, E представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група формули:

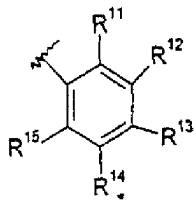


55 або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

60 Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 0; n дорівнює 1; o дорівнює 1; p дорівнює 0; q дорівнює 1; r дорівнює 0; R<sup>2</sup> і R<sup>3</sup> узяті разом утворюють карбонільну групу; R<sup>4</sup> є воднем; R<sup>1</sup> представляє собою (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)гаміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, E представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група формули:

65

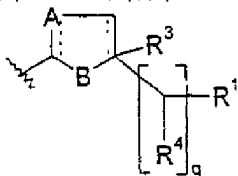
5



або  $R^5$  ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний ( $C_3$ - $C_7$ ) гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу  $NR^9$ , в якій  $R^9$  водень або ( $C_1$ - $C_6$ ) алкіл.

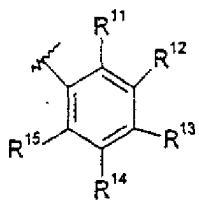
Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких  $m$  дорівнює 1;  $n$  дорівнює 1;  $o$  дорівнює 1;  $p$  дорівнює 0;  $q$  дорівнює 0;  $r$  дорівнює 0;  $A$  і  $R^2$  узяті разом утворюють групу формули:

15



в якій  $A$  представляє собою азот;  $B$  є  $NH$ ;  $R^1$  представляє собою ( $C_6$ - $C_{10}$ ) арил, необов'язково заміщений галогеном, ( $C_1$ - $C_6$ ) алкілом, ( $C_1$ - $C_6$ ) алкокси, гідрокси ( $C_1$ - $C_6$ ) алкілом, аміно, ( $C_1$ - $C_6$ ) алкіламіно,  $((C_1-C_6) \text{ алкіл})_2$  аміно або гідрокси ( $C_1$ - $C_6$ ) алкіламіно,  $E$  представляє собою кисень і  $R^5$  група формули:

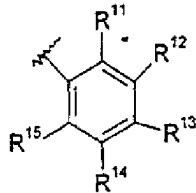
25



або  $R^5$  ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний ( $C_3$ - $C_7$ ) гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу  $NR^9$ , в якій  $R^9$  водень або ( $C_1$ - $C_6$ ) алкіл.

Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких  $m$  дорівнює 0;  $n$  дорівнює 0;  $o$  дорівнює 1;  $pR$  дорівнює 0;  $q$  дорівнює 2;  $r$  дорівнює 0;  $R^2$  є воднем або гідроксигрупою;  $R^3$  є воднем;  $R^4$  незалежно є воднем або гідроксигрупою;  $R^1$  представляє собою ( $C_6$ - $C_{10}$ ) арил, необов'язково заміщений галогеном, ( $C_1$ - $C_6$ ) алкілом, ( $C_1$ - $C_6$ ) алкокси, гідрокси ( $C_1$ - $C_6$ ) алкілом, аміно, ( $C_1$ - $C_6$ ) алкіламіно,  $((C_1-C_6) \text{ алкіл})_2$  аміно або гідрокси ( $C_1$ - $C_6$ ) алкіламіно;  $E$  представляє собою кисень і  $R^5$  група формули:

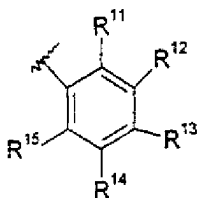
40



або  $R^5$  ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний ( $C_3$ - $C_7$ ) гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу  $NR^9$ , в якій  $R^9$  водень або ( $C_1$ - $C_6$ ) алкіл.

Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких  $m$  дорівнює 1;  $n$  дорівнює 1;  $o$  дорівнює 1, 2, 3 або 4;  $p$  дорівнює 0;  $q$  дорівнює 1, 2, або 3;  $r$  дорівнює 0;  $A$  представляє собою кисень;  $B$  представляє собою кисень;  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^1$  є воднями;  $E$  представляє собою кисень і  $R^5$  група формули:

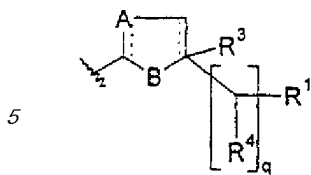
55



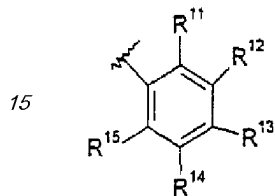
або  $R^5$  ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний ( $C_3$ - $C_7$ ) гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу  $NR^9$ , в якій  $R^9$  водень або ( $C_1$ - $C_6$ ) алкіл.

Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких  $m$  дорівнює 1;  $n$  дорівнює 1;  $o$  дорівнює 1;  $p$  дорівнює 0;  $q$  дорівнює 0;  $r$  дорівнює 0;  $A$  і  $R^2$  узяті разом утворюють групу формули:

65

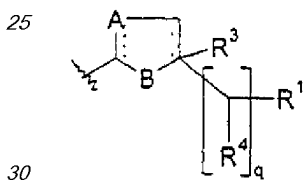


в якій А представляє собою азот; В представляє собою кисень; R<sup>1</sup> представляє собою (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно; Е представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група формули:

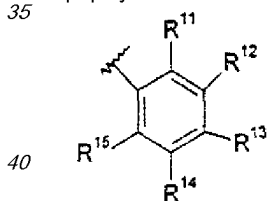


20 або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або бцишчний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 1; n дорівнює 1; o дорівнює 1; p дорівнює 0; q дорівнює 0; r дорівнює 0; А і R<sup>2</sup> узяті разом утворюють групу формули:

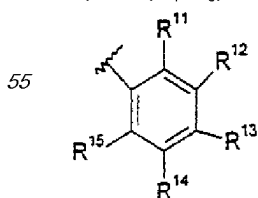


в якій А представляє собою кисень; В представляє собою кисень; R<sup>1</sup> представляє собою (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно; Е представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група формули:



45 або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

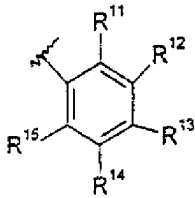
Іншими переважними сполуками формули 1 є сполуки в яких m дорівнює 1; n дорівнює 0; o дорівнює 0; p дорівнює 0; q дорівнює 0; r дорівнює 0; А представляє собою кисень; R<sup>1</sup> є (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арилом або ненасиченою або насиченою циклічною системою або біциклічним(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероциклом, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, в якій арил або гетероциклічна група необов'язково заміщені галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно; Е представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група формули:



65 або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 1; n дорівнює 1; o дорівнює 0; p дорівнює 0; q дорівнює 1; r дорівнює 0; А представляє собою кисень; В є NH; R<sup>4</sup> є гідрокси(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом; R<sup>1</sup> є (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом; Е представляє собою кисень і R<sup>5</sup> група формули:

5



10

або R<sup>5</sup> ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR<sup>9</sup>, в якій R<sup>9</sup> водень або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл.

Найбільш переважними сполуками формули I є наступний перелік сполук:

15

N-{4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил}-2-(3-метилбензо(d)ізоксазол-7-ілокси)-нікотинамід;

N-(4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(3-оксоіндан-5-ілокси)нікотинамід;

2-(3-(1-Гідроксиіміноетил)фенокси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)-нікотинамід;

N-(4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(4-оксохроман-6-ілокси)нікотинамід;

(±)2-(3-Ацетилфенокси)-N-(1-гідроксиіндан-5-тметил)нікотинамід;

2-(2,3-Дигідробензо(1,4)діоксин-6-ілокси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)-нікотинамід;

N-(4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(3-(1-метоксиіменометил)фенокси)-нікотинамід;

20

N-(2-Хлорбензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід;

N-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід;

[2-(4-Фторфенокси)-N-[4-(3-гідроксиазетидин-1-іл)бензил]нікотинамід;

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-нітрофенокси)нікотинамід;

2-(4-Фторфенокси)-N-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілметил)нікотинамід;

25

N-[2-(3-Ацетилфенокси)піридин-3-іл]-2-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]ацетамід;

Метилловий естер 3-[3-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензилкарбомоїл]піридин-2-ілокси]бензойної кислоти;

2-(4-Фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід;

2-(4-Фторфенокси)-N-(1-тіофен-2-іл етил)нікотинамід;

N-[2-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-ціанофенокси)нікотинамід;

30

2-(3-Ціано-4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід;

N-[2-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3,4-дифторфенокси)нікотинамід;

(+)-2-(Бензо[1,3]діоксол-5-токси)-N-[4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил]нікотинамід;

(-)-2-(3-Ціано-4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил]нікотинамід;

(+)-2-(3-Ціано-4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил]нікотинамід;

35

(+)-2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N-[4-(1-гідроксиетил)циклогексил-метил]нікотинамід;

(-)-2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N-[4-(1-гідроксиетил)циклогексил-метил]нікотинамід;

2-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід;

2-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]-нікотинамід;

2-(3-Ацетилфенокси)-N-(4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил)нікотинамід; і

40

2-(3-Ціано-4-фторфенокси)-N-[2-фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-нікотинамід;

N-[2-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-ціано-4-фторфенокси)-нікотинамід;

2-(3-Ацетилфенокси)-N-[2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід;

2-(3-Ацетилфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід;

2-(3-Ацетилфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід;

45

2-(3,4-Дифторфенокси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід;

2-(4-Фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід;

2-(3-Ціанофенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід;

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-метоксифенокси)нікотинамід;

2-(3-Ціанофенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід;

50

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід; і

2-(3-Ацетилфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід.

Представлений винахід також стосується фармацевтичних композицій призначених для лікування респіраторних захворювань, алергій, ревматоїдних захворювань, регулювання ваги тіла, запальних захворювань і захворювань центральної нервової системи, таких як, астма, хронічні обструктивні захворювання легень, синдрому вікових респіраторних захворювань, шок, фіброз, легенева надчутливість, алергічні риніти, наслідкові дерматити, псоріаз, контроль ваги, ревматоїдні артрити, кахексія, хвороба Крона, виразкові коліти, артритні стани і інші запальні захворювання, депресії, мультиінфарктні стани і СНІД у ссавців, включаючи людину, що містять сполуку згідно пункту 1 або її фармацевтично прийнятну сіль, у кількості ефективній для такого попередження або лікування і фармацевтично прийнятний носій.

60

Представлений винахід також стосується способів лікування респіраторних захворювань, алергій, ревматоїдних захворювань, регулювання ваги тіла, запальних захворювань і захворювань центральної нервової системи, таких як, астма, хронічні обструктивні захворювання легень, синдрому вікових респіраторних захворювань, шок, фіброз, легенева надчутливість, алергічні риніти, наслідкові дерматити, псоріаз, контроль ваги, ревматоїдні артрити, кахексія, хвороба Крона, виразкові коліти, артритні стани і інші запальні захворювання, депресії, мультиінфарктні стани і СНІД у ссавців, що полягає у призначенні вищезгаданому ссавцю сполуки згідно пункту 1 або її фармацевтично прийнятної солі, у кількості ефективній для такого

65

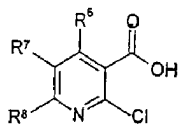
лікування.

Представлений винахід також стосується фармацевтичних композицій, що селективно інгібують ізоензим PDE4 D, який регулює активацію, і дегрануляцію еозинофілу людини і використовуються для лікування респіраторних захворювань, алергій, ревматоїдних захворювань, регулювання ваги тіла, запальних захворювань і захворювань центральної нервової системи, таких як, астма, хронічні обструктивні захворювання легень, синдрому вікових респіраторних захворювань, шок, фіброз, легенева надчутливість, алергічні риніти, наслідкові дерматити, псоріаз, контроль ваги, ревматоїдні артрити, кахексія, хвороба Крона, виразкові коліти, артритні стани і інші запальні захворювання, депресії, мультиінфарктні стани і СНІД у ссавців, включаючи людину, що включає призначену вищезгаданому ссавцю для інгібування ізоензиму PDE4 D сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, що інгібує ізоензим PDE4 D, у кількості, ефективній для такого лікування і фармацевтично прийнятний носій.

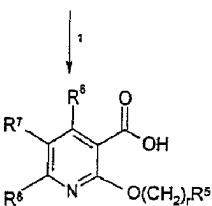
Представлений винахід також стосується способів селективного інгібування ізоензиму PDE4 D, який регулює активацію і дегрануляцію еозинофілу людини і використовуються при лікуванні респіраторних захворювань, алергій, ревматоїдних захворювань, регулювання ваги тіла, запальних захворювань і захворювань центральної нервової системи, таких як, астма, хронічні обструктивні захворювання легень, синдрому вікових респіраторних захворювань, шок, фіброз, легенева надчутливість, алергічні риніти, наслідкові дерматити, псоріаз, контроль ваги, ревматоїдні артрити, кахексія, хвороба Крона, виразкові коліти, артритні стани і інші запальні захворювання, депресії, мультиінфарктні стани і СНІД у ссавців, що полягає у інгібуванні ізоензиму PDE4 D шляхом призначення вищезгаданому ссавцю сполуки, що інгібує ізоензим PDE4 D або її фармацевтично прийнятної солі, у кількості ефективній для такого лікування.

Детальний опис винаходу. Наступні реакційні Схеми розкривають одержання сполук представленого винаходу.

СХЕМА 1

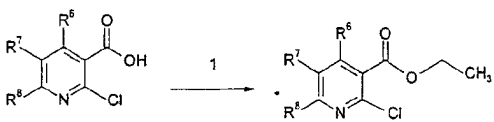


IV



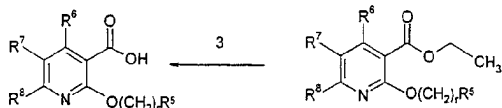
III

СХЕМА 2



IV

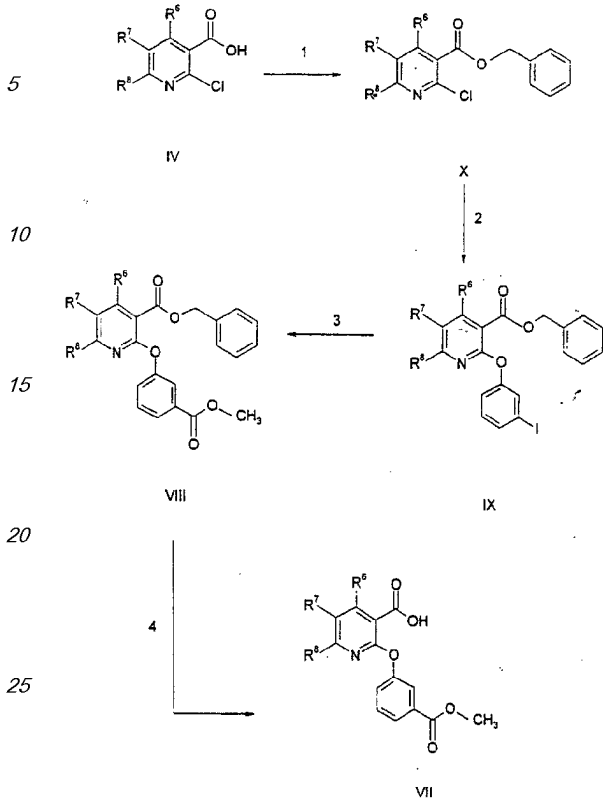
VI



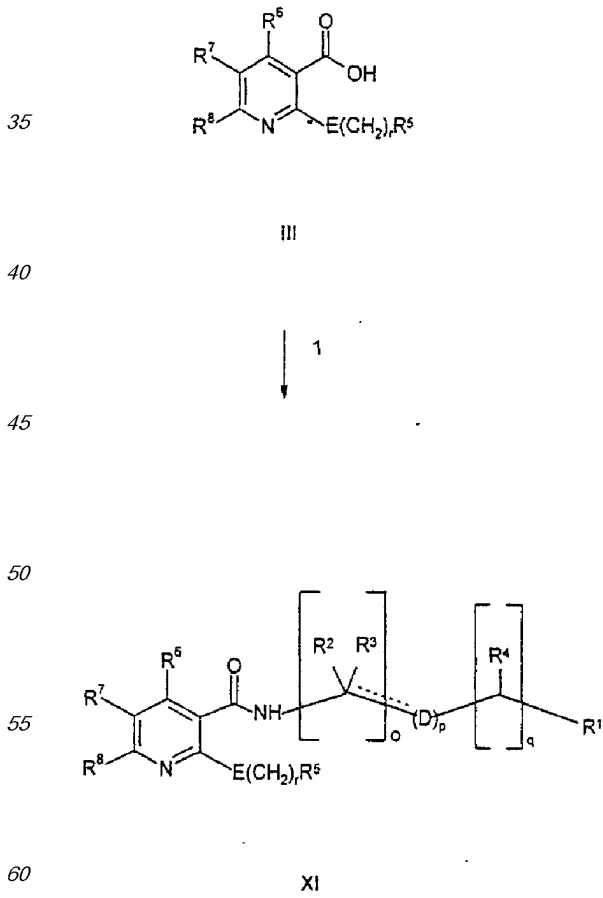
III

V

CXEMA 3



CXEMA 4

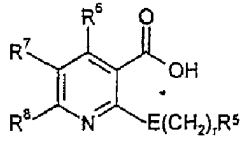


U A 6 7 7 3 7 C 2

U A 6 7 7 3 7 C 2

CXEMA 5

5



10

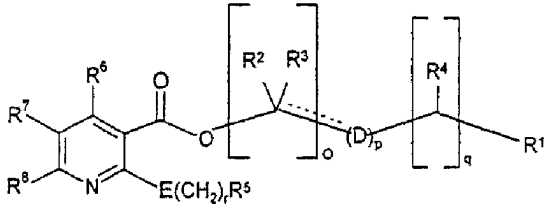
III

15



20

25



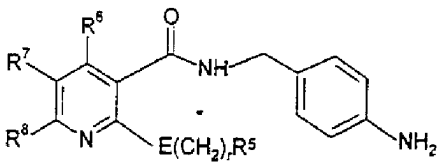
30

XIII

CXEMA 6

35

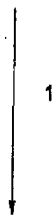
40



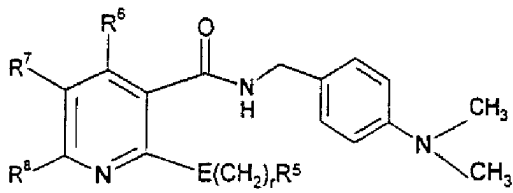
45

XVI

50



55



60

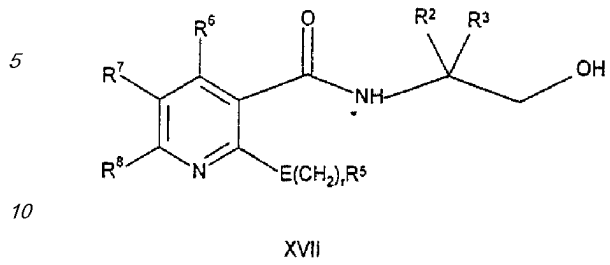
XV

65

U A 6 7 7 3 7 C 2

U A 6 7 7 3 7 C 2

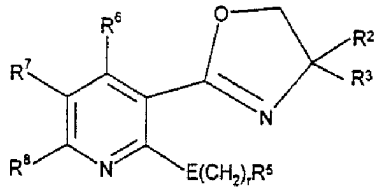
CXEMA 7



15

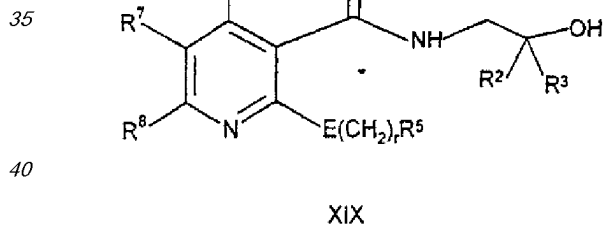


20



30

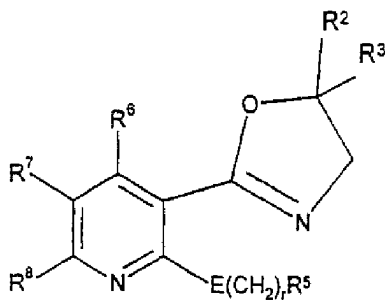
XVI  
CXEMA 8



45



50



60

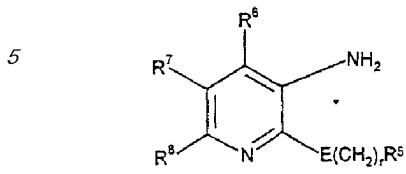
XVIII

65

U A 6 7 7 3 7 C 2

U A 6 7 7 3 7 C 2

CXEMA 9

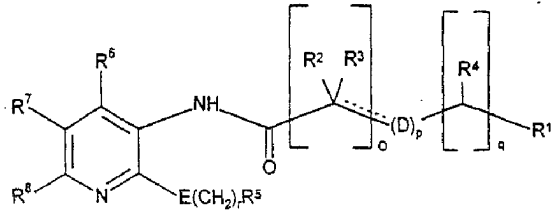


10 XXI

15



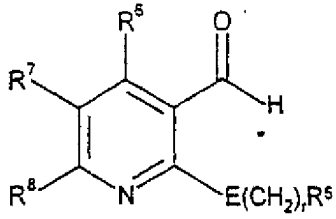
20



25

XX  
CXEMA 10

30



35

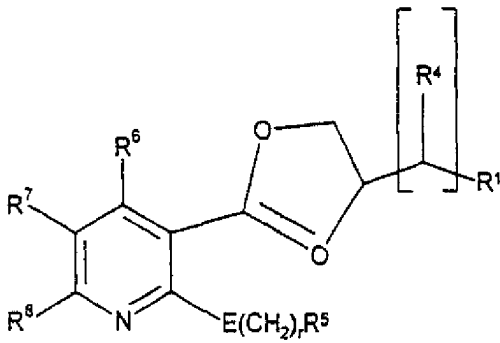
40

XXIII

45



50



55

60

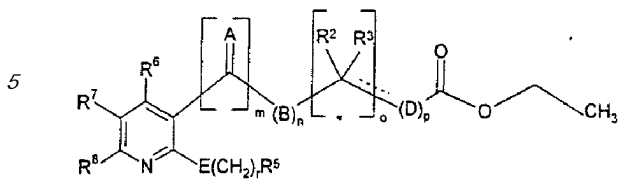
XXII

65

U A 6 7 7 3 7 C 2

U A 6 7 7 3 7 C 2

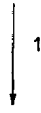
CXEMA 11



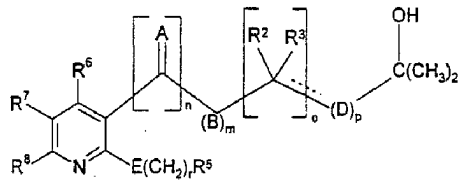
10

XXVI

15



20

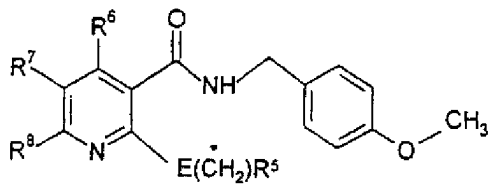


25

XXV

CXEMA 12

30



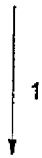
35

XXVIII

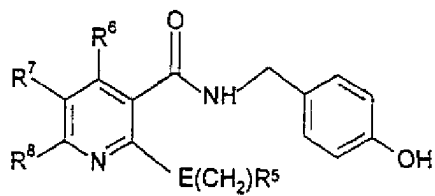
40

U A

45



50



55

XXVII

60

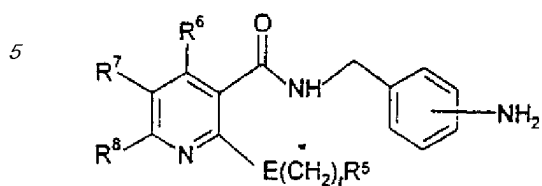
65

6 7 7 3 7

C 2

U A 6 7 7 3 7 C 2

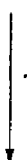
CXEMA 13



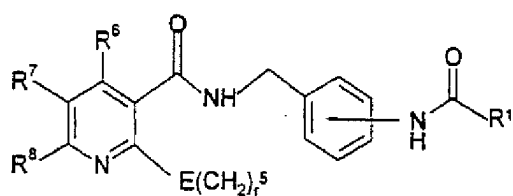
XXX

15

20



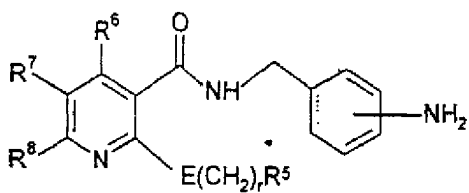
25



XXIX

CXEMA 14

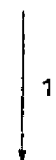
35



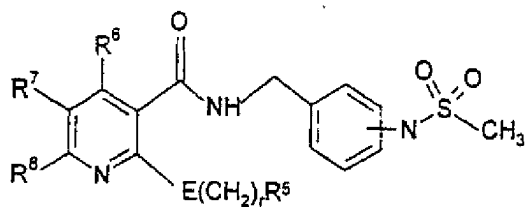
XXX

45

50



55



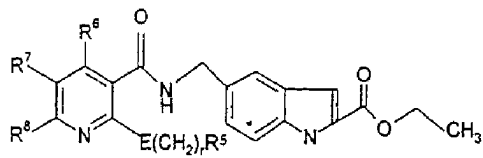
XXXII

65

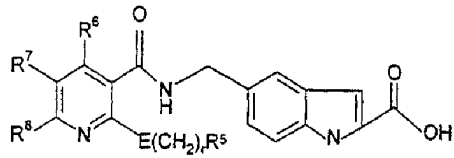
U A 6 7 7 3 7 C 2

U A 6 7 7 3 7 C 2

CXEMA 15

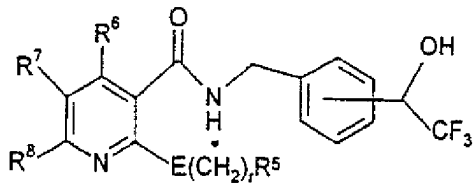


10 XXXV

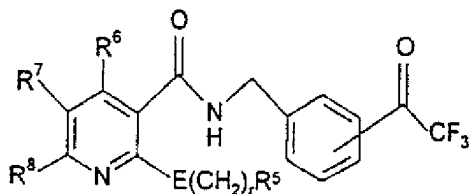


25 XXXIV

CXEMA 16



35 XXXVII

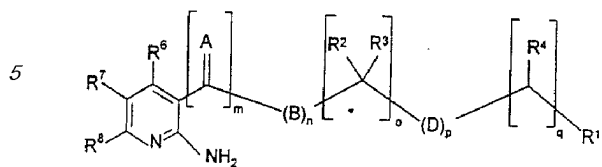


50 XXXVI

U A 6 7 7 3 7 C 2

U A 6 7 7 3 7 C 2

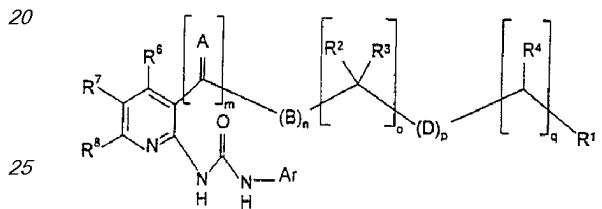
CXEMA 17



XXXIX

10

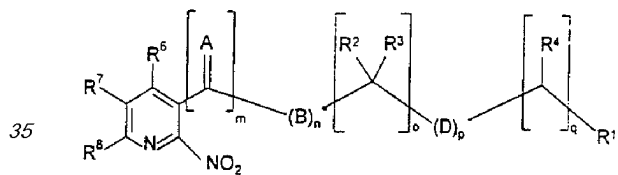
15



XXXVIII

CXEMA 18

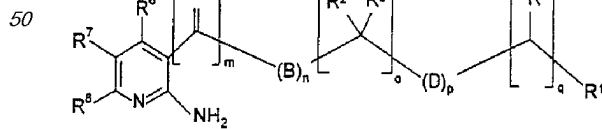
30



XLI

40

45



XL

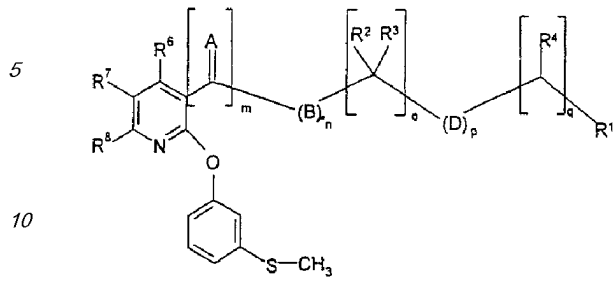
60

65

U A 6 7 7 3 7 C 2

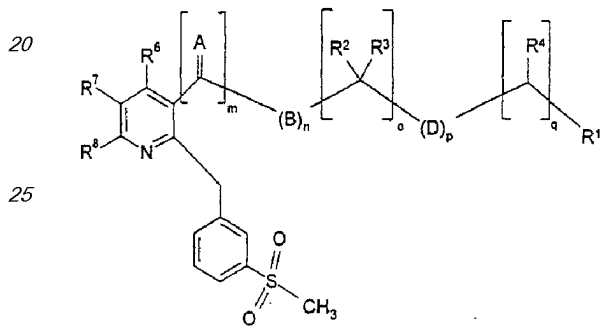
U A 6 7 7 3 7 C 2

CXEMA 19



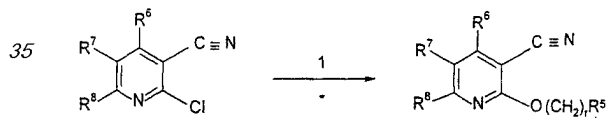
XLIII

15



XLII

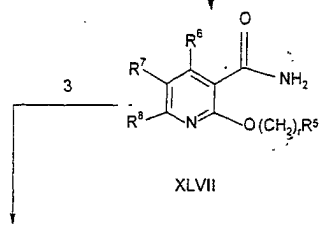
CXEMA 20



XLV

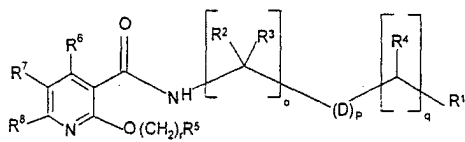
XLVI

45



XLVII

55



XLIV

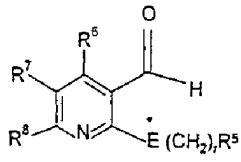
65

U A 6 7 7 3 7 C 2

U A 6 7 7 3 7 C 2

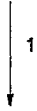
CXEMA 21

5

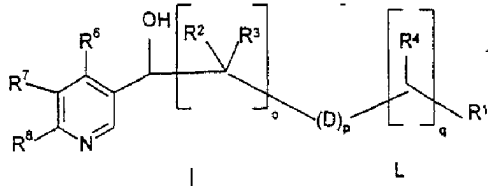


10

XLIX

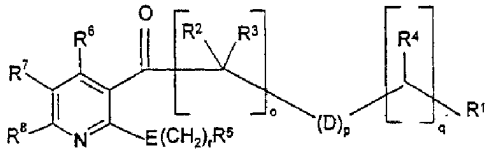
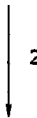


15



20

25



30

XLVIII

35

40

45

50

55

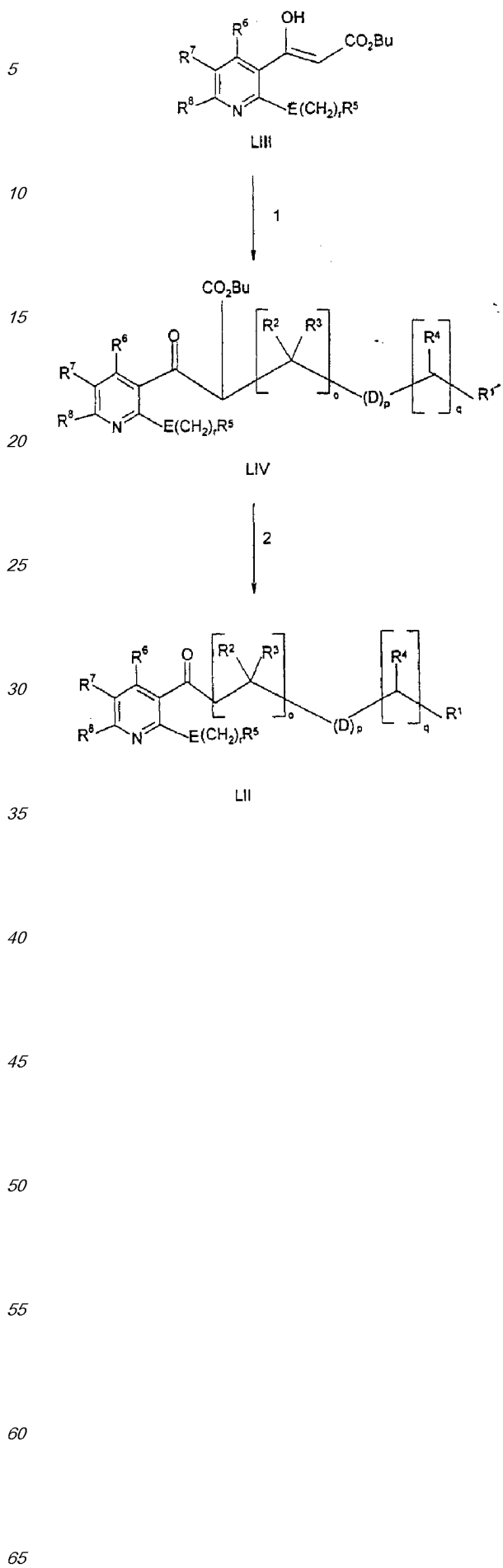
60

65

U A 6 7 7 3 7 C 2

U A 6 7 7 3 7 C 2

CXEMA 22

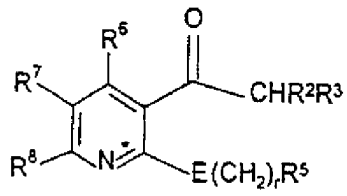


U A 6 7 7 3 7 C 2

U A 6 7 7 3 7 C 2

CXEMA 23

5



10

LVI

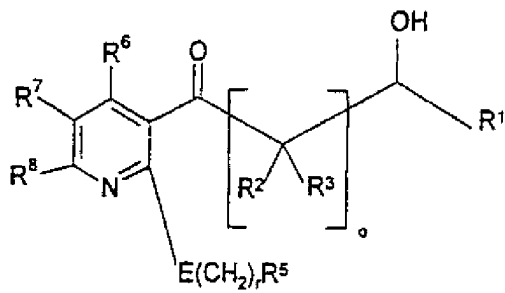
15

20

25



30



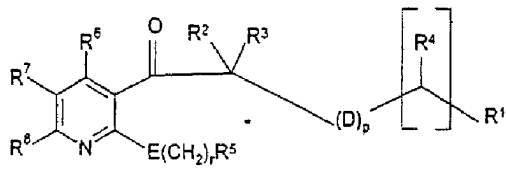
35

LV

40

CXEMA 24

45



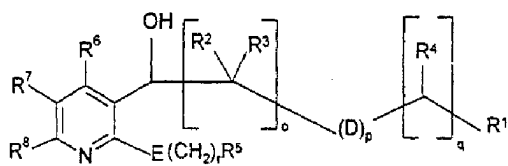
50

LVIII

55



60



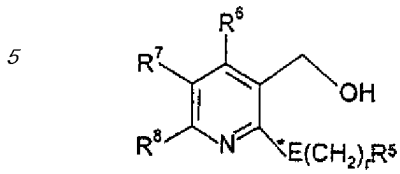
65

LVII

U A 6 7 7 3 7 C 2

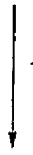
U A 6 7 7 3 7 C 2

CXEMA 25

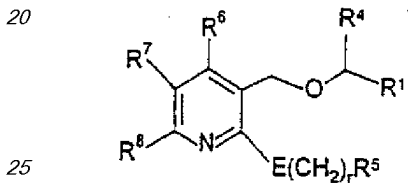


10

LX



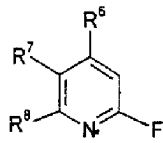
15



LIX

CXEMA 26

30



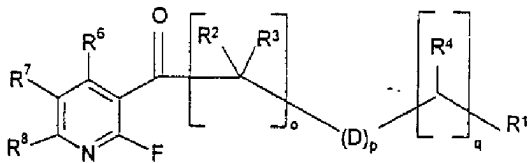
35

LXII

40

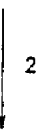


45

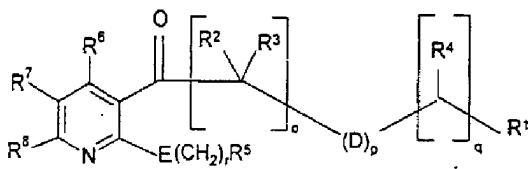


50

LXIII



55



65

U A 6 7 7 3 7 C 2

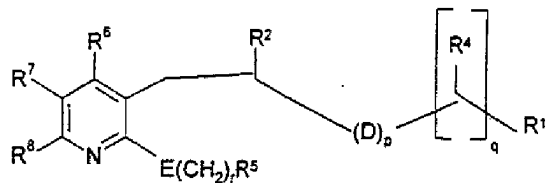
U A 6 7 7 3 7 C 2

СХЕМА 27

LXVI

5

10



LXVII

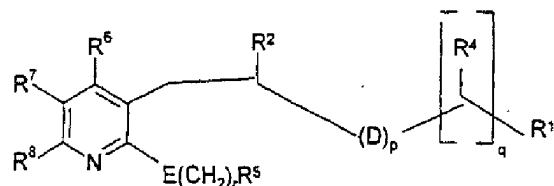
20

СХЕМА 28

LXVI

25

30



LXVII

40

В реакції 1 Схема 1, 2-хлорпіридин, сполуку формули IV перетворювали у відповідну сполуку формули III взаємодією IV з сполукою формули  $R^5(CH_2)_q-OH$  в присутності гідриду натрію і полярного апротонного розчинника, такого як, диметилформамід. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 3 годин до приблизно 20 годин, переважно приблизно 4 години.

В реакції 1 Схема 2, 3-карбову кислоту, сполуку формули IV перетворювали у відповідний етиловий естер піридину сполуку формули VI взаємодією IV з етанолом в присутності тієнілхлориду. Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 3 годин, переважно приблизно 1,5 години.

В реакції 2 Схема 2, 2-хлорпіридин, сполуку формули VI перетворювали у відповідну сполуку формули V взаємодією IV з сполукою формули  $R^5(CH_2)_q-OH$  в присутності карбонату цезію і полярного апротонного розчинника, такого як, диметилформамід. Реакцію проводили при температурі від приблизно 65°C до приблизно 90°C, переважно приблизно при 65°C, на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 10 годин до приблизно 18 годин, переважно приблизно 10 годин.

В реакції 3 Схема 2, етиловий естер піридину, сполуку формули V перетворювали у відповідну 3-карбову кислоту сполуку формули III взаємодією V з етанолом в присутності гідроксиду натрію. Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 3 годин до приблизно 5 годин, переважно приблизно 4 години.

В реакції 1 Схема 3, 3-карбову кислоту, сполуку формули IV перетворювали у відповідний бензиловий естер піридину сполуку формули X взаємодією IV з бензилбромідом в присутності карбонату калію і полярного апротонного розчинника, такого як, диметилформамід. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 10 годин.

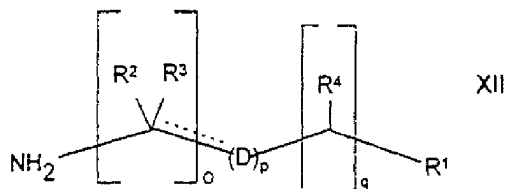
В реакції 2 Схема 3, 2-хлорпіридин, сполуку формули X перетворювали у відповідну сполуку формули IX взаємодією X з 3-йодфенололм в присутності карбонату цезію і полярного апротонного розчинника, такого як, диметилформамід. Реакцію проводили при температурі від приблизно 70°C до приблизно 80°C, переважно приблизно при 75°C, на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 6 годин,

переважно приблизно 2 години.

В реакції 3 Схема 3, 3-йодфеноксипіридин, сполуку формули IX перетворювали у відповідну сполуку формули VIII взаємодією IX з монооксидом вуглецю і метанолом в присутності ацетату паладію, 1,1-біс(дифенілфосфіно)фероцену, триетиламіну і полярного апротонного розчинника, такого як, диметилформамід. Реакцію проводили при температурі від приблизно 50°C до приблизно 70°C, переважно приблизно при 60°C, на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 2 годин до приблизно 4 годин, переважно приблизно 4 годин.

В реакції 4 Схема 3, бензиловий естер піридину, сполуку формули VIII перетворювали у відповідну сполуку формули VIII гідрогенуванням VIII в присутності паладію на вуглеці, метанолу і етилацетату. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 2 годин, переважно приблизно 2 години.

В реакції 1 Схема 4, піридинкарбонову кислоту, сполуку формули III перетворювали у відповідну сполуку формули XI взаємодією III з сполукою формули:



за однією з чотирьох синтетичних методик.

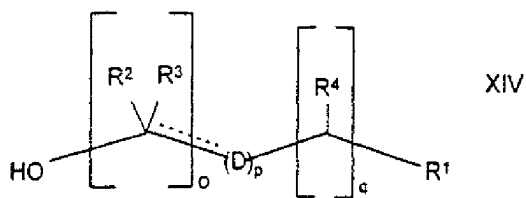
Перша методика полягає в наступному, сполука формули III реагувала з XII в присутності 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду, 1-гідроксибензотріазолгідрату і полярного протонного розчинника, такого як, диметилформамід. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 10 годин.

У другій методиці, III реагувала з хлорформіатом, таким як, ізобутилхлорформіат, в присутності N-метилморфоліну і полярного апротонного розчинника, такого як, метиленхлорид, при температурі від приблизно 0°C до приблизно -20°C, переважно приблизно при -10°C, на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 15 хвилин до приблизно 1 години, переважно приблизно 30 хвилин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і додавали сполуку формули XII. Одержану реакційну суміш перемішували на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 10 годин.

У третій методиці, сполуку формули III нагрівали із зворотнім холодильником в присутності тієнілхлориду на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 1 години. Одержаний хлорангідрид кислоти потім піддавали взаємодії з сполукою формули XII в присутності піридину і полярного апротонного розчинника, такого як, тетрагідрофуран. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 3 годин до приблизно 4 годин, переважно приблизно 4 години.

У четвертій методиці, сполука формули II реагувала з XII в присутності BOP, діізопропілетиламіну і полярного апротонного розчинника, такого як, диметилформамід. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 3 годин до приблизно 4 годин, переважно приблизно 4 години.

В реакції 1 Схема 5, піридинкарбонову кислоту сполуку формули III перетворювали у відповідну сполуку формули XIII взаємодією III з сполукою формули:



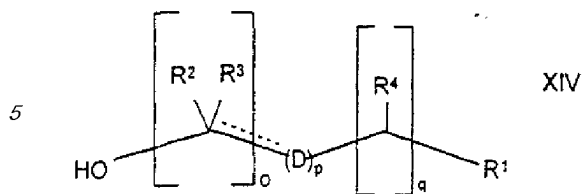
в присутності 4-диметиламінопіридину, гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду, піридину і діетилового ефіру. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 3 годин, переважно приблизно 1 години.

В реакції 1 Схема 6, сполуку формули XVI перетворювали у відповідну сполуку формули XV взаємодією XVI з ацетонітрилом в присутності формальдегіду і ціаноборгідриду натрію. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 14 годин до приблизно 16 годин, переважно приблизно 16 годин.

В реакції 1 Схема 7, сполуку формули XVII перетворювали у відповідну сполуку формули XVI спочатку взаємодією XVII з оксихлоридом фосфору в апротонному розчиннику, такому як, толуол і подальшою обробкою сполуки, що утворилася, гідроксидом натрію в полярному апротонному розчиннику, такому як, метанол. Реакцію проводили при температурі від приблизно 0°C до кімнатної температури, переважно при 22°C, на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 12 годин.

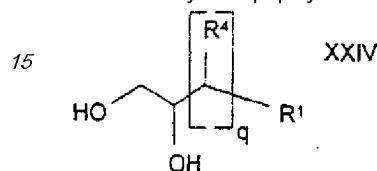
В реакції 1 Схема 8, сполуку формули XIX перетворювали у відповідну сполуку формули XVIII за методикою, що описана в реакції 1 Схема 7.

В реакції 1 Схема 9, 3-амінопіридин, сполуку формули XXI перетворювали у відповідну сполуку формули XX взаємодією XXI з сполукою формули:



в присутності 4-диметиламінопіридину, гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду, піридину і діетилового ефіру. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 16 годин.

В реакції 1 Схема 10, сполуку формули XXIII перетворювали у відповідну сполуку формули XXII взаємодією XXIII з сполукою формули:

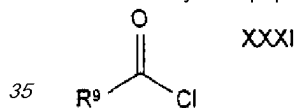


20 в присутності п-толуолсульфопонової кислоти і апротонного розчинника, такого як, толуол. Реакційну кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 48 годин, переважно приблизно 24 години.

В реакції 1 Схема 11, сполуку формули XVII перетворювали у відповідну сполуку формули XXV взаємодією XXVI з метиллітієм в апротонному розчиннику, такого як, тетрагідрофуран. Реакцію проводили при температурі від приблизно -75°C до приблизно -85°C, переважно приблизно при -78°C, на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 6 годин, переважно приблизно 2 години.

В реакції 1 Схема 12, сполука формули XXVII одержувалась за допомогою реакції XXVII з трибромідом бору в полярному апротонному розчиннику, такому як, метиленхлорид. Реакцію проводили при температурі від приблизно -78°C до приблизно кімнатної температури, переважно приблизно при 0°C, на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 16 годин.

В реакції 1 Схема 13, сполуку формули XXX перетворювали у відповідну сполуку формули XXIX взаємодією XXX з сполукою формули:



в присутності триетиламіну і полярного апротонного розчинника, такого як, метиленхлорид. Реакцію проводили при температурі від приблизно 0°C до приблизно кімнатної температури, переважно приблизно при 0°C, на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 30 хвилин до приблизно 2 годин, переважно приблизно 1 годину.

В реакції 1 Схема 14, сполуку формули XXX перетворювали у відповідну сполуку формули XXXII взаємодією XXX з метансульфоновим ангідридом в присутності триетиламіну. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 30 хвилин до приблизно 24 годин, переважно приблизно 12 годин.

В реакції 1 Схема 15, сполуку формули XXXV перетворювали у відповідну сполуку формули XXXIV взаємодією XXXV з гідроксидом натрію в полярному апротонному розчиннику, такому як, етанол. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 9 годин.

В реакції 1 Схема 16, сполуку формули XXXVII перетворювали у відповідну сполуку формули XXXVI окисненням XXXV за допомогою тетрапропіламонійперитонітом і N-оксидом 4-метилморфоліну в полярному апротонному розчиннику, такому як, метиленхлорид. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 2 годин до приблизно 6 годин, переважно приблизно 4 години.

В реакції 1 Схема 17, 2-амінопіридин, сполуку формули XXXIX перетворювали у відповідну сполуку формули XXXVIII взаємодією XXXIX з сполукою формули R<sup>5</sup>-N=C=O.

Реакційну суміш кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 16 годин.

В реакції 1 Схема 18, 2-нітропіридин, сполуку формули XLI перетворювали у відповідний 2-амінопіридин, сполуку формули XL відновленням XLI за допомогою 10% оксиду платини на вугіллі, метанолу і тетрагідрофурану. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 3 годин, переважно приблизно 2 години.

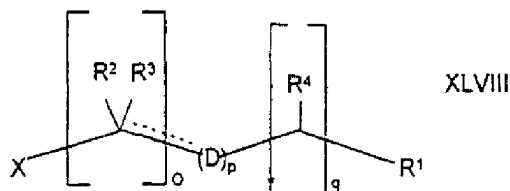
В реакції 1 Схема 19, сполуку формули XLII перетворювали у відповідну сполуку формули XLII реакцією XLIII з МСРВА в полярному апротонному розчиннику, такому як, метиленхлорид. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 4 годин, переважно приблизно 1 годину.

В реакції 1 Схема 20, 2-хлорпіридин, сполуку формули XLV перетворювали у відповідну сполуку формули XLVI взаємодією XLV з сполукою формули R<sup>5</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-OH в присутності карбонату цезію і полярного апротонного

розчинника, такого як, диметилформамід. Реакцію проводили при температурі від приблизно 65°C до приблизно 90°C, переважно при 80°C, на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 10 годин до приблизно 18 годин, переважно приблизно 16 годин.

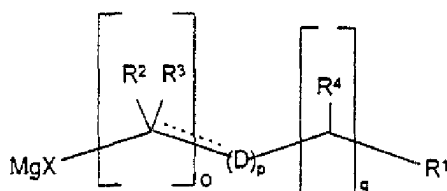
В реакції 2 Схема 20, 3-ціанопіридин, сполуку формули XLVI перетворювали у відповідну сполуку формули XLVII взаємодією XLVI з пероксидом водню в присутності гідроксиду калію і полярного апротонного розчинника, такого як, етанол. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 12 годин.

В реакції 3 Схема 20, сполуку формули XLVI I перетворювали у відповідну сполуку формули XLIV взаємодією XLVII з сполукою формули:



в якій X представляє собою хлор, бром або йод в присутності гідроксиду калію і полярного апротонного розчинника, такого як, диметилсульфоксид. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 1 годину.

В реакції 1 Схема 21, сполуку формули XLIX перетворювали у відповідну сполуку формули L взаємодією XLIX з сполукою формули:

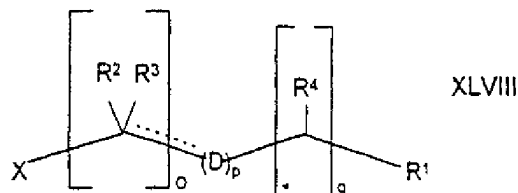


в полярному апротонному розчиннику, такому як, тетрагідрофуран. Реакцію проводили при температурі від приблизно -85°C до приблизно -75°C, переважно при -78°C на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 0,5 годин до приблизно 16 годин, переважно приблизно 2 години.

В реакції 2 Схема 21, сполуку формули L перетворювали у відповідну сполуку формули XLVIII взаємодією L з хромовою кислотою, сірчаною кислотою і водою в полярному апротонному розчиннику, такому як, ацетон.

Реакцію проводили при температурі від приблизно 0°C до приблизно 25°C, переважно при 0°C на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 0,5 годин до приблизно 16 годин, переважно приблизно 2 години.

В реакції 1 Схема 22, сполуку формули LIII перетворювали у відповідну сполуку формули LIV взаємодією LIII з сполукою формули:



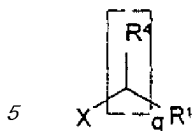
в присутності гідроксиду натрію і полярного апротонного розчинника, такого як, тетрагідрофуран. Реакцію проводили при температурі від приблизно 0°C до приблизно 60°C, переважно при 0°C на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 16 годин, переважно приблизно 4 години.

В реакції 2 Схема 22, сполуку формули LIV перетворювали у відповідну сполуку формули LII взаємодією LIV з концентрованою трифтороцтовою кислотою на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 0,5 годин до приблизно 16 годин, переважно приблизно 2 години.

В реакції 1 Схема 23, сполуку формули LVI перетворювали у відповідну сполуку формули LV взаємодією LVI з сполукою формули R<sup>1</sup>CHO в присутності діізопропіламіду літію і полярного апротонного розчинника, такого як, тетрагідрофуран. Реакцію проводили при температурі від приблизно -75°C до приблизно -85°C, переважно при -78°C на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 6 годин, переважно приблизно 1 годину.

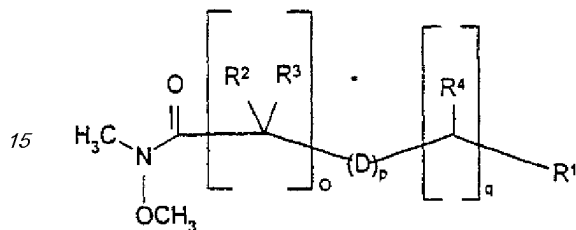
В реакції 1 Схема 24, сполуку формули LVIII перетворювали у відповідну сполуку формули LVII взаємодією LVIII з боргідромом натрію в присутності полярного протонного розчинника, такого як, метанол. Реакцію проводили при температурі від приблизно -10°C до приблизно 10°C, переважно при 0°C на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 0,5 годин до приблизно 16 годин, переважно приблизно 1 годину.

В реакції 1 Схема 25, сполуку формули LX перетворювали у відповідну сполуку формули LIX взаємодією LX з сполукою формули:



в якій X представляє собою хлор, бром або йод в присутності гідриду натрію і полярного апротонного розчинника, такого як, диметилформамід.

10 В реакції 1 Схема 26, 2-фторпіридин, сполуку формули LXII перетворювали у відповідну сполуку формули LXIII взаємодією LXII з сполукою формули:



в присутності діізопропіламіду літію і полярного апротонного розчинника, такого як, тетрагідрофуран.

20 В реакції 2 Схема 26, сполуку формули LXIII перетворювали у відповідну сполуку формули XLVIII взаємодією LXIII з сполукою формули R<sup>5</sup>-(CH<sub>2</sub>)<sub>F</sub>EH в присутності гідриду натрію і полярного апротонного розчинника, такого як, диметилформамід.

В реакції 1 Схема 27, сполуку формули LXV перетворювали у відповідну сполуку формули LXVI взаємодією LXV з реагентом Бургесса, CH<sub>3</sub>OOCNSO<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> в присутності бензолу.

25 В реакції 2 Схема 27, сполуку формули LXVI перетворювали у відповідну сполуку формули LXIV взаємодією LXVI з тетраоксидом осмію в присутності трет-бутанолу, NMO і ацетону.

В реакції 1 Схема 28, сполуку формули LXVI перетворювали у відповідну сполуку формули LXVI і гідрогенуванням LXVI в присутності паладію на вуглеці і етанолу.

30 Сполуки формули I, що є основними за природою, здатні утворювати велику кількість різних солей з різними неорганічними та органічними кислотами. Хоча ці солі повинні бути фармацевтично прийнятними для призначення людям або тваринам, на практиці часто бажано спочатку виділити сполуку формули I з реакційної суміші, як фармацевтично прийнятну сіль, і потім просто перетворити останню в сполуку у вигляді вільної основи, обробкою лужним реагентом і потім перетворити вказану вільну основу в фармацевтично прийнятну сіль приєднання кислоти. Солі приєднання кислот активних основних сполук даного винаходу легко одержуються

35 обробкою основної сполуки як правило еквівалентною кількістю вибраної мінеральної чи органічної кислоти в середовищі водного розчинника або приданого органічного розчинника, такого як метанол чи етанол. Обережним випаровуванням розчинника легко отримують бажану тверду сіль. Бажані солі приєднання кислот можуть також одержуватись з розчинів вільних основ в органічному розчиннику додаванням до розчину придатної мінеральної або органічної кислоти. Фармацевтично прийнятні солі аміногруп включають наступні:

40 гідрохлоридні (переважні), гідробромідні, сульфатні, тартратні, лактатні, солі мигдалевої кислоти, метансульфонатні (месилатні) і п-толуолсульфонатні (тозилатні) солі. Катіонні солі сполук формули I найпростіше одержувались за допомогою реакції карбоксигрупи, такої як, R<sub>6</sub> є карбоксигрупою, з придатним сільоутворюючим катіонним реагентом, таким як, натрій, калій, кальцій, магній, амоній,

45 N,N'-диметилетилендіамін, N-метилглюкамін (меглумін), етаноламін, трометанамін або діетаноламін.

Дози для орального призначення сполуки формули і можуть призначатись людині з ціллю лікування або профілактики запальних захворювань в основному в дозах в межах від 0.1 до 1000мг на день, в одиничній або розподіленій дозах, при середній вазі пацієнта (70кг). Активні сполуки можуть призначатись в одиничній або розподіленій дозах, індивідуальні таблетки або капсули в основному містять від 0,1 до 100мг активної сполуки,

50 з придатним фармацевтичним наповнювачем або носієм. При необхідності дози для внутрішньовенного призначення зазвичай знаходяться в межах від 0,1 до 10мг на одиничну дозу. Для інтраназального або інгаляційного в основному використовуються рецептури у вигляді 0,1-1% (вагові відсотки) розчинів. На практиці лікар визначає потрібну дозу, яка найбільш прийнятна для кожного пацієнта і вона залежить вік віку, ваги і відповіді кожного пацієнта. Вищезгадані дози є прикладами для загальних випадків, але звичайно, в залежності від індивідуальних потреб рівень дози може понижатися або підвищуватися і всі такі дози не виходять за межі цього винаходу.

55

Для використання людиною, активні сполуки представленого винаходу можуть призначатись разом, але вони зазвичай призначаються в суміші з фармацевтично прийнятними розріджувачами і носіями, що вибираються виходячи з шляху призначення і стандартної фармацевтичної практики. Наприклад, вони можуть призначатись

60 орально в формі таблеток, що містять такі наповнювачі, як крохмаль і лактоза, або в капсулах, окремо або в суміші з наповнювачами, або в формі еліксирів або суспензій, що містять барвники і ароматизатори.

Вони можуть вводитись перентерально, наприклад, внутрішньовенно, внутрішньом'язово або підшкірно. Для перентерального призначення, їх найкраще використовувати у формі стерильних водних розчинів, які можуть містити інші речовини, наприклад, придатні солі або глюкозу, які роблять розчин ізотонічним.

65 На додаток, активні сполуки можуть призначатись типowo через шкіру, як у випадку лікування запальних захворювань і вони можуть застосовуватись у вигляді кремів, желе, гелів, паст, мазей, у відповідності з

загальноприйнятою фармацевтичною практикою. Терапевтичні сполуки можуть також призначатись ссавцям іншим ніж людина. Доза, що призначається ссавцям в залежності від виду ссавця і захворювання або захворювання, що лікується. Терапевтичні сполуки можуть призначатись ссавцям в формі капсул, болюсів, таблеток або рідких насичених розчинів. Терапевтичні сполуки можуть також призначатись ссавцям у вигляді ін'єкцій або у вигляді імплантатів. Такі рецептури одержуються за стандартною методикою у відповідності із стандартною ветеринарною практикою. В якості альтернативи, терапевтичні сполуки можуть призначатись тваринам разом із їжею і для цих цілей концентровані кормові добавки або попередньо одержані суміші можуть бути одержані змішуванням з загальнозживаними тваринними кормами.

Здатність сполук цього винаходу або їх фармацевтично прийнятних солей у інгібуванні PDE<sub>4</sub> може бути визначено за наступними випробуваннями.

Інгібування еозинофільних агранулоцитів і активації в людській цільній крові

Людські еозинофільні агранулоцити крові і вимірювання активації цільної крові і вирощування сполук

Сто мл крові одержаної від нормальних добровольців в тюрниках Vacutainer #6480 (14,3 USP одиниць гепарину натрію/мл крові). Гепаринизовану кров поміщали в 50мл конічні тюрбики центрифуги при температурі 22°C. Один мл крові поміщали в 12x75мм кварцовий скляний тюрбик, що містив 1мл ДМСО або 1мл тестуємої сполуки в трьох екземплярах. Після перемішування, тюрбики поміщали в ванну з водою, що коливається і витримували при температурі 37°C на протязі 15 хвилин. Один мл PGE<sub>1</sub> в ДМСО додавали до всіх тюрбиків, одержуючи кінцеву концентрацію 1мкМ. Після змішування в тюрбики додавали 100мкл PBS (від'ємний контроль) або бусинки сефадексу G-15 в PBS (8,25-16,5мг/мл кінцева концентрація).

Після змішування всі тюрбики витримували у ванні з водою, що коливається при температурі 37°C на протязі 1-2 годин.

Підготовка плазмених зразків

В кінці інкубації в кожний досліджуємий тюрбик додавали 20мкл 15% розчину ЕДТА в PBS. Після змішування зразки центрифугували при 2000 обертах на хвилину (центрифуга Son/all 6000B) при температурі 22°C на протязі 5 хвилин.

EDN (або EPX) і LTE<sub>4</sub> вимірювання і ефективність сполук

Всі плазменні зразки було перевірено на наявність EDN (похідне еозинофільного нейротоксину) і рівень LTE<sub>4</sub> (лейкотрієну E<sub>4</sub>). Широке дослідження показали, що бусинки сефадексу викликали з'явлення еозинофільно-посередників EDN і викид LTE<sub>4</sub> в людську цільну кров. Рівень EDN і LTE<sub>4</sub> визначали за методикою RIA (Kabi Pharmacia Diagnostics) і EIA (Cayman Semichai), відповідно. EDN і рівень LTE<sub>4</sub> розраховували і порівнювали із стандартною кривою, використовуючи Microsoft Excell або інше програмне забезпечення. Процент від контрольного EDN і викиду LTE<sub>4</sub> розраховано:

% Контрольного EDN = [EDN (сполука) - EDN (пробіл)] / [EDN (загальна кількість) - EDN (пробіл)]

% Контрольного LTE<sub>4</sub> = [LTE<sub>4</sub> (сполука) - LTE<sub>4</sub> (пробіл)] / [LTE<sub>4</sub> (загальна кількість) - LTE<sub>4</sub> (пробіл)]

де пробіл - рівень EDN або LTE<sub>4</sub> за відсутності бусинок сефадексу, і загальна кількість - рівень EDN або LTE<sub>4</sub> в присутності бусинок сефадексу. Значення IC<sub>30</sub> або IC<sub>50</sub> визначали за концентрацією сполуки, що специфічно інгібує EDN або викид LTE<sub>4</sub> на 30 або 50%, відповідно.

Інгібування (+)- і (-)-енантиомерами PDE<sub>4</sub> ізоензимів і активації еозинофілу

Для оцінки фармакології PDE<sub>4</sub> ізоензиму(ів), які відповідають за активацію еозинофілу, ми підготували енантіомери, інгібітори PDE<sub>4</sub> і порівняли ефективність інгібування цими енантіомерами активності PDE і активації еозинофілу. Дію PDE<sub>4</sub> оцінювали, вимірюючи гідроліз 1мкМ cAMP індивідуальними людськими рекомбінантними PDE<sub>4</sub> ізозимами (PDE<sub>4</sub>A, 4B, 4C або 4D). Активацію еозинофілу оцінювали, вимірюючи викликаний бусинками сефадексу, вивільнення одержаного нейротоксину еозинофілу (EDN) і лейкотрієну E<sub>4</sub> в людській цільній крові. Таблиця 1 ілюструє порівняння впливу одного прикладу (-)- і (+)-енантиомерів на активність індивідуального PDE<sub>4</sub> ізоензиму і вивільнення EDN і LTE<sub>4</sub>. (+)-Енантіомер ((S)-(-)-2-(4-фторфенокси)-N-[1-(4-метоксифеніл)етил]нікотинамід) в 22 рази більш сильний інгібітор PDE<sub>4</sub>D, ніж (-)-енантіомер ((R) 2-(4-фторфенокси)-N-[1-(4-метоксифеніл)етил]нікотинамід); однак, вони - приблизно еквівалентні у інгібуванні трьох ізоензимів, наприклад, PDE<sub>4</sub>A, 4B і 4C. Важливо, що (+)-енантіомер в 20-37 рази більш ефективний проти EDN і LTE<sub>4</sub> відповіді. Одержані результати показують, що різна ефективність (+)- і (-)-енантиомерів по інгібуванню PDE<sub>4</sub>D ізоензиму ідентична до результатів по вивільненню еозинофілу EDN/LTE<sub>4</sub>, показуючи, що PDE<sub>4</sub>D ізозим виконує роль ключа в регулюванні еозинофілу.

Дія (+)- і (-)-енантиомерів на PDE <sub>4</sub> ізоензимами і відповідь еозинофілу						
	Ізоензим IC <sub>50</sub> , мкМ				HWB еозинофіл IC <sub>30</sub> або IC <sub>50</sub> , мкМ	
	A	B	C	4D	EDN	LTE <sub>4</sub>
(+)-енантіомер	.6(3)	.6(3)	.8(1)	0.009(3)	0.05(2)	0.008(2)
(-)-енантіомер	.6(3)	.3(3)	.4(4)	0.2(3)	0.0(1)	0.3(2)
(+) і (-)	.s.	.5X	0.5X	22X	20X	37X

Включаючи вищезгаданий енантіомер було підготовлено 8 пар (+) і (-)-енантиомерів. Ілюстрацією цього може бути Таблиця 2, в якій показана енантіоселективна ефективність цих сполук у інгібуванні PDE<sub>4</sub>D ізоензиму, і одержані результати добре узгоджуються з результатами відповіді EDN і LTE<sub>4</sub>.

Таблиця 2

Кореляція енантіоселективної ефективності між дією на PDE і відповіддю EDN/LTE4, 8 сполук, які мають (+) і (-)-енантіомери		
Кореляція між різною ефективністю (+)- і (-)-енантіомерів:		
	END відповідь	LTE4 відповідь
PDE4A	Ніякої кореляції	Ніякої кореляції
PDE4B	Ніякої кореляції	Ніякої кореляції
PDE4C	Ніякої кореляції	Ніякої кореляції
PDE4D	Позитивна кореляція (p<0.02)	Позитивна кореляція (p<0.005)

5

10

#### Інгібування легеневого еозинофілу

Для оцінки ефективності цих сполук при дії на легені, ми використовували добре характеризуєму модель астми мавпи (Turner et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. 149, 1153-1159, 1994). Дефект atopічного антигену мавпи *Mascaca fascicularis* викликає значний приток запальних клітин, що спостерігається в бронховалеолярній (BAL) рідині цих мавп протягом 4-24 годин і регіструється антигенний відгук. В цій моделі, деякі сполуки цього винаходу вводили підшкірно, селективно інгібуючи PDE4D ізозим, що приводило до інгібування легеневого еозинофілу, причому проникнення в тканини було в межах 59-76% і антигенний відгук реєструвався протягом 24 годин. Ці сполуки, однак, не діють на нейтрофіл або проникнення лімфоцитів, демонструючи селективне інгібування цими сполуками відгуку еозинофілу.

15

20

#### Інгібування продукування TNF в ізольованих людських моноцитах

Здатність сполук формули I або їх фармацевтично прийнятних солей інгібувати продукування TNF, а відповідно демонструвати, що вони ефективні при лікуванні хвороб, які викликані продукуванням TNF показано в наступних дослідженнях *in vitro*:

25

Периферійну кров (100мл) від людей добровольців збирали і поміщали в етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA). Ізолювали моноядерні клітини FICOLL/Нураque і промивали три рази в неповному HBSS. Клітини ресуспендували до кінцевої концентрації  $1 \times 10^6$  клітин на мл в попередньо нагрітому RPMI (що містив 5% FCS, глутамін, пен/шаг і ністатин). Моноцити розміщували на 24 пластинах з концентрацією  $1 \times 10^6$  клітин на 1.0мл. Клітини інкубували при температурі 37°C (в атмосфері, що містила 5% діоксиду вуглецю) протягом 2 годин на жорстко закріплених пластинах, після чого клітини видаляли лагідним змиванням. Тестуємі сполуки (10мл) додавали до клітин при 34 концентраціях кожної і інкубували на протязі 1 години. До клітин додавали LPS (10мл) з метою прискорення одержання результатів. Пластини інкубували на протязі ночі (18 годин) при температурі 37°C. В кінці інкубаційного періоду було визначено вміст TNF за допомогою методу сендвіча ELISA (R&D Quantikine Kit). Визначено IC<sub>50</sub> для кожної сполуки виходячи з лінійного аналізу регресу.

30

35

Масспектри вимірювали використовуючи GC-MS, AMPI, APCI або термоспрей методи. Всі <sup>1</sup>H ЯМР спектри знімали на приладі з частотою 400 МГц.

#### ПРИГОТУВАННЯ 1

##### 2-(4-Фторфеноксид)нікотинова кислота

До перемішуємого розчину 4-фторфенолу (5,0грам, 44,6ммоль) в диметилформаміді (40мл) при кімнатній температурі порціями додавали 60% гідрид натрію (3,6грам, 89,0ммоль) і перемішували на протязі 30 хвилин. Порціями додавали 2-хлорнікотинову кислоту (7,1грам, 45,0ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 3 годин. Розчин виливали в 300мл води і промивали діетиловим ефіром. Водний шар виливали в 400мл суміші лід/вода і підкислювали до pH 3 оцтовою кислотою. Одержаний залишок відділяли фільтруванням одержуючи майже білу тверду речовину (5,2г). Тпл. 180-182°C; МВ 233,21; МС (м/е)234 (M<sup>+</sup>+1).

40

Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 2-5 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 1 замінюючи 4-фторфенол відповідними спиртами. Час проведення реакції лежав в межах від 1 до 24 годин.

45

#### ПРИГОТУВАННЯ 2

##### 2-(3-Фторфеноксид)нікотинова кислота МВ 233,21; МС (м/е) 233 (M<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 3

##### 2-(2,4-Дифторфеноксид)нікотинова кислота МВ 251,19; МС (м/е) 252 (M<sup>+</sup>+1).

50

#### ПРИГОТУВАННЯ 4

##### 2-(3-Хлорфеноксид)нікотинова кислота

##### МВ 249,65; МС (м/е) 250 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 5

55

##### 2-(3-Метоксифеноксид)нікотинова кислота

##### МВ 245,23; МС (м/е) 261 (M<sup>+</sup>+18).

#### ПРИГОТУВАННЯ 6

##### 2-(Піридин-3-ілоксид)нікотинова кислота

Розчин етилового естеру 2-(піридин-3-ілоксид)нікотинової кислоти (0,419грам, 1,71ммоль) в етанолі (10мл) і 1 N гідроксид натрію (4мл) кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Суміш виливали в 100мл води, підкислювали до pH 4 1N хлорводневою кислотою і концентрували під вакуумом одержуючи тверду речовину (0,643г), МВ 216,21; МС (м/е)217(M<sup>+</sup>+1),

60

Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 7-22 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 6 замінюючи етиловий естер 2-(піридин-3-ілоксид)нікотинової кислоти відповідними естерами. Час проведення реакції лежав в межах від 1 до 24 годин.

65

#### ПРИГОТУВАННЯ 7

2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)нікотинова кислота МВ 250,65; МС (м/е) 251 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 8

2-(3-Нітрофенокси)нікотинова кислота

5 Тпл. 172-174Т; МВ 260; МС (м/е) 261 (M<sup>+</sup>+1). Елементний аналіз розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: С, 55,39; Н, 3,10; N, 10,77. Знайдено: С, 54,71; Н, 3,15; N, 10,65.

ПРИГОТУВАННЯ 9

2-(3-Ціанофенокси)нікотинова кислота Тпл. 220-222°С; МВ 240,22; МС (м/е) 240 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 10

10 2-(3-Диметиламінофенокси)нікотинова кислота

МВ 258,27; МС (м/е) 259 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 11

2-(3-АцетиламіноФенокси)нікотинова кислота

15 Тпл. 273-275°С; МВ 272,26; МС (м/е) 273 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 12

2-і 1 Н-Індол-4-ілокси)нікотинова кислота МВ 254;МС(м/е)255(M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 13

2-(3-ТрифторметилФенокси)нікотинова кислота

20 Тпл. 148-150°С; МВ 283,05; Елементний аналіз розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>3</sub>: С, 55,10, Н, 2,85, N, 4,95. Знайдено: С, 54,71; Н, 2,51; N, 4,83.

ПРИГОТУВАННЯ 14

2-(3-Тетразол-1-ілфенокси)нікотинова кислота

Тпл. 185-188°С; МВ 283,2; МС (м/е) 282 (M<sup>+</sup>+1).

25 ПРИГОТУВАННЯ 15

2-(3-Метилсульфанілфенокси)нікотинова кислота МВ 261,302; МС (м/е) 262 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 16

2-(3-Ацетилфенокси)нікотинова кислота МВ 257,248; МС (м/е) 256 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 17

30 2-(3-Трифлорметоксифенокси)нікотинова кислота МВ 299,208; МС (м/е) 300 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 18

2-(3,4-Дифторфенокси)нікотинова кислота

МВ 251,20;МС(м/е)251 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 19

35 2-(3,5-Дифторфенокси)нікотинова кислота МВ 251,20; МС (м/е) 252 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 20

2-(3-Фторфенокси)нікотинова кислота

Тпл. 135-137°С; Елементний аналіз розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>F: С, 61,79; Н, 3,46; N, 6,01. Знайдено: С, 61,51; Н, 3,69; N, 5,78.

40 ПРИГОТУВАННЯ 21

2-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)нікотинова кислота

Тпл. 162-164°С; <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 6,0 (2Н, с), 6,5-8,3 (6Н, м).

ПРИГОТУВАННЯ 22

2-(3-Диметилкарбамоїлфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-нікотинова кислота

45 <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 2,88 (3Н, с), 2,93 (3Н, с), 7,08 (4Н, м), 7,42 (1Н, м), 8,22 (2Н, м).

ПРИГОТУВАННЯ 23

Етиловий естер 2-(піридин-3-ілокси)нікотинової кислоти

Розчин етилового естеру 2-хлорнікотинової кислоти (0,53грам, 2,85ммоль), карбонат цезію (2,326грам, 6,73ммоль) і піридин-3-ол (0,271грам, 2,85ммоль) в диметилформаміді (20мл) нагрівали при 65°С на протязі 10 годин. Суміш виливали в 300мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Сульфатом натрію, фільтрували і концентрували під вакуумом до одержання масла (0,55г). МВ 244,25; МС (м/е) 244 (M<sup>+</sup>).

50 Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 24-43 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 23 замінюючи піридин-3-ол відповідними спиртами. Час проведення реакції лежав в межах від 1 до 24 годин.

ПРИГОТУВАННЯ 24

Етиловий естер 2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)нікотинової кислоти

Розчин етилового естеру 2-хлорнікотинової кислоти (2,07грам, 11,2ммоль), карбонат цезію (7,27грам, 22,3ммоль) і 5-хлор-3-піридинолу (1,45грам, 11,2ммоль) в сухому диметилформаміді (40мл) перемішували на протязі ночі при 95°С. Суспензію охолоджували до кімнатної температури, виливали в воду і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували під вакуумом до одержання жовтувато-коричневої твердої речовини. Перекристалізовували з гексану одержуючи жовту тверду речовину (1,0г). Тпл. 65-69°С; Елементний аналіз розраховано для; C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: С, 56,03; Н, 3,98; N, 10,05. Знайдено: С, 56,14; Н, 4,04; N,10,16.

65 МВ 278,72; МС (м/е) 279(M<sup>+</sup>+1).

## ПРИГОТУВАННЯ 25

Етиловий естер 2-(3-нітрофенокси)нікотинової кислоти

Тпл. 70-72°C; МВ 288,26; МС (м/е) 289 (M<sup>+</sup>+1).

## 5 ПРИГОТУВАННЯ 26

Етиловий естер 2-(3-ціанофенокси)нікотинової кислоти

МВ 268; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,4 (3Н, Т), 4,39 (2Н, к), 7,12-8,4 (7Н, м).

## ПРИГОТУВАННЯ 27

Етиловий естер 2-(3-диметиламінофенокси)нікотинової кислоти МВ 286,33; МС (м/е) 287 (M<sup>+</sup>+1).

## 10 ПРИГОТУВАННЯ 28

Етиловий естер 2-(4-ціанофенокси)нікотинової кислоти МВ 268; МС (м/е) 268 (M<sup>+</sup>).

## ПРИГОТУВАННЯ 29

Етиловий естер 2-(3-ацетиламінофенокси)нікотинової кислоти МВ 300,32; МС (м/е) 301 (M<sup>+</sup>+1).

## 15 ПРИГОТУВАННЯ 30

Етиловий естер 2-(3-хлорфенокси)нікотинової кислоти

МВ 277,71; МС (м/е) 278 (M<sup>+</sup>+1).

## ПРИГОТУВАННЯ 31

Етиловий естер 2-(1Н-індол-4-ілокси)нікотинової кислоти

20 МВ 282; <sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sup>6</sup>) δ 5,9 (1 Н, с), 6,4-8,4 (7Н, м), 11,20 (1 Н, шс).

## ПРИГОТУВАННЯ 32

Етиловий естер 2-(3-трифторметилфенокси)нікотинової кислоти

Тпл. 46-48°C; МВ 311; МС (м/е) 312 (M<sup>+</sup>+1).

## ПРИГОТУВАННЯ 33

25 Етиловий естер 2-(3-тетразол-1-ілсренокси)нікотинової кислоти

Тпл. 100-102°C; МВ 311,27; МС (м/е) 312 (M<sup>+</sup>+1).

## ПРИГОТУВАННЯ 34

Етиловий естер 2-(3-Метилсульфанілфенокси)нікотинової кислоти

МВ 289,356; МС (м/е) 290 (M<sup>+</sup>+1).

## 30 ПРИГОТУВАННЯ 35

Етиловий естер 2-(3-ацетилфенокси)нікотинової кислоти

МВ 285,302; МС (м/е) 286 (M<sup>+</sup>+1).

## ПРИГОТУВАННЯ 36

Етиловий естер 2-(3-трифторметоксифенокси)нікотинової кислоти

35 МВ 327,262; МС (м/е) 328 (M<sup>+</sup>+1).

## ПРИГОТУВАННЯ 37

Етиловий естер 2-(3,4-дифторфенокси)нікотинової кислоти

МВ 279,26; МС (м/е) 279 (M<sup>+</sup>).

## 40 ПРИГОТУВАННЯ 38

Етиловий естер 2-(3,5-дифторфенокси)нікотинової кислоти

МВ 279,26; МС (м/е) 279 (M<sup>+</sup>).

## ПРИГОТУВАННЯ 39

Етиловий естер 2-(3-Фторфенокси)нікотинової кислоти

45 МВ 261,26; МС(м/е) 262 (M<sup>+</sup>).

## ПРИГОТУВАННЯ 40

Етиловий естер 2-(3-ціано-4-фторфенокси)нікотинової кислоти

МВ 286,28; МС (м/е) 286 (M<sup>+</sup>).

## ПРИГОТУВАННЯ 41

Етиловий естер 2-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)нікотинової кислоти

50 МВ 287, <sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-cl<sup>6</sup>) δ 1,2 (3Н, τ), 4,30 (2Н, κ), 6,0 (2Н, с), 6,5-8,4 (6Н, м).

## ПРИГОТУВАННЯ 42

Етиловий естер 2-(3-диметилкарбамоілфенокси)нікотинової кислоти

55 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,36 (3Н, τ), 3,00 (3Н, с), 3,07 (3Н, с), 4,38 (2Н, κ), 7,06 (1Н, м), 7,19 (1Н, м), 7,24 (2Н, м), 7,42 (1Н, м), 8,24 (2Н, дд).

## ПРИГОТУВАННЯ 43

Етиловий естер 2-(3-Формілфенокси)нікотинової кислоти

МВ 271,29; МС (м/е) 271 (M<sup>+</sup>).

## ПРИГОТУВАННЯ 44

60 Етиловий естер 2-хлорнікотинової кислоти

До розчину 2-хлорнікотинової кислоти (12,5г) в етанолі (250мл) по краплям додавали тієнілхлорид (5,77мл) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 1,5 годин. Суміш концентрували під вакуумом відганяючи етанол і розводили 300мл води. До розчину додавали твердий бікарбонат натрію для одержання розчину з рН 8,0. Одержаний розчин екстрагували етилацетатом, промивали водою, насиченим розчином бікарбонату натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і

концентрували одержуючи жовту рідину (10,0г). МВ 185,61; МС (м/е) 185 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 45

2-(4-Ціанофенокси)нікотинова кислота

Розчин метилового естеру 2-(4-ціанофенокси)нікотинової кислоти (0,200грам, 0,787ммоль) в тетрагідрофурані (3мл) і 1М LiOH•H<sub>2</sub>O (1,97мл) перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 25мл води, підкислювали до рН 1 2N хлорводневою кислотою і фільтрували одержуючи білу тверду речовину (0,144г). МВ 240; <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sup>6</sup>) δ 7,2 (3H, м), 7,90 (2H, м), 8,35 (2H,м), 13,5 (1H,шс).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 46 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 45 замінюючи метиловий естер 2-(4-ціанофенокси)нікотинової кислоти відповідним естером. Час проведення реакції лежав в межах від 1 до 24 годин.

ПРИГОТУВАННЯ 46

2-(3-іано-4-фторфенокси)нікотинова-кислота

МВ 258,22; МС (м/е) 258,257 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 47

2-(4-Амінометилфеніл)пропан-2-ол

До перемішуємого розчину 4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензонітрилу (20,9г, 0,13ммоль) в сухому тетрагідрофурані (300мл) при 0<sup>o</sup>C повільно по краплям додавали 1,0М літійалюмогідриду в тетрагідрофурані (388мл, 0,39ммоль). Суміш кип'ятили із зворотні холодильником на протязі 30 хвилин і потім охолоджували до 0<sup>o</sup>C і повільно по краплям додавали метанол (50мл). Суміш концентрували під вакуумом до половини об'єму і розводили хлороформом (1200мл) і надалі промивали водою (300 мл). Одержану суспензію фільтрували крізь Целіт і фільтрат відділяли. Органічний екстракт сушили над MgSO<sub>4</sub> і концентрували одержуючи 16,2г світло-жовтої твердої речовини з Тпл. 64-6<sup>o</sup>C. ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45 (д, 2H), 7,26 (д, 2H), 3,83 (с, 2H), 1,57 (с, 6H), GC-МС (м/е, %): 164 (M<sup>+</sup>, 15), 150 (80), 132 (75), 106 (100).

ПРИГОТУВАННЯ 48

Метиловий естер 2-(4-ціанофеокси)нікотинової кислоти

Розчин етилового естеру 2-(4-ціанофенокси)нікотинової кислоти (0,90грам, 2,44ммоль) в метанолі (10мл) і карбонат калію (1,01грам, 7,33ммоль) кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 20 хвилин. Суміш розводили 100мл води, підкислювали до рН 1 і фільтрували одержуючи тверду речовину (0,200г). МВ 254; МС (м/е) 254 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 49

2-(3-Хлорфенокси)нікотинамід

Розчин 2-(3-хлорфенокси)нікотинітрилу (7,81грам, 33,9ммоль), 3% пероксид водню (190мл, 169ммоль) і 50% гідроксид калію (380мл, 3,39ммоль) в етанолі (100мл) перемішували на протязі ночі при температури 70<sup>o</sup>C. Суміш концентрували до 250мл і охолоджували до 0<sup>o</sup>C. Твердий залишок відділяли фільтруванням, розчиняли в етилацетаті, сушили над сульфатом магнію і концентрували одержуючи білу тверду речовину (6,51г), Тпл. 225-228<sup>o</sup>C; МВ 248,67; МС (м/е) 250 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 50

2-(3-ХлорФенокси)нікотинітрил

Розчин 2-хлорнікотинітрилу (5,0грам, 36,1ммоль), карбонат цезію (23,5грам, 72,2ммоль) і 3-хлорфенол (4,65грам, 36,1ммоль) в диметилформаміді (100мл) нагрівали на протязі ночі при температури 80<sup>o</sup>C. Суміш охолоджували і виливали в 500мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи білу тверду речовину (8,21г), Тпл. 88-90<sup>o</sup>C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>OCl: С, 62,49; Н, 3,06; N, 12,15, Знайдено: С, 62,43; Н, 3,00; N, 12,13.

ПРИГОТУВАННЯ 51

2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іламін

До розчину 2-(4-фторфенокси)-3-нітро-піридину (3,00грам, 12,81ммоль) в етилацетаті (100мл) додавали 10% паладій на вугіллі (0,600г). Одержану суміш перемішували під тиском водню 50псі на протязі 1 години. Каталізатор відділяли фільтруванням і розчин концентрували одержуючи білу тверду речовину (2,49г), Тпл. 92-94<sup>o</sup>C; МВ 204,20; МС (м/е) 204 (M<sup>+</sup>).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 52 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 51 замінюючи 2-(4-фторфенокси)-3-нітропіридин відповідним нітропохідним. Час проведення реакції лежав в межах від 1 до 24 годин.

ПРИГОТУВАННЯ 52

2-(Піридин-3-ілокси)піридин-3-іламін

МВ187;МС(м/е)188(M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 53

2-(4-Фторфенокси)-3-нітропіридин

Розчин 2-хлор-3-нітропіридину (5,0грам, 31,54ммоль), карбонат цезію (25,7грам, 78,85ммоль) і 4-фторфенол (3,6грам, 34,69ммоль) в диметилформаміді (85мл) перемішували при кімнатній температури на протязі 2 годин. Суміш розводили 250мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1 N NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували одержуючи жовту тверду речовину (7,16г), Тпл. 87-89X; МВ 234,1; МС (м/е) 234 (M<sup>+</sup>).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 54 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 53 замінюючи 4-фторфенол відповідним спиртом. Час проведення реакції лежав в межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИГОТУВАННЯ 54

2-(Піридин-3-ілокси)-3-нітропіридин

МВ 217,186; МС (м/е) 218 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 55

2-(3-Хлорфенокси)піридин-3-карбальдегід

До розчину метилсульфоксиду (0,23мл, 3,3ммоль) і метиленхлориду (10мл) при температурі -70°C по краплям на протязі 5 хвилин додавали оксалілхлорид (0,20мл, 2,3ммоль) і суміш перемішували 1 годину. Розчин [2-(3-хлорфенокси)піридин-3-іл]метанолу (0,39грам, 1,7ммоль) в метиленхлориді (10мл) додавали по краплям до перемішуємо! суміші і одержану суміш перемішували при температурі -70°C ще 1 годину. Суміш нагрівали до температури -35°C на 15 хвилин і знову охолоджували до -70°C, додавали триетиламін (1,15мл, 8,3ммоль) і суміш нагрівали до 0°C. Суміш розводили 20мл метиленхлориду, промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували одержуючи оранжеве масло, яке очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1/3 етилацетат/ гексан одержуючи жовте масло (0,180г). МВ 233,65; МС (м/е) 234 (M<sup>+</sup>+1).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 56 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 55 замінюючи [2-(3-хлорфенокси)піридин-3-іл]метанол відповідним спиртом. Час проведення реакції лежав в межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИГОТУВАННЯ 56

2-(Піридин-3-ілокси)піридин-3-карбальдегід

МВ 200,20; МС (м/е) 201 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 57

[2-(3-Хлорфенокси)піридин-3-іл]метанол

До розчину етилового естеру 2-(3-хлорфенокси)нікотинової кислоти (0,5г) і тетрагідрофурану (10мл) при температурі 0°C додавали двома порціями літійалюмогідрид (0,4г) і перемішували на протязі 30 хвилин. Розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували на протязі ночі. Суміш гасили 1N гідроксидом натрію (0,5мл) і розводили водою. Суміш фільтрували крізь целіт, який потім промивали етилацетатом екстрагуючи продукт. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи масло (0,39г). МВ 235,67; МС (м/е)236(M<sup>+</sup>+1).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 58 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 57 замінюючи етиловий естер 2-(3-хлорфенокси)нікотинової кислоти відповідним естером. Час проведення реакції лежав в межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИГОТУВАННЯ 58

[2-(Піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]метанол

МВ 202,21; МС (м/е) 203 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 59

1-Тетразол-1-іл-фенол

До розчину 1-(3-бензилоксифеніл)-1Н-тетразолу (0,640грам, 2,54ммоль) в етанолі (15мл) додавали 10% паладій на вугіллі (≈0,100г). Цей розчин перемішували під тиском водню усю ніч. Каталізатор відділяли фільтруванням і розчин концентрували, одержуючи білу тверду речовину (0,364г). Тпл. 171-172°C; МВ 162,12; МС (м/е) 163 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 60

1-(3-Бензилоксифеніл)-1Н-тетразол

До розчину 3-бензилоксифеніламіну (1,50грам, 7,53ммоль) і оцтової кислоти (15мл) при 70°C додавали розчин етилортоформіату (1,116г, 7,53ммоль) в оцтовій кислоті (4мл) і перемішували на протязі 4 годин. До розчину двома порціями додавали азид натрію (1,468г, 22,6ммоль) і одержану суміш перемішували на протязі 20 годин при температурі 70°C. Суміш екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували. Продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш 3/1 гексан/етилацетат одержуючи білі кристали (0,650г). Тпл. 85-86°C; МВ 252,25; МС (м/е) 252,8 (M<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 61

3-Метилсульфанілсренол

Крізь оцтову кислоту (200мл) охолоджену до -50°C пропускали газоподібний НВг (20г). Додавали м-метоксифенілметилсульфід (20грам, 130ммоль) і 48% водний розчин НВг (10мл) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником 3 години. Оцтову кислоту відділяли і масло, що залишалося виливали в 150мл льодяної води. Одержану суміш екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали 15% розчином КОН, підкислювали концентрованою хлорводневою кислотою і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували одержуючи масло (11,5г). МВ 140,205; МС (м/е) 141 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 62

1-Метокси-3-метилсульфанілбензол

До суспензії магнію (7,2грам, 296ммоль) і йоду (100мл) в діетиловому ефірі (250мл) повільно додавали м-броманізол (47,0грам, 250ммоль) при спонтанному кипінні. До одержаної суміші додавали метилдисульфід

(16,0грам, 160ммоль) і перемішували 1 годину. До суміші додавали розчин води (100мл) і концентрованої хлорводневої кислоти (30мл) і суміш охолоджували. Шари розділяли і водну фазу екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла, яке очищали перегонкою (20мм Hg) при 130-135°C. (23,5г).

#### ПРИГОТУВАННЯ 63

Етиловий естер 2-(піридин-3-ілметокси)нікотинової кислоти

До розчину піридин-3-ілметанолу (0,59грам, 5,4ммоль) в диметилформаміді (20мл) додавали гідрид натрію (0,259грам, 6,5ммоль) і перемішували 30 хвилин. Етиловий естер 2-хлорнікотинової кислоти (1,0грам, 5,4ммоль) додавали через шприц до одержаного розчину і перемішували на протязі ночі при кімнатній температурі. Суміш розводили водою (150мл) і екстрагували діетиловим ефіром і етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували одержуючи масло (1,3г). МВ 258,28; МС (м/е) 259 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 64

2-(3-Метоксикарбонілфенокс)нікотинова кислота

До розчину бензилового естеру 2-(3-метоксикарбонілфенокс)нікотинової кислоти (1,1г) в метанолі (15мл) і етилацетаті (15мл) додавали 10% паладій на вугіллі (0,2г). Одержану суміш перемішували при тиску водню 30псі на протязі 2 годин. Каталізатор відділяли фільтруванням і розчин концентрували одержуючи тверду речовину, яку розтирали з сумішшю метиленхлорид/ гексан, одержуючи тверду білу речовину (0,630г). МВ 273,26; МС (м/е) 274 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 65

Бензиловий естер 2-(3-метоксикарбонілфенокс)нікотинової кислоти Крізь розчин бензилового естеру 2-(3-йодфенокс)нікотинової кислоти (1,7грам, 3,94ммоль), dppf (0,131грам, 0,24ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0,027грам, 0,12ммоль) і триетиламіну (0,797грам, 7,9ммоль) в метанолі (10мл) пропускали монооксид вуглецю протягом 5 хвилин. Суміш нагрівали при 60°C на протязі 4 годин, виливали в 200мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 25% етилацетат/гексан (1,2г). МВ 363,39; МС (м/е) 364 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 66

Бензиловий естер 2-(3-йодфенокс)нікотинової кислоти

Розчин бензилового естеру 2-хлорнікотинової кислоти (1,7грам, 6,86ммоль), карбонат цезію (4,5грам, 13,7ммоль) і 3-йодфенол (1,7грам, 7,54ммоль) в диметилформаміді (20мл) перемішували при температурі 70-80°C на протязі 2 годин. Суміш виливали в 150мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 30% етилацетат/гексан (2,32г). МВ 431,24; МС (м/е) 432 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 67

Бензиловий естер 2-хлорнікотинової кислоти

Розчин 2-хлорнікотинової кислоти (3,0грам, 19,0ммоль), карбонат калію (6,5грам, 48,0ммоль) і бензилбромід (2,8мл, 24,0ммоль) в диметилформаміді (20мл) перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Суміш виливали в 200мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 10% етилацетат/ гексан (2,8г). МВ 247,69; МС (м/е) 247 (M<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 68

С-(5-Хлорфуран-2-іл)метиламін

До розчину 5-хлорфуран-2-карбальдегідоксиму (1,38грам, 9,5ммоль) в тетрагідрофурані (30мл) по краплям додавали 1,0М літійалюмогідрид (21мл, 21ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником 30 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C і гасили 5мл метанолу і 5мл насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl. Суміш виливали в 150мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло (0,403 г). МВ 131,57; МС(м/е) 130/131 (M<sup>+</sup>).

Сполуки описані в ПРИГОТУВАННІ 69-71 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 68 замінюючи оксим 5-хлорфуран-2-карбальдегіду відповідним оксимом. Час проведення реакції лежав в межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИГОТУВАННЯ 69

С-(5-Метилфуран-2-іл)метиламін

МВ 111,16; МС(м/е) 111 (M<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 70

С-(4-Хлортіофен-2-іл)метиламін МВ 147,64.

#### ПРИГОТУВАННЯ 71

С-Триазол-2-ілметиламін МВ 114,19.

#### ПРИГОТУВАННЯ 72

5-Хлорфуран-2-карбальдегідоксим

До розчину 5-хлорфуран-2-карбальдегіду (1,3грам, 9,96ммоль) і NaOAc (1,8грам, 21,9ммоль) в

метиленхлориді (30мл) і води (30мл) додавали  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$  (0,761грам, 10,96ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Суміш виливали в 150мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали вод і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи тверду речовину (1,38г). МВ 145,55; МС (м/е) 145/147 ( $\text{M}^+$ ).

5 Сполуки описані в ПРИГОТУВАННІ 73-75 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 72 замінюючи 5-хлорфуран-2-карбальдегід відповідним альдегідом. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИГОТУВАННЯ 73

10 5-Метилфуран-2-карбальдегідоксим

Суміш E/Z ізомерів; МВ 125,11;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,32 (3H, c), 6,03 (1H, д), 6,12 (1H, д), 6,0 (2H, c), 6,48 (1H, д), 7,22 (1H, д), 7,42 (1H, c), 7,91 (1H, c).

ПРИГОТУВАННЯ 74

4-Хлортіофен-2-карбальдегідоксим МВ 161,62.

15 ПРИГОТУВАННЯ 75

Тіазол-2-карбальдегідоксим МВ 128,17.

ПРИГОТУВАННЯ 76

5-Хлорфуран-2-карбальдегід

20 Розчин 5-нітрофуран-2-карбальдегіду (14,1г) в концентрованій хлорводневій кислоті (60мл) випарювали до  $\approx$ 150мл. Суміш виливали в150мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали насиченим  $\text{NaHCO}_3$ , водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 20% етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (1,3г). МВ 130,53; МС (м/е) 129/131 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

25 ПРИГОТУВАННЯ 77

2,4,6-Трифтор-бензиламін

30 Розчин 2-бромметил-1,3,5-трифторбензолу (2,0г,8,9ммоль) і НМТА (3,1грам, 22,2ммоль) в хлороформі (35мл) кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 18 годин. Залишок, що утворився відділяли фільтруванням і до нього додавали метанол (10мл), воду (5мл) і концентровану хлорводневу кислоту (5мл) і одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Суміш виливали в 200мл води і промивали діетиловим ефіром. Водний шар підлгоували 5N розчином гідроксиду натрію і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке отверділо при стоянні (1,32г). МВ 161,14; МС (м/е) 145 ( $\text{M}^+ - \text{NH}_2$ ).

35 Сполуки описані в ПРИГОТУВАННІ 78-79 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 77 замінюючи 2-бромметил-1,3,5-трифторбензол відповідним бензолом. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИГОТУВАННЯ 78

40 С-(5-ХлортіоФен-2-іл)метиламін

МВ 147,64; МС (м/е) 147 ( $\text{M}^+$ ).

ПРИГОТУВАННЯ 79

С-(3,5-Дихлортіофен-2-іл)метиламін

МВ 182,08; МС (м/е) 181-186 ( $\text{M}^+$ ).

45 ПРИГОТУВАННЯ 80

С-(3,4-Дихлортіофен-2-іл)метиламін

50 До розчину амиду 3,4-дихлортіофен-2-карбонової кислоти (0,640грам, 3,3ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) по краплям додавали 1,0М літіялюмогідрид (7мл, 7ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і гасили 3мл метанолу і додавали по краплям 5мл  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Суміш виливали в 100мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Одержану суміш фільтрували крізь целіт. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 5% метанол/метиленхлорид, одержуючи масло (0,335г). МВ 182,08;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,01 (2H, c), 7,09(1 H, c).

55 Сполуки описані в ПРИГОТУВАННІ 81-88 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 80 замінюючи амід 3,4-дихлортіофен-2-карбонової кислоти відповідним амідом. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИГОТУВАННЯ 81

С-(3-Хлортіофен-2-іл)метиламін

60 МВ 147,64;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,99 (2H, c), 6,86 (1H, д), 7,16 (1H, д).

ПРИГОТУВАННЯ 82

С-Бензо[б]тіофен-2-іл-метиламін

МВ 163,26; МС(м/е) 163 ( $\text{M}^+$ ).

ПРИГОТУВАННЯ 83

65 С-(5-Трифторметилтіофен-2-іл)метиламін

- МВ 181,20; МС (М/е) 181 (М<sup>+</sup>).  
ПРИГОТУВАННЯ 84  
2-(5-АмінометилтіоФен-2-іл)пропан-2-ол  
5 МВ 171,29.  
ПРИГОТУВАННЯ 85  
2-(5-Амінометил-3-хлортіофен-2-іл)пропан-2-ол  
МВ 205,73; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,69 (6H, с), 3,92 (2H, с), 6,69 (1 H, с).  
ПРИГОТУВАННЯ 86  
10 2-(5-Амінометилфуран-2-іл)пропан-2-ол  
МВ 155,22; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,56 (6H, с), 3,77 (2H, с), 6,02 (1H, д), 6,06 (1H, д).  
ПРИГОТУВАННЯ 87  
3-(5-Амінометилтіофен-2-іл)пентан-3-ол  
15 МВ 199,35; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0,85 (6H, Т), 1,82 (4H, κ), 3,97 (2H, с), 6,67 (1H, д), 6,73 (1 H, д).  
ПРИГОТУВАННЯ 88  
2-(5-Амінометил-4-хлортіофен-2-іл)пропан-2-ол  
МВ 205,73; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60 (6H, с), 3,92 (2H, с), 6,71 (1H, с).  
ПРИГОТУВАННЯ 89  
20 Амід 3,4-Дихлортіофен-2-карбонової кислоти  
До перемішуємої суспензії 3,4-дихлортіофен-2-карбонової кислоти (1,0грам, 5,08ммоль) в метиленхлориді (20мл) і диметилформаміді (0,2мл) додавали тієнілхлорид (1,9мл, 25,3ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 годин. Суміш концентрували одержуючи масло. Масло переносили в метиленхлорид (15мл), охолоджували до 0°C і на протязі 5 хвилин крізь одержаний розчин пропускали NH<sub>3</sub> після чого суміш  
25 перемішували 20 хвилин. Суміш розводили метиленхлоридом (150мл) промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи тверду речовину, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 2,5% метанол/метиленхлорид, одержуючи тверду речовину, яку потім розтирали з метиленхлоридом одержуючи білу тверду речовину (0,475г). МВ 196,06; МС (м/е) 195/197 (М<sup>+</sup>).  
30 Сполуки описані в ПРИГОТУВАННІ 90-92 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 89 замінюючи 3,4-дихлортіофен-2-карбонову кислоту відповідною кислотою. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.  
ПРИГОТУВАННЯ 90  
3-Хлортіофен-2-карбамід  
35 МВ 161; МС (м/е) 161  
5-Трифторметилтіофен-2-карбамід  
МВ 195,18; МС (м/е) 196 (М<sup>+</sup>+1).  
ПРИГОТУВАННЯ 92  
5-(1-Пдрокси-1 -метил етилфуран-2-карбамід  
40 МВ 169,18; <sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO-d<sup>6</sup>) δ 1,40 (6H, с), 5,20 (1H, д), 6,26 (1H, д), 6,93 (1H, д), 7,24 (1H, шс),  
7,58(1 H, шс).  
ПРИГОТУВАННЯ 93  
4-(2,2,2-Трифторетокси)бензиламін  
45 До розчину 4-(2,2,2-трифторетокси)бензонітрилу (0,5грам, 2,48ммоль) в тетрагідрофурані (10мл) додавали 1,0М літійалюмогідрид (6,2мл, 6,2ммоль) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 40 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C і гасили 5мл метанолу, який додавали по краплям, і розводили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl (50мл). Суміш екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 5%  
50 метанол/метиленхлорид, одержуючи масло (0,230г). МВ 205,18; МС (м/е) 206(М<sup>+</sup>+1).  
Сполуки описані в ПРИГОТУВАННІ 94-106 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 93 замінюючи 4-(2,2,2-трифторетокси)бензонітрил відповідним бензонітрилом. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.  
ПРИГОТУВАННЯ 94  
55 4-Дифторметокси-бензиламін  
МВ 173,18; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,85 (2H, с), 6,48 (1H, Т), 7,09 (2H, м), 7,30 (2 H, м).  
ПРИГОТУВАННЯ 95  
С-( 1 Н-1ндол-5-іл)метиламін  
60 МВ 146,21; МС (м/е) 1  
<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 6,47 (м, 1H), 6,26 (м, 1H), 3,91 (м, 2H). ГС-МС (м/е, %) 131 (М<sup>+</sup>, 100).  
ПРИГОТУВАННЯ 97  
4-Амінометил-2,6-дитретбутилФенол  
МВ 235; МС (м/е) 235 (М<sup>+</sup>).  
65 ПРИГОТУВАННЯ 98  
2.3-Дифтор-бензиламін МВ 143,14.

ПРИГОТУВАННЯ 99

2-(4-Амінометил-2-хлорфеніл)пропан-2-ол МВ 199,70; МС (м/е) 199/201 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 100

2-(4-Амінометил-3-хлорфеніл)пропан-2-ол

МВ 199,70; МС (м/е) 198/200 (M<sup>+</sup>+1). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 5 1,54 (6H, c), 3,89 (2H, c), 7,31 (2H, m), 7,48(1 H,д).

ПРИГОТУВАННЯ 101

1-(4-АмінометилФеніл)циклобутанол МВ 177,27; МС (м/е, %) 177 (M 3), 160 (45), 148 (100).

ПРИГОТУВАННЯ 102 1 -(4-Амінометилфеніл )проп-2-ін-1 -ол МВ 161,22; МС (м/е, %) 160(M<sup>+</sup>, 15), 115 (20),

106 (100).

ПРИГОТУВАННЯ 103

4-(2-Метил-[1,3діоксолан-2-іл)бензиламін МВ 193,248; МС (м/е) 178 (M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>).

ПРИГОТУВАННЯ 104

C-(1,4-Діоксаспіро[4,5]дек-8-іл)метиламін МВ 171,241; МС.(м/е) 172-(M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 105

1-(4-Амінометилфеніл)етанол МВ 151,21; МС (м/е) 152 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 106

2-(4-Амінометил-3-фторфеніл)пропан-2-ол <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 6 1,54 (6H, c), 3,89 (2H, c), 7,30 (2H, m), 7,48 (1H, c).

ПРИГОТУВАННЯ 107

4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензонітрил

До перемішуємого розчину 4-ціаноацетофенону (49,5г, 0,34моль) в сухому тетрагідрофурані (400мл) при температурі -78°C по краплям додавали 3,0М метилмагнійхлорид (150мл, 0,45моль). Суміш після чого повільно нагрівали до 0°C близько 3,5 годин і потім гасили метанолом (80мл), додаючи його по краплям. Суміш виливали у воду (1000мл) і підкислювали до рН-3 щавлевою кислотою і потім екстрагували етилацетатом (2x500мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (2x100мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і потім концентрували під вакуумом одержуючи білий залишок, яке очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 20% етилацетат/гексан, одержуючи 13,5г чистого масла, яке отверділо при стоянні. Тпл. 45-7°C.

ПРИГОТУВАННЯ 108

4-(2,2,2-Трифторетокси)бензонітрил

До розчину 4-ціанофенолу (5,0грам, 42,0ммоль) в НМРТ (40мл) додавали гідрид натрію (1,68грам, 42,0ммоль) і перемішували на протязі 15 хвилин при кімнатній температурі. За допомогою шприца до суміші додавали 2,2,2-трифторетилметансульфонат (8,98грам, 50,4ммоль) і суміш перемішували при 140°C на протязі ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили 300мл льодяної води і 50мл 2N хлорводневої кислоти і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою, 1N гідроксидом натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над NaSO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 25% діетиловий ефір/гексан, одержуючи масло (2,68г). Синтез 727 (1980).

ПРИГОТУВАННЯ 109

1-(5-ХлортіоФен-2-іл)етиламін

Розчин 1-(5-хлортіофен-2-іл)етанону (5,0грам, 31,0ммоль) в формаміді (6мл, 150,0ммоль) перемішували при температурі 160°C протягом 18 годин. Суміш виливали в 200мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи масло, яке очищали флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 20% етилацетат/ гексан, одержуючи масло. Масло переносили в 26 мл 6N NaOH, 20мл метанолу і 5мл тетрагідрофурану і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом трьох годин. Суміш виливали в 200мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти концентрували, одержуючи темне масло (2,3г). МВ 161,67; МС (м/е) 161 (M<sup>+</sup>).

Сполуки описані в ПРИГОТУВАННІ 110-111 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 109 замінюючи 1-(5-хлортіофен-2-іл)етанон відповідним альдегідом або кетоном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИГОТУВАННЯ 110

C-(5-Метилтіофен-2-іл)метиламін

МВ 127,23; МС (м/е) 127 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 111

C-(3-Метилтіофен-2-іл)метиламін

МВ 127,23; МС (м/е) 127 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 112

5-Амінометил-1,3-дигідроіндол-2-он

До розчину 2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-карбонітрилу (1,3г) в метанолі (30мл) додавали 10% PtO<sub>2</sub> (0,200г). Одержану суміш перемішували при тиску водню 44псі на протязі ночі. Каталізатор відділяли фільтруванням і суміш сушили над сульфатом натрію. Розчин концентрували під вакуумом одержуючи жовту тверду речовину (1,1г). МВ 162; МС (м/е) 162 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 113

2-Оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-карбонітрил

Розчин 3,3-дибром-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-карбонітрилу (10,5грам, 33,3ммоль) і Zn пил (22,0грам, 338,5ммоль) в оцтовій кислоті (250мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин. Суміш фільтрували крізь целіт і концентрували досуха. Одержане масло розводили 300мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N гідроксидом натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи білу тверду речовину (1,9г). МВ 158.

ПРИГОТУВАННЯ 114

3,3-Дибром-2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-карбонітрил

До розчину 1Н-Індол-5-карбонітрилу (5,0грам, 35,2ммоль) в t-бутанолі (300мл) додавали пербромід піридинійброміду (37,5грам, 105,6ммоль) протягом 10 хвилин і перемішували на протязі 2 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували, одержуючи оранжеве масло. Одержане масло розводили 500 мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину (10,37г). МВ 315,95; МС (м/е) 316 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 115

6-Аміно-3Н-бензооксазол-2-он

Розчин 6-нітро-3Н-бензооксазол-2-он (8,4грам, 46,0ммоль) і олово (16,0г) в концентрованій хлорводневій кислоті (100мл) перемішували при температурі 60°C на протязі 2 годин. Суміш розводили водою, підлугували до рН 12 і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи оранжеву тверду речовину (2,45г). МВ 150; МС (м/е) 151 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 116

6-Нітро-3Н-бензооксазол-2-он

Розчин 3Н-бензооксазол-2-ону (10,0г) в концентрованій азотній кислоті (100мл) перемішували при температурі 40°C. Утворювався осад і температура реакційної суміші підіймалася. Реакційну суміш охолоджували нижче 50°C на льодяній бані. Суміш розводили льодяною водою і залишок відділяли фільтруванням. Продукт промивали водою, одержуючи білу тверду речовину (8,4г). Тпл. 239-241.

ПРИГОТУВАННЯ 117

Етиловий естер 5-амінометил-1Н-індол-2-карбонової кислоти

Розчин етилового естеру 5-ціано-1 Н-індол-2-карбонової кислоти (1,8грам, 8,4ммоль) і Вu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>ВН<sub>3</sub><sup>-</sup> в метиленхлориді (80мл) кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 4 годин.

Суміш концентрували одержуючи коричневе масло, яке розчиняли в 10% розчині хлорводневої кислоти (50мл) і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 1 години. Суміш екстрагували етилацетатом і нейтралізували до рН7. Водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували одержуючи тверду сполуку (0,920г). МВ 218,258; МС (м/е) 218 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 118

3,5-Дитретбутил-4-гідроксибензонітрил

Розчин 3,5-дитретбутил-4-гідроксибензальдегідоксиму (3,0грам, 8,4ммоль) в оцтовому ангідриді (6мл) кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 2 годин. Суміш охолоджували до 0°C і додавали насичений розчин гідрокарбонату натрію. Суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи тверду сполуку. Одержаний продукт розчиняли в діетиловому ефірі і екстрагували 1N гідроксидом натрію, після чого підкислювали до рН1 і екстрагували етилацетатом. Екстракт сушили і концентрували, одержуючи жовтий твердий продукт, який перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білі кристали (1,05г). МВ 231; МС (м/е) 249 (M<sup>+</sup>+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 119

3,5-Дітретбутил-4-гідроксибензальдегідоксим

Розчин 3,5-дітретбутил-4-гідроксибензальдегід (10,0грам, 42,67ммоль), NH<sub>2</sub>ОН•HCl (14,83грам, 213,3ммоль) і 40% КОН (80мл) в метанолі (100мл) перемішували при кімнатній температурі протягом вікенду. Суміш концентрували і відділяли метанол. Водний шар підкислювали і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину (8,9г). Тпл. 122-124°C; МВ 249; МС (м/е) 249 (M<sup>+</sup>).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 120 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 119 замінюючи 3,5-дітретбутил-4-гідроксибензальдегід відповідним альдегідом. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 48 годин.

ПРИГОТУВАННЯ 120

4-Пдрокси-3,5-диметилбенальдегідоксим

МВ 165; МС (м/е) 166 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 121

4-Амінометил-2,6-диметилфенол

Розчин 4-гідрокси-3,5-диметилбензальдегідоксиму (1,0грам, 6,06ммоль) в оцтовій кислоті (30мл) і Zn пил (4,0грам, 61,2ммоль) перемішували при температурі -60°C на протязі 2 годин. Суміш фільтрували крізь целіт,

підлугувували водним розчином гідроксиду амонію і екстрагували хлороформом. Об'єднані екстракти сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи піну (0,90г). МВ 151; МС (м/е) 151 (М<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 122

1-(2-Хлорфеніл)етан-1,2-діол

До інтенсивно перемішуємої суміші АД-міх (1,4г) у воді (5мл) і t-бутанолі (5мл) при температурі 0°C додавали 1-хлор-2-вінілбензол (0,140грам, 1,0ммоль) і одержану суміш перемішували на протязі 2 годин при температурі 0°C. До суміші додавали сульфат натрію (1,5г) після чого її нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години. Суміш екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи безбарвне масло (0,190г). МВ 172,61; МС (м/е) 190 (М<sup>+</sup>+18).

#### ПРИГОТУВАННЯ 123

Амід 4-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-карбонової кислоти

Розчин метилового естеру 4-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-карбонової кислоти (2,4г) в конденсованому NH<sub>3</sub> (20мл) і метанолі (10мл) перемішували при кімнатній температурі в герметезованій колбі протягом 3 днів. Розчинник відганяли під вакуумом одержуючи тверду сполуку, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш розчинників 5% метанол/метиленхлорид, одержуючи жовто-коричневу тверду речовину. Одержану сполуку розтирали діетиловим ефіром одержуючи білу тверду речовину (1,6г). МВ 219,71; МС (м/е) 237 (М<sup>+</sup>+18) 220 (М<sup>+</sup>+1).

Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 124-125 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 123 замінюючи метиловий естер 4-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-карбонової кислоти відповідним естером. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 72 годин.

#### ПРИГОТУВАННЯ 124

Амід 5-(1-етил-1-гідроксипропіл)тіофен-2-карбонової кислоти

МВ 213,33; МС(м/е) 213 (М<sup>+</sup>),

#### ПРИГОТУВАННЯ 125

Амід 3-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-карбонової кислоти

МВ 186,63; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,63 (6H, c), 6,85 (1H, c).

#### ПРИГОТУВАННЯ 126

Метиловий естер 4-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-карбонової кислоти

До розчину діізопропіламіну (6мл, 38,9ммоль) в тетрагідрофурані (15мл) при температурі 0°C по краплям додавали 2,5М n-BuLi (16мл) і суміш перемішували при температурі 0°C протягом 10 хвилин. Суміш охолоджували до -78°C і по краплям додавали 4-хлортіофен-2-карбонову кислоту (3,0грам, 18,5ммоль) в тетрагідрофурані (15мл) додавали, суміш перемішували на протязі 20 хвилин і тоді додавали ацетон (1,6мл, 22,2ммоль) і суміш повільно нагрівали до кімнатної температури 1 годину. Суміш виливали в 200мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Водний шар підкислювали до рН 4 щавлевою кислотою і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані екстракти промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до твердого залишку. Одержаний залишок переносили в діетиловий ефір (100мл) і оброблювали CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> при температурі 0°C. Реакційну суміш гасили оцтовою кислотою, розводили діетиловим ефіром (300мл) і промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш 20% етилацетат/гексан, одержуючи тверду речовину (2,42г). МВ 234,72; МС (м/е) 234/236 (М<sup>+</sup>+1).

Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 127-129 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 126 замінюючи 4-хлортіофен-2-карбонову кислоту відповідною кислотою. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИГОТУВАННЯ 127

Амід 5-(1-гідрокси-1-метилетил)фуран-2-карбонової кислоти

МВ 184,21; МС(м/е) 184 (М<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 128

Метиловий естер 5-(1-етил-1-гідроксипропіл)тіофен-2-карбонової кислоти

МВ 228,34; МС (м/е) 228 (М<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 129

Метиловий естер 3-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-карбонової кислоти

МВ 234,70; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,62 (6H, c), 3,85 (3H, c), 6,84 (1H, c).

#### ПРИГОТУВАННЯ 130

Етиловий естер 5-амінопентанової кислоти

Розчин 5-амінопентанової кислоти (1,06грам, 9,0ммоль) і тієнілхлорид (20,0мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник відганяли під вакуумом і до суміші додавали етанол (26,5мл) і швидко нагрівали. Через 2 години розчин концентрували одержуючи жовту тверду речовину (0,580г). МВ 145,22; МС (м/е) 146 (М<sup>+</sup>+1).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 131 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 130 замінюючи 5-амінопентанову кислоту відповідною кислотою. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИГОТУВАННЯ 131

Етиловий естер транс-4-амінометил-циклогексанкарбонової кислоти

МВ 185,28; МС (м/е) 186 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 132

5 Метилловий естер 5-(1-гідрокси-1-метилетил)фуран-2-карбонової кислоти

До розчину діізопропіламіну (7,6мл, 54,0ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) при температурі 0°C додавали 2,5М н-бутиллітію (22мл, 54,0ммоль). Суміш охолоджували до -78°C і по краплям додавали розчин фуран-2-карбонової кислоти (3,0грам, 27,0ммоль) в тетрагідрофурані (20мл), перемішували на протязі 20 хвилин і додавали ацетон (2,4мл, 32,0ммоль). Суміш перемішували при температурі -78°C протягом 10 хвилин і потім

10 нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години. Суміш виливали в 200мл води, підкислювали щавлевою кислотою до рН 2 і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи тверду речовину (0,580г). МВ 145,22; МС (м/е) 146 (IVT+1).

ПРИГОТУВАННЯ 133

15 3-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензонітрил

До розчину метилового естеру 3-хлор-4-ціанобензойної кислоти (2,0грам, 10,0ммоль) в тетрагідрофурані (30мл) при температурі -40°C по краплям додавали 3,0М CH<sub>3</sub>MgCl (8мл, 22,0ммоль). Суміш потім нагрівали до кімнатної температури протягом однієї години. Реакційну суміш гасили 10мл метанолу, який додавали по краплям, виливали в 200 мл води, підкислювали щавлевою кислотою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані

20 екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи масло (2,1г). МВ 195,60; МС (м/е) 195/197 (M<sup>+</sup>).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 134 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 133 замінюючи метиловий естер 3-хлор-4-ціанобензойної кислоти відповідним естером. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

25 ПРИГОТУВАННЯ 134

2-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензонітрил

МВ 195,60; МС (м/е) 195/197 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 135

Метиловий естер 2-хлор-4-ціанобензойної кислоти

30 Розчин метиловий естер 4-бром-2-хлорбензойної кислоти (3,1грам, 12,0ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub> (0,875грам, 7,0ммоль) і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,555грам, 48,0ммоль) в диметилформаміді (30мл) нагрівали при температурі 90°C на протязі ночі. Реакційну суміш виливали в 200мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи масло, яке очищали за допомогою

35 флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 20% етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (2,1г). МВ 195,61; МС (м/е) 195/197 (M<sup>+</sup>).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 136 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 135 замінюючи метиловий естер 4-бром-2-хлорбензойної кислоти відповідним метиловим естер 3-хлор-4-трифторметансульфонілоксибензойної кислоти. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

40 ПРИГОТУВАННЯ 136

4-Трифторацетилбензонітрил МВ 199,13; МС (м/е) 199 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 137

(S)-(+)-транс-1-(4-Амінометилциклогексил)етанол

45 Одержували за методикою подібній до тої, що описано в ПРИГОТУВАННІ 253 з бензилового естеру (S)-(+)-(транс-4-(1-пдроксметил)циклогексилметил)карбаїнової кислоти, який одержували з бензилового естеру (транс-4-ацетилциклогексилметил)карбаїнової кислоти використовуючи моногідрат (R)-2-Метил-CBS-оксазаборолідін за умов подібних до описаних в ПРИГОТУВАННІ 254.

ПРИГОТУВАННЯ 138

50 1-(4-Амінометилфеніл)-2,2,2-трифторетанол

До розчину 4-трифторацетилбензонітрилу (0,840грам, 4,49ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) по краплям додавали 1,0М літійалюмогідрид (15мл, 14,8ммоль), суміш перемішували при температурі 0°C протягом 10 хвилин і потім суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C, гасили 10мл метанолу, додаючи його по краплям і розводили хлороформом (300мл). Суміш промивали водою,

55 сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 5% метанол/метиленхлорид, одержуючи тверду сполуку (0,350г). МВ 205,20; МС (м/е) 205 (M<sup>+</sup>).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 139 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 138 замінюючи 4-трифторацетилбензонітрил відповідним нітрилом. Час проведення реакції лежав у межах від 30 хвилин до 24 годин.

60 ПРИГОТУВАННЯ 139

7-Амінометилхроман-4-ол МВ 179,24; МС (м/е) 179 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 140

4-Оксохроман-7-карбонітрил

65 Розчин 4-оксохроман-7-іловий естер трифторметансульфонової кислоти (2,0грам, 6,80ммоль), Zn(CN)<sub>2</sub>

(0,476грам, 4,1ммоль) і Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,314грам, 0,27ммоль) в диметилформаїді (20мл) нагрівали до температури 80°C і підтримували її протягом ночі. Реакційну суміш виливали в 200 мл 1/1 насиченого NaHCO<sub>3</sub>/вода і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 30% етилацетат/гексан, одержуючи тверду речовину (1,02г). МВ 173,20; МС (м/е) 173 (M<sup>+</sup>).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 141 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 140 замінюючи 4-оксохроман-7-іловий естер трифторметан-сульфонової кислоти відповідним трифлатом. Час проведення реакції лежав у межах від 30 хвилин до 24 годин.

#### ПРИГОТУВАННЯ 141

Метиловий естер 3-хлор-4-ціанобензойної кислоти

МВ 195,61 МС (м/е, %) 195(M<sup>+</sup>, 25), 164 (100).

#### ПРИГОТУВАННЯ 142

4-(1-Пдроксициклобутил)бензонітрил

До розчину 4-бромбензонітрилу (2,0грам, 10,99ммоль) в тетрагідрофурані (30мл) при температурі -100°C по краплям додавали 2,5М n-BuLi (4,8мл) і суміш перемішували при -100°C на протязі 15 хвилин. По краплям додавали циклобутанон (0,965грам, 13,19ммоль) і суміш перемішували на протязі 10 хвилин і потім нагрівали до кімнатної температури 1 годину. Суміш виливали в 200мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 40% етилацетат/ гексан, одержуючи чисте масло (1,5г). МВ 173,23; МС (м/е) 173 (M<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 143

4-(1-Пдроксипроп-2-ініл)бензонітрил

До розчину 4-формілбензонітрилу (1,5грам, 10,0ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) при температурі -78°C по краплям додавали 0,5М етіллітійбромід (26мл, 13,0ммоль). Суміш перемішували при температурі -78°C протягом 30 хвилин і потім нагрівали до кімнатної температури одну годину. Реакційну суміш охолоджували до 0°C, гасили 10мл метанолу, виливали в 200мл води, підкислювали щавлевою кислотою і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 30% етилацетат/гексан, одержуючи тверду речовину (1,6г). МВ 157,18; МС (м/е) 157 (M<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 144

Метиловий естер 3-хлор-4-трифторметансульфоніоксибензойної кислоти

До розчину метилового естеру 3-хлор-4-гідроксибензойної кислоти (15,0грам, 80,0ммоль), триетиламіну (20,2грам, 200ммоль) і DMAP (1,0грам, 8,0ммоль) в метиленхлориді (200мл) при температурі 0°C по краплям додавали трифлік ангідрид (17мл, 100,0ммоль). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували на протязі чотирьох годин. Потім одержану суміш розводили метиленхлоридом (600мл), промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 20% етилацетат/гексан, одержуючи масло (20,9г). МВ 322,05; МС (м/е) 322 (M<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 145

4-(1-Азетединіл)бензонітрил

Суміш 6,34г (52,5ммоль) 4-фторбензонітрилу, 3,00г (52,5ммоль) азетидину, 7,26г (52,5ммоль) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, і 50мл метилсульфоксиду нагрівали при температурі 60°C протягом 16 годин. Охолоджену суміш розводили 200мл води і екстрагували EtOAc (2x150мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (1x150мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1x150мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували під вакуумом, одержуючи 5,65г білої твердої речовини. Після розтирання з гексаном одержували 3,85г (вихід 56%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини, Тпл. 98-99°C.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,39-2,45 (2H, м), 3,96 (4 H, n, J = 7 Гц), 6,32 (2H, д, J = 9 Гц), 7,41 (2H, д, J = 9 Гц), AMPI МС (м/е) 159 (M<sup>+</sup>+1).

Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 146-151 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 145 замінюючи азетидин відповідним аміном. Температура проведення реакції лежала у межах 90-115°C. Для одержання амінів використовувались ПРИГОТУВАННЯ 54a і 54f, дивіться: Rosenberg, C. H. et al. J. Med. Chem.. 1993, 36, 460 апд Goldberg, S.D.; J. Am. Chem. Soc. 1939, 61, 3526, відповідно. Температура проведення реакції лежала у межах 90-115°C. Масспектри вимірювали за допомогою AMPI метода.

#### ПРИГОТУВАННЯ 146

4-(3-Пдрокси-азетидин-1-іл)бензонітрил

Тпл. 75-78°C; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,37 (1H, д, J = 7 Гц), 4,04 (4H, ABX, J<sub>AB</sub> = 8 Гц, J<sub>AX</sub> = 7 Гц, J<sub>BX</sub> = 4 Гц), 4,77-4,88 (1H, м), 6,36 (2H, д, J = 8 Гц), 7,41 (2H, д, J = 8 Гц); МС (м/е) 175 (MM).

#### ПРИГОТУВАННЯ 147

4-Піролідин-1 -ілбензонітрил

Тпл. 75-76°C; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,01.-2,04 (4H, м), 3,29-3,33 (4H, м), 6,49 (2H, д, J = 8 Гц), 7,43 (2H, д, J = 8 Гц); МС (м/е) 173(M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 148

4-Піперидин-1-ілбензонітрил

<sup>1</sup>H ЯМР (СОСІ<sub>3</sub>): δ 1,63-1,69 (6H, м), 3,29-3,33 (4H, м), 6,83 (2H, д, J = 9 Гц), 7,44 (2H, д, J = 9 Гц).

5 ПРИГОТУВАННЯ 149

4-Морфолін-4-ілбензонітрил

Тпл. 81-82°C; <sup>1</sup>H ЯМР (СDСІ<sub>3</sub>): δ 3,25-3,27 (4H, м), 3,82-3,85 (4H, м), 6,85 (2H, д, J = 9 Гц), 7,49 (2H, д, J = 9 Гц); МС (м/е) 189 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 150

10 4-(1,4-Діокса-8-азаспіро[4,5]дег-8-іл)бензонітрил

Тпл. 133-134°C; Елементний аналіз розраховано для С<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: С, 68,83; Н, 6,60; N, 11,47. Знайдено: С, 69,21; Н, 6,64; N, 11,61.

ПРИГОТУВАННЯ 151

4-[(2-Гідрокси-2-метилпропіл)метиламіно]бензонітрил

15 <sup>1</sup>H ЯМР (СОСІ<sub>3</sub>): δ 1,27 (6H, с), 1,56 (1H, с), 3,09 (3H, с), 3,39 (2H, с), 6,79 (2H, д, J = 9 Гц), 7,44 (2H, д, J = 9 Гц); МС (м/е) 205 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 152

1-[4-(Амінометил)среніл]азетидин

20 До розчину 2,00г (12,6ммоль) сполуки описаній в ПРИГОТУВАННІ 145 в 50мл тетрагідрофурану порціями додавали 479мг (12,6ммоль) літійалюмогідриду. Коли додавання закінчували суміш перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Суміш гасили, обережно додаючи 2 мл води, 2 мл водного 15% розчину гідроксиду натрію і 6мл води. Осад, що утворювався відділяли фільтруванням і добре промивали тетрагідрофураном. Фільтрат сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли під вакуумом, одержуючи жовту тверду речовину, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи в якості елюенту спочатку EtOAc, а потім суміш розчинників 76:20:4 СНСІ<sub>3</sub>:MeOH:концентрований водний розчин ІМН<sub>3</sub>, одержуючи 1,22 г майже твердої речовини. Розтираючи її з гексаном одержували 815 мг (вихід 40%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді жовтої твердої речовини, Тпл. 58-60°C. <sup>1</sup>H ЯМР (СОСІ<sub>3</sub>): δ 1,60 (2H, с), 2,29-2,37 (2H, м), 3,73 (2H, с), 3,83 (4H, т, J = 7 Гц), 6,42 (2H, д, J = 8 Гц), 7,13 (2H, д, Y=8Г4).

30 Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 153-158 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 55 замінюючи сполуку ПРИГОТУВАННЯ 145 відповідним субстратом. Масспектри вимірювали використовуючи АМРІ метод.

ПРИГОТУВАННЯ 153

1-(4-АмінометилФеніл)азетидин-3-ол

35 <sup>1</sup>H ЯМР (СDСІ<sub>3</sub>): δ 2,65 (3H, шс), 3,54-3,61 (2H, м), 3,70 (2H, с), 4,08-4,12 (2H, м), 4,68-4,79 (1H, м), 6,40 (2H, д, J = 8 Гц), 7,09 (2H, д, J = 8 Гц); МС (м/е) 162 (M<sup>+</sup>+2-18 (H<sub>2</sub>O)).

ПРИГОТУВАННЯ 154

1-(4-Амінометилфеніл)азетидин-3-ол

40 Тпл. 108-110°C; <sup>1</sup>H ЯМР (СDСІ<sub>3</sub>): δ 1,87 (2H, с), 1,96-1,99 (4H, м), 3,25 (4H, Т, J = 7 Гц), 3,73 (2H, с), 6,52 (2H, д, J = 8 Гц), 7,15 (2H, д, J = 8 Гц); МС (м/е) 160 (M<sup>+</sup>+2-18).

ПРИГОТУВАННЯ 155

4-Піперидин-1-ілбензиламін

45 Тпл. 108-110°C; <sup>1</sup>H ЯМР (СDСІ<sub>3</sub>): δ 1,52-1,58 (2H, м), 1,68-1,72 (4H, м), 1,80 (2H, с), 3,08-3,12 (4H, м), 3,76 (2H, с), 6,89 (2H, д, J = 9 Гц), 7,17 (2H, д, J = 9 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 156

4-Морфолін-4-ілбензиламін

50 Тпл. 53-54°C; <sup>1</sup>H ЯМР (СDСІ<sub>3</sub>): δ 1,51 (2H, с), 3,11-3,14 (4H, м), 3,78 (2H, с), 3,83-3,86 (4H, м), 6,88 (2H, д, J = 8 Гц), 7,22 (2H, д, J = 8 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 157

4-(1,4-Діокса-8-азаспіро[4,5]дек-8-іл)бензиламін

55 Тпл. 107-110°C; <sup>1</sup>H ЯМР (СDСІ<sub>3</sub>): δ 1,81 (4H, Т, J = 6 Гц), 3,07 (2H, шс), 3,29 (4H, Т, J = 6 Гц), 3,80 (2H, с), 3,98 (4H, с), 6,89 (2H, д, J = 8 Гц), 7,22 (2H, д, J = 8 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 158

1-[(4-Амінометилфеніл)метиламіно]1-2-метилпропан-2-ол

60 <sup>1</sup>H ЯМР (СDСІ<sub>3</sub>): δ 1,26 (6H, с), 1,97 (3H, шс), 2,97 (3H, с), 3,25 (2H, с), 3,78 (2H, с), 6,80 (2H, д, J = 9 Гц), 7,20 (2H, д, J = 9 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 159

Метилловий естер 2-(4-фторфенокси)-3-піридинкарбонової кислоти

65 Суміш 20,0г (89,6ммоль) 2-(4-фторфенокси)-3-піридинкарбонової кислоти (спосіб одержання дивіться в: Villani, F. J. et al. J. Med. Chem., 1975, 18,3), 300мл метанолу і 5,5мл концентрованої сірчаної кислоти нагрівали із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Охолоджену суміш виливали в 500мл льодяного насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і одержаний залишок відділяли фільтруванням, промивали водою, сушили під вакуумом, одержуючи 12,9г (вихід 64%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді білої твердої речовини, Тпл. 97-99°C. Елементний аналіз розраховано для С<sub>13</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>F: С, 63,16; Н, 4,08; N, 5,67.

Знайдено: С, 62,80; Н, 4,08; N, 5,50.

#### ПРИГОТУВАННЯ 160

##### 2-(4-Фторфенокси)-3-піридинметанол

Розчин 10,00г (40,45ммоль) сполуки описаної в ПРИГОТУВАННІ 56 в 200мл безводного толуолу охолоджували до -78°C і по краплям додавали 84,95 мл (84,95ммоль) 1М розчину дізобутиламонійгідриду в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Коли додавання закінчували, до суміші додавали 200мл води і потім 200мл  $\text{EtOAc}$ , надалі суміш нагрівали до кімнатної температури. Після всіх вказаних дій водний шар підкислювали до рН 4 водним 1N розчином хлорводневої кислоти, органічний шар відділяли і об'єднували з 200мл повторно промитого водного шару. Органічний екстракт промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і упарювали, одержуючи 9,00г (вихід 90%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді майже білої твердої речовини, Тпл. 70-72 °С.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,59 (1 Н, с), 4,84 (2 Н, д, J = 6 Гц), 6,99-7,13 (5 Н, м), 7,76-7,80 (1 Н, м), 8,07 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц).

#### ПРИГОТУВАННЯ 161

##### 2-(4-Фторфенокси)-3-піридинкарбоксамід

Суміш 932мг (4,25ммоль) сполуки описаної в ПРИГОТУВАННІ 57. 2,00г (23,0ммоль) діоксиду марганцю і 30мл бензолу нагрівали із зворотнім холодильником протягом 3 годин, відділяючи воду. Охолоджену суміш фільтрували, розчинник відганяли під вакуумом, одержуючи білу тверду речовину і очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи в якості елюенту суміш 15%  $\text{EtOAc}$ -гексан, одержуючи 735мг (вихід 80%), вказаної в заголовку сполуки, у вигляді білої твердої речовини, Тпл. 61-62°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,08-7,21 (5 Н, м), 8,19-8,32 (2 Н, м), 10,55 (1 Н, с).

#### ПРИГОТУВАННЯ 162

##### т-Бутиловий естер 3-[2-(4-фторфенокси)-3-піридиніл]-3-гідроксипропановою кислоти

При температурі -78°C до розчину 115,3мл (115,3ммоль) 1М літійбіс(триметилсиліл)аміду в тетрагідрофурані по краплям додавали 15,43мл (13,39грам, 115,3ммоль) т-бутилацетат. Після закінчення додавання суміш перемішували 15 хвилин і обробляли розчином 9,500г (38,43ммоль) сполуки описаної ПРИГОТУВАННЯ 56 в 50мл тетрагідрофурану. Після закінчення додавання суміш перемішували 15 хвилин і гасили додаванням 230мл водного 1N розчину хлорводневої кислоти. Після нагрівання до кімнатної температури органічний шар екстрагували діетиловим ефіром (2x500мл) і об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (1x100мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1x200мл), сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли під вакуумом одержуючи 13,8г біло-жовтого масла. Одержане масло очищали за допомогою флеш-хроматографії використовуючи в якості елюенту суміш 15 до 85% ефір-гексан, одержуючи 11,7г майже твердої речовини, яку розтирали з гексаном, одержуючи 6,124г (вихід 48%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді білої твердої речовини, Тпл. 87-89°C.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,54 (9 Н, с), 6,12 (1 Н, с), 7,01-7,16 (5 Н, м), 8,14 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц), 8,30 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 12,99 (1 Н, с). ЯМР спектр показав присутність <10% кетотаутомеру. Після стояння на протязі 12 днів, концентрована маточна рідина кристалізувалася. Її розтирали з гексаном одержуючи додатково 2,21г (вихід 17%) вказаної в заголовку сполуки.

#### ПРИГОТУВАННЯ 163

##### т-Бутиловий естер д-[(2-хлорфеніл)метил]-2-(4-фторфенокси)-В-оксо-3-піридинпропановою кислоти

Гідрид натрію, одержаний промиванням пентаном (3x5мл) 28,9мг (0,604ммоль) 50% дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі, суспендували в 5 мл тетрагідрофурану, охолоджували до 0°C і по краплям додавали розчин 200мг (0,604ммоль) вказаної в ПРИГОТУВАННІ 59 сполуки в 5мл тетрагідрофурану. Після перемішування протягом 15 хвилин до суміші додавали 0,078мл (124мг, 0,604ммоль) 2-хлорбензилброміду і суміш нагрівали до кімнатної температури, перемішували 4 години, і потім кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 16 годин. Охолоджену суміш розділяли між 100мл насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і 200мл  $\text{EtOAc}$ . Відділений органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), сушили над сульфатом натрію, і розчинник відганяли під вакуумом одержуючи масло. Одержане масло очищали за допомогою флеш-хроматографії використовуючи в якості елюенту суміш 60%  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -гексан, одержуючи 226мг (вихід 82%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,54 (9 Н, с), 3,32-3,52 (2 Н, м), 5,09 (1 Н, дд, J = 7, 8 Гц), 7,02-7,30 (9 Н, м), 8,05 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8,22 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц). ЯМР спектр показав наявність <10% енольного таутомеру.

Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 164-168 одержували відповідно до методики описаної в ПРИГОТУВАННІ 163 замінюючи 2-хлорбензилбромід відповідним бензилгалогідом. У випадку ПРИГОТУВАНЬ 165-168 один еквівалент KI негайно додавався після додавання бензилгалогіду. Всі одержані сполуки мали вигляд масла. Масспектри вимірювали за допомогою термоспрей методу.

#### ПРИГОТУВАННЯ 164

##### Трет-бутиловий естер 2-(4-Фторбензил)-3-[2-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-3-оксопропіонової кислоти

МС (m/e) 440 ( $\text{M}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,27 (9 Н, с), 3,17-3,44 (2 Н, м), 4,80 (1 Н, дд, J = 7, 8 Гц), 6,85-7,30 (9 Н, м), 8,08 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8,23-8,25 (1 Н, м).

#### ПРИГОТУВАННЯ 165

Трет-бутиловий естер 3-[2-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-3-оксо-2-(4-трифторметилбензил)пропіонової кислоти

МС (m/e) 490 ( $\text{M}^+$ );  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,24 (9 Н, с), 3,36 (2 Н, АВХ,  $J_{\text{AB}} = 14$  Гц,  $J_{\text{AX}} = 7$  Гц,  $J_{\text{BX}} = 8$  Гц), 4,83 (1 Н, дд, J = 7, 8 Гц), 6,99-7,50 (9 Н, м), 8,02-8,22 (2 Н, м).

#### ПРИГОТУВАННЯ 166

Трет-бутиловий естер 3-[2-(4-фторфенокси)-піридин-3-іл]-3-оксо-2-(4-трифторметоксибензил)пропіонової кислоти

МС (м/е) 506 ( $M^{+1}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (9 Н, с), 3,32-3,46 (2 Н, м), 4,82 (1 Н, Т, J = 7 Гц), 7,03-7,28 (9 Н, м), 8,09 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8,24 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 167

Трет-бутиловий естер 2-(3,5-дифторбензил)-342-(4-фторфенокси)-піридин-3-іл-1-3-оксопропіонової кислоти

МС (м/е) 458( $M^{+1}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,25 (9 Н, с), 3,28 (2 Н, АВХ,  $J_{\text{AB}}=14\text{Гц}$ ,  $J_{\text{AX}}=7\text{Гц}$ ,  $J_{\text{BX}}=8\text{Гц}$ ), 4,79 (1 Н, дд, J = 7,8 Гц), 6,55-7,18 (8 Н, м), 8,09 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8,23 (1 Н, дд, J = 2, 4 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 168

Трет-бутиловий естер 3-[2-(4-фторфенокси)-піридин-3-іл-1-3-оксо-2-(2,4,6-трифторбензил)пропіонової кислоти

МС (м/е) 476( $M^{+1}$ );  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,22 (9 Н, с), 3,22-3,35 (2 Н, м), 4,82 (1 Н, J = 8 Гц), 6,56 (2 Н, Т, J = 8 Гц), 7,02-7,12 (5 Н, м), 8,11 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8,22 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 169

4-(1-Пдрокси-1-метилетил)бензолпропанова кислота

Суміш 12,61г (224,7ммоль) КОН, 73мл води і 425мл етанолу об'єднували з 15,00г (68,10ммоль) етилового естеру 3-[4-(1-оксоетил)феніл]пропанової кислоти (одержання дивіться в: Marechal, E.; Quege, J.-P. Bull. Chem. Soc. Fr., 1971, 2227), і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш концентрували і залишок розчиняли в 100мл води, суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$ , концентрованим водним розчином хлорводневої кислоти. Осад фільтрували і перекристалізували з суміші метанол-вода, одержуючи 10,11г (вихід 77%) 3-[4-(1-оксоетил)феніл]пропанової кислоти, у вигляді білої твердої речовини, Тпл.  $118-119^\circ\text{C}$ . Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$ : С, 68,52; Н, 6,06. Знайдено: С, 68,74; Н, 6,29.

Розчин 5,000г (26,01ммоль) вказаної вище кислоти в 500мл тетрагідрофурану охолоджували до  $-17^\circ\text{C}$  і по краплям додавали 21,67мл (65,03ммоль) 3М розчину метилмагніййодиду в ефірі. Додаткові порції реактиву Грин'яру додавали трьома порціями, 5, 5 і 10мл, відповідно, протягом декількох годин, проходження реакції контролювали за допомогою ЯМР. Суміш охолоджували до  $-30^\circ\text{C}$ , гасили додаванням 200мл насиченого водного розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і нагрівали до кімнатної температури. Водний шар підкислювали до рН 1 водним 1N розчином хлорводневої кислоти і органічний шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (2x200мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (3x500мл), сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли під вакуумом, одержуючи 5,62г жовтої твердої речовини. Одержану речовину перекристалізували з суміші гексан- $\text{EtOAc}$ , одержуючи 2,20г (вихід 40%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді біло-жовтої твердої речовини, Тпл.  $92-94^\circ\text{C}$ .  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  1,36 (6 Н, с), 2,47 (2 Н, Т, J = 7 Гц), 2,74 (2 Н, Т, J = 7 Гц), 4,90 (1 Н, с), 7,21 (4 Н, АВ кuartет, J = 7 Гц), 12,09 (1 Н, с).

ПРИГОТУВАННЯ 170

N-Метокси-N-метил-4-фторбензолпропанамід

Суспензію 10,00г (59,46ммоль) 3-(4-фторфеніл)пропіонової кислоти, 12,54г (65,41ммоль) гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду, 6,381г (65,41ммоль) гідрохлориду N,O-диметилгідроксиламіну в 300мл of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і обробляли 18,23мл (13,23грам, 130,8ммоль) триетиламіну. Суміш перемішували протягом 16 годин з повільним нагріванням до кімнатної температури. Суміш концентрували і залишок розділяли між 300мл  $\text{EtOAc}$  і 200мл водного 1N розчину хлорводневої кислоти. Відділений органічний екстракт промивали водним 1N розчином хлорводневої кислоти (1x100мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (2x200мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1x100мл), сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли під вакуумом, одержуючи 9,56г (вихід 76%) вказаної в заголовку сполуки, що мала вигляд масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,70 (2 Н, Т, J = 8 Гц), 2,91 (2 Н, Т, J = 8 Гц), 3,15 (3 Н, с), 3,59 (3 Н, с), 6,92-6,97 (2 Н, м), 7,15-7,19 (2 Н, м); АРСІМС(м/е)212( $M^{+1}$ ).

Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 171-180 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 170 замінюючи 3-(4-фторфеніл)пропіонову кислоту відповідною карбоною кислотою. Карбонова кислота, що використовувалась в ПРИГОТУВАННІ 174 була сполукою ПРИГОТУВАННЯ 163, у всіх інших випадках карбонові кислоти одержувались з комерційних джерел. Масспектри вимірювали за допомогою методу АРСІ.

ПРИГОТУВАННЯ 171

N-Метокси-N-метил-3-Фенілпропіонамід

Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ : С, 68,37; Н, 7,82; N, 7,25. Знайдено: С, 68,65; Н, 8,11; N, 7,18.

ПРИГОТУВАННЯ 172

N-Метокси-2,N-диметил-3-Фенілпропіонамід

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,16 (3 Н, д, J = 7 Гц), 2,83-3,28 (2 Н, АВХ,  $J_{\text{AB}}=13\text{Гц}$ ,  $J_{\text{M}}=7\text{Гц}$ ,  $J_{\text{BX}}=8\text{Гц}$ ), 3,08-3,18 (1 Н, м), 3,14 (3 Н, с), 3,48 (3 Н, с), 7,15-7,32 (5 Н, м); МС (м/е) 208 ( $M^{+1}$ ).

ПРИГОТУВАННЯ 173

N-Метокси-N-метил-3-Фенілбутирамід

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,31 (3 Н, д, J = 7 Гц), 2,59-2,78 (2 Н, м), 3,14 (3 Н, с), 3,32-3,44 (1 Н, м), 3,58 (3 Н, с), 7,14-7,32 (5 Н, м); МС (м/е) 208 ( $M^{+1}$ ).

ПРИГОТУВАННЯ 174

3-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)феніл]-N-метокси-N-метилпропіонамід

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  1,56 (6 Н, с), 1,71 (1 Н, с), 2,72 (2 Н, Т, J = 8 Гц), 2,93 (2 Н, Т, J = 8 Гц), 3,17

(3 Н, с), 3,60 (3 Н, с), 7,30 (4 Н, АВ квартет, J = 8 Гц); МС (м/е) 234 (M<sup>+</sup>+1-18 (H<sub>2</sub>O)).

ПРИГОТУВАННЯ 175

N-Метокси-N-метил-2-фенілацетамід

5 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,18 (3 Н, с), 3,54 (3 Н, с), 3,78 (2 Н, с), 7,20-7,34 (5 Н, М); МС (м/е) 180 (M<sup>+</sup>-1).

ПРИГОТУВАННЯ 176

N-Метокси-N-метил-2-феноксиацетамід

5 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,22 (3 Н, с), 3,74 (3 Н, с), 4,79 (2 Н, с), 6,92-6,97 (3 Н, м), 7,24-7,29 (2 Н, м); МС (м/е) 196 (M<sup>+</sup>+1).

10 ПРИГОТУВАННЯ 177

N-Метокси-N-метил-3-фенілакриламід

Тпл. 40-42°C; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,30 (3 Н, с), 3,76 (3 Н, с), 7,02 (1 Н, д, J = 16 Гц), 7,34-7,39 (3 Н, м), 7,55-7,57 (2 Н, М), 7,72 (1 Н, д, J = 16 Гц); МС (м/е) 192 (M<sup>+</sup>+1).

15 ПРИГОТУВАННЯ 178

Метоксиметиламід бензофуран-3-карбонової кислоти

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,41 (3 Н, с), 3,82 (3 Н, с), 7,24-7,43 (2 Н, м), 7,50 (1 Н, с), 7,59 (1 Н, дд, J = 1, 8 Гц), 7,66 (1 Н, дд, J = 1, 8 Гц); МС (м/е) 206 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 179

20 Метоксиметиламід 1Н-індол-3-карбонової кислоти

Тпл. 136-137°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: С, 64,69; Н, 5,94; N, 13,72. Знайдено: С, 64,97; Н, 5,81; N, 13,65.

ПРИГОТУВАННЯ 180

2-(2-Хлорфенокси)-N-метокси-N-метилацетамід

25 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,21 (3 Н, с), 3,74 (3 Н, с), 4,88 (2 Н, с), 6,89-6,93 (2 Н, м), 7,15-7,19 (1 Н, м), 7,34-7,36 (1 Н, м).

ПРИГОТУВАННЯ 181

1-[2-Фтор-3-піридиніл]-3-(4-Фторфеніл)-1-пропанон

30 Розчин 5,90мл (4,56грам, 45,0ммоль) діізопропіламіну в 20мл тетрагідрофурану охолоджували до -78°C і по краплям додавали 18,0мл (45,0ммоль) 2,5М розчину н-бутиллітію в гексані. Коли додавання завершували суміш перемішували протягом 0,5 годин при температурі -78°C і по краплям додавали 3,88мл (4,37грам, 45,0ммоль) свіжеперегнаного 2-фторпіридину. Після повного завершення додавання, одержану жовту суспензію перемішували на протязі 0,5 годин при температурі -78°C. До суспензії по краплям додавали розчин 9,51г (45,0ммоль) сполуки ПРИГОТУВАННЯ 62 в 200мл тетрагідрофурану. Суміш перемішували протягом 16 годин повільно нагріваючи її до кімнатної температури, використовуючи баню, що містила лід/ацетон. Суміш гасили додаванням 50мл водного 1N розчину хлорводневої кислоти, і тетрагідрофуран видаляли парціальним випаровуванням. Залишок розділяли між EtOAc (300мл) і водним 1N розчином хлорводневої кислоти (100мл). Відділений органічний шар промивали водним 1N розчином хлорводневої кислоти (100мл), насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (100мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли під вакуумом, одержуючи 12,6г жовтого масла. Одержане масло очищали за допомогою флеш-хроматографії використовуючи в якості елюенту суміш 25% EtOAc-гексан, одержуючи 7,11г жовтого масла, що отверділо при стоянні. Розтираючи його з гексан одержували 6,87г (вихід 62%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді світло-жовтої твердої речовини, Тпл. 73-74°C. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,02 (2 Н, Т, J = 7 Гц), 3,29-3,36 (2 Н, м), 6,91-6,99 (2 Н, м), 7,17-7,33 (3 Н, м), 8,29-8,38 (2 Н, м); АРС!МС(м/е)248(M<sup>+</sup>+1).

45 Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 182-190 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 191 замінюючи N-метокси-N-метиламід або похідне естеру відповідною сполукою ПРИГОТУВАННЯ 170. У випадку ПРИГОТУВАНЬ 185 і 191 додавали один еквівалент свіжеприготовленого 2-фтор-3-літійпіридину. Продукти очищали в основному за допомогою розтирання і/або флеш-хроматографії. Масспектри вимірювали за допомогою методу АРСІ.

ПРИГОТУВАННЯ 182

1-(2-Фторпіридин-3-іл)-3-фенілпропан-1-он

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,05 (2 Н, Т, J = 7 Гц), 3,32-3,64 (2 Н, м), 7,17-7,33 (6 Н, м), 8,29-8,38 (2 Н, м).

55 ПРИГОТУВАННЯ 183

1-(2-Фторпіридин-3-іл)-2-метил-3-фенілпропан-1-он

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,18 (3 Н, д, J = 7 Гц), 2,88 (2 Н, АВХ, J<sub>АВ</sub> = 14 Гц, J<sub>М</sub> = 6 Гц, J<sub>ВХ</sub> = 8 Гц), 3,63-3,72 (1 Н, м), 7,14-7,29 (6 Н, м), 8,14-8,19 (1 Н, м), 8,33-8,35 (1 Н, м); МС (м/е) 244

ПРИГОТУВАННЯ 184

60 1-(2-Фторпіридин-3-іл)-3-фенілбутан-1-он

Тпл. 51-53°C; Елементний аналіз було розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>FNO: С, 74,06; Н, 6,00; N, 5,76. Знайдено: С, 73,82; Н, 5,83; N, 5,90.

ПРИГОТУВАННЯ 185

1-(2-Фторпіридин-3-іл)-3-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]пропан-1-он

65 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 1,56 (6 Н, с), 3,03 (2 Н, Т, J = 7 Гц), 3,31-3,36 (2 Н, м), 7,20-7,25 (2 Н, м),

- 7,30-7,34 (1 Н, М), 7,40-7,42 (2 Н, М), 8,30-8,38 (2 Н, м); МС (м/е) 270 (M<sup>+</sup>+1-18 (H<sub>2</sub>O)).  
ПРИГОТУВАННЯ 186  
1-(2-Фторпіридин-3-іл)-2-фенілетанон  
5 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 4,31 (2 Н, с), 7,19-7,34 (6 Н, м), 8,27-8,37 (2 Н, м); МС (м/е) 216 (M<sup>+</sup>+1).  
ПРИГОТУВАННЯ 187  
1-(2-Фторпіридин-3-іл)-2-феноксietанон  
Тпл. 82-83°C; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,21 (2 Н, д, J = 3 Гц), 6,91-7,01 (3 Н, м), 7,27-7,31 (2 Н, м),  
10 7,37-7,40 (1 Н, м), 8,41-8,45 (2 Н, м); МС (м/е) 232 (M<sup>+</sup>+1).  
ПРИГОТУВАННЯ 188  
2-(2-Хлорфенокси)1-(2-Фторпіридин-3-іл)етанон  
Тпл. 84-86°C; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 5,34 (2 Н, д, J = 3 Гц), 6,85-7,45 (5 Н, м), 8,42-8,50 (2 Н, м); МС (М/е) 266,  
15 268 (M<sup>+</sup>+1).  
ПРИГОТУВАННЯ 189  
1-(2-Фторпіридин-3-іл)-3-фенілпропенон  
Тпл. 83-84°C; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,34-7,37 (1 Н, м), 7,41-7,47 (4 Н, м), 7,62-7,65 (2 Н, м), 7,90 (1 Н, д,  
J = 15 Гц), 8,29-8,31 (1 Н, м), 8,38-8,41 (1 Н, м).  
ПРИГОТУВАННЯ 190  
20 Бензофуран-3-іл-(2-фторпіридин-3-іл)метанон  
Тпл. 110-111°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>8</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: С, 69,71; Н, 3,34; N, 5,81. Знайдено: С,  
69,64; Н, 3,36; N, 6,12.  
ПРИГОТУВАННЯ 191  
(2-Фторпіридин-3-іл)-(1Н-індол-3-іл)метанон  
25 Тпл. 195-198°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: С, 70,00; Н, 3,78; N, 11,66. Знайдено:  
С, 69,69; Н, 3,60; N, 11,59.  
ПРИГОТУВАННЯ 192  
1-(2-Фторпіридин-3-іл)етанон <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,67 (3 Н, д, J = 0,5 Гц), 7,30-7,33 (1 Н, м), 8,30-8,38 (2 Н, м).  
ПРИГОТУВАННЯ 193  
30 1-(2-Фторпіридин-3-іл)-2-(метилфеніламіно)етанон  
<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,10 (3Н, с), 4,72 (2 Н, д, J = 3 Гц), 6,63-6,74 (3 Н, м), 7,18-7,24 (2 Н, м),  
7,32-7,36 (1 Н, м), 8,30-8,42 (2 Н, м); МС (М/е) 245 (M<sup>+</sup>+1).  
ПРИГОТУВАННЯ 194  
35 1-[2-(4-Фторфенокси)-3-піридиніл]етанон  
<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,75 (3 Н, с), 7,07-7,12 (5 Н, м), 8,20 (1 Н, дд, J = 2, 7 Гц), 8,24 (1 Н, дд, J=2, 5Гц).  
ПРИГОТУВАННЯ 195  
1-[2-(3-Піридинілокси)-3-піридиніл]етанон  
<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,76 (3 Н, с), 7,13-7,15 (1 Н, м), 7,39 (1 Н, дд, J = 5, 9 Гц), 7,53-7,56 (1 Н, м),  
40 8,22-8,24 (2 Н, м), 8,50-8,53 (2 Н, м).  
ПРИГОТУВАННЯ 196  
2-Фтор-а-Феніл-3-піридинметанол  
<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,61 (1 Н, шс), 6,03 (1 Н, с), 7,14-7,38 (6 Н, м), 7,97-8,08 (2 Н, м).  
ПРИГОТУВАННЯ 197  
45 (2-Фтор-3-піридиніл)фенілметанон  
<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,32-7,38 (1 Н, м), 7,47-7,50 (2 Н, м), 7,61-7,67 (1 Н, м), 7,78-7,82 (2 Н, м),  
7,98-8,07 (1 Н, м), 8,38-8,42 (1 Н, м).  
ПРИГОТУВАННЯ 198  
50 4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензонітрил  
До перемішуємої суспензії безводного хлориду церію (III) (3,89, 16ммоль) в 20мл сухого тетрагідрофурану  
при температурі 0°C повільно по краплям додавали 3,0М розчин метилмагнійхлориду в тетрагідрофурани (10мл,  
31ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин і потім повільно по краплям додавали розчин  
метилового естеру 4-ціанобензойної кислоти (2,0г, 12,4ммоль) в 20мл сухого тетрагідрофурану. Суміш  
перемішували ще протягом 30 хвилин при температурі 0°C і тоді гасили 2,0М розчином оцтової кислоти (≈10мл),  
55 яку додавали повільно по краплям. Суміш виливали в 200мл води і екстрагували етилацетат (2x200мл).  
Органічні екстракти об'єднували, промивали розчином бікарбонату натрію (1x40мл), водою (2x40мл), насиченим  
водним розчином хлориду натрію (1x40мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували під вакуумом  
одержуючи масло. Масло поглинали силікагелем (10г) і промивали сумішшю етилацетат/гексан (1:2, 1500мл).  
Концентруванням під вакуумом промивного розчину одержували 1,75г (88%)  
60 4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензонітрилу, у вигляді чистого масла. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 7,60 (м, 4Н), 1,58 (м,  
6Н); ГС-МС (м/е, %): 161 (M<sup>+</sup>, 2), 146 (100).  
ПРИГОТУВАННЯ 199  
2-Фтор-5-гідроксибензонітрил  
65 До розчину 2-фтор-5-метоксибензонітрилу (4,0грам, 26,5ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100мл) при температурі 0°C по  
краплям додавали 1,0М розчин ВВr<sub>3</sub> (29мл, 29ммоль), суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували

на протязі ночі. Суміш виливали в 300мл льодяної води і перемішували на протязі 10 хвилин. Одержану суміш виливали в 100мл метиленхлориду і шари розділяли. Суміш промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину (2,8г). МВ 137,12; МС (м/е)137(М<sup>+</sup>).

Сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 200 одержували відповідно до методики описаній в ПРИГОТУВАННІ 199 замінюючи 2-фтор-5-метоксибензонітрил відповідним етером. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИГОТУВАННЯ 200

3-Гідрокси-N,N-диметилбензамід МВ 165,21; МС (м/е, %) 165 (М<sup>+</sup>, 3O), 121 (100).

#### ПРИГОТУВАННЯ 201

2-Фтор-5-метоксибензонітрил

Розчин 2-хлор-1-фтор-4-метоксибеизолу (10,4грам, 65,0ммоль), CuCN (6,4грам, 71,0ммоль) і N-метилпіролідінону (100мл) кип'ятили із зворотнім холодильником 18 годин. Додатково додавали 2,3г CuCN і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником 40 годин. Суміш виливали в 300мл льодяної води і перемішували на протязі 10 хвилин. Одержану суміш виливали в 100мл метиленхлориду, і шари розділяли. Суміш промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину (2,8г). МВ 137,12; МС (м/е) 137 (М<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 202

1,4-Діокса-спіро[4,5]декан-8-карбонітрил

До розчину 1,4-Діокса-спіро[4,5]декан-8-ону (2,0грам, 12,8ммоль) і тозилметилізоціанату (5,0грам, 25,6ммоль) в диметилформаміді (25мл) при температурі 0°C додавали 1,0 М розчин t-BuOK в t-бутанолі (25,6мл) і суміш перемішували при 0°C протягом 1 години і при кімнатній температурі на протязі ночі. Суміш розводили водою і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи тверду речовину, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш 30% етилацетат/гексан, одержуючи тверду речовину (1,45г). МВ 167,209; МС (м/е) 168 (М<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 203

C-(4,5-дихлортіоФен-2-іл)метиламін

До перемішуємої суспензії 2-(4,5-дихлортіофен-2-ілметил)ізоіндол-1,3-діону (0,77 грам, 2,47ммоль) в метанолі (30мл) і тетрагідрофурані (10мл) при кімнатній температурі додавали гідрзингідрат (0,395грам, 12,3ммоль) і перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Утворювався осад і суміш концентрували до 15мл і потім фільтрували. Фільтрат виливали в 100мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 5% метанол/метиленхлорид, одержуючи масло (0,341г). МВ 182,08; МС

#### ПРИГОТУВАННЯ 204

2-(4,5-Дихлортіофен-2-ілметил)ізоіндол-1,3-діон

До перемішуємого розчину (4,5-дихлортіофен-2-іл)метанолу (0,660грам, 3,60ммоль), фталіміду (0,636грам, 4,32ммоль) і трифенілфосфіну (1,1грам, 4,32ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) при кімнатній температурі додавали діетилазодикарбоксилат (0,395грам, 12,3ммоль) і одержану суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Суміш виливали в 100мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, з якого при використанні суміші діетиловий ефір/гексан викристалізувався трифенілфосфін. Маточний розчин концентрували одержуючи тверду речовину, яку очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 30% етилацетат/гексан, одержуючи жовту тверду речовину. Її розтирали з гексаном одержуючи білу тверду речовину (0,772г). МВ 312,18; МС (м/е) 313 (М<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 205

(4,5-Дихлортіофен-2-іл)метанол

Розчин 4,5-дихлортіофен-2-карбонової кислоти (0,500грам, 2,53ммоль) і тієнілхлориду (1,0мл) в метиленхлориді (10мл) кип'ятили із зворотнім холодильником 3 години. Суміш концентрували відганяючи розчинник і залишок розводили 15мл діоксану і додавали боргідрид натрію (0,143грам, 3,8ммоль) і одержану суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 3 годин. Суміш охолоджували до 0°C і по краплям додавали 3 мл води. Суміш виливали в 100мл води. Одержану суміш екстрагували діетиловим ефіром, промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 30% етилацетат/гексан, одержуючи масло (0,671г). МВ 183,06; МС (м/е)184(М<sup>+</sup>+1).

#### ПРИГОТУВАННЯ 206

4,5-Дихлортіофен-2-карбонової кислоти

Крізь розчин гідроксиду натрію (19,2грам, 48,0ммоль) у воді (30мл) і льоді (120г) при температурі -10°C барботували 14,4г Cl<sub>2</sub>. Розчин нагрівали до 50°C і по краплям додавали 1-(4,5-дихлортіофен-2-іл)етанол (8,50грам, 40,0ммоль) в діоксані (40мл) і після цього температуру підіймали до 80-90°C. Цю температуру підтримували на протязі 30 хвилин. Суміш виливали в 500мл води. Одержану суміш екстрагували діетиловим ефіром і обробляли одним розчином NaHSO<sub>3</sub> і потім підкислювали до рН 1 концентрованою хлорводневою

кислотою. Одержаний залишок фільтрували і сушили одержуючи білу тверду речовину (5,7г). МВ 197,04; <sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 7,731 (1 Н, с).

ПРИГОТУВАННЯ 207

1 -(4,5-Дихлортіофен-2-іл)етанон

До розчину 1-тіофен-2-ілетанону (5,0грам, 40,0ммоль) в хлороформі (50мл) при температурі 20°C порціями додавали хлорид алюмінію (15,9грам, 119,0ммоль). Суміш перемішували при 20°C протягом 10 хвилин і по краплям додавали 1М розчин Cl<sub>2</sub> в тетрахлориді вуглецю (120мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин, розводили метиленхлоридом (300мл), промивали 1N розчином гідроксиду натрію і водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували одержуючи тверду речовину (8,5г). МВ 195,07; МС (м/е) 196 (M<sup>+1</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 208

2-Бромметил-3,5-дихлортіофен

Розчин 3,5-дихлор-2-метилтіофен (1,3грам, 7,8ммоль), NBS (1,4грам, 7,8ммоль) і пероксид бензоїлу (0,065г) в тетрахлориді вуглецю (40мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 18 годин. Суміш охолоджували до 0°C, розводили 40мл гексану і фільтрували. Фільтрат концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту гексан, одержуючи масло (1,06г). МВ 245,95; МС (м/е) 246 (M<sup>+1</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 209

3,5-Дихлор-2-метилтіофен

До розчину 2-метилтіофену (7,0грам, 70,0ммоль) в метиленхлориді (50мл) при кімнатній температурі по краплям додавали SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі, розводили гексаном (300мл), промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою вакуумної перегонки, одержуючи масло. Яке за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту гексан, одержуючи масло (1,32г). МВ 167,06; МС (м/е) 166 (MM).

ПРИГОТУВАННЯ 210

2-(3-Карбамотфенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинова кислота

Розчин етилового естеру 2-(3-карбамоїлфенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинової кислоти (4,31грам, 16,08ммоль) в етанолі (100мл) і 1 N розчин гідроксиду натрію (40,21мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин. Суміш концентрували до 1/3 об'єму, розводили 300мл води, підкислювали до pH 3 1N розчином хлорводневої кислоти і фільтрат білу тверду речовину ізолювали, і потім перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан (3,8г). Тпл. 220-224°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С, 60,45; Н, 3,91; N, 10,85. Знайдено: С, 61,70; Н, 3,61; N, 10,69.

ПРИГОТУВАННЯ 211

3-Метокси-N,N-диметилбензамц

Крізь розчин 3-метоксибензоїлхлорид (5,0г) в метиленхлориді (50мл) при температурі 0°C барботували диметиламін протягом 5 хвилин. Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, розводили 300мл метиленхлориду, промивали вод, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло (4,8г). МВ 179,24; МС (м/е)179(M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 212

Етиловий естер 2-[3-(2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил)фенікси]нікотинової кислоти

До розчину етилового естеру 2-(формілфенокси)нікотинової кислоти (2,0грам, 7,4ммоль), 0,5М розчину триметил(трифторметил)силану (18мл) в тетрагідрофурані (20мл) при температурі 0°C додавали тетрабутиламонійфторид (0,050г). Суміш перемішували при 0°C на протязі 1 години. До суміші додавали 1,0N розчин хлорводневої кислоти (10мл) і перемішували на протязі 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш виливали в 200мл води і екстрагували діетиловим ефіром, Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, водою, сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 60% етилацетат/гексан, одержуючи масло (1,97г). МВ 341,31; МС (м/е) 341 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 213

2-Фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензонітрил

До перемішуємо! суспензії SeCl<sub>3</sub> (4,7грам, 19,0ммоль) в тетрагідрофурані (30мл) при температурі 0°C по краплям додавали 3,0М розчин метилмагнійхлориду (6,0мл, 19,0ммоль). Суміш перемішували при 0°C на протязі 45 хвилин і по краплям додавали 4-ацетил-2-фторбензонітрил (2,5грам, 15,0ммоль) в тетрагідрофурані (20мл). Суміш перемішували при 0°C протягом 1 години і гасили 5мл 2N оцтовою кислотою, яку додавали по краплям. Суміш виливали в 200мл води, підкислювали до pH 2 2N розчином оцтової кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 50% етилацетат/гексан, одержуючи масло (1,95г). МВ 179,21; МС (м/е) 179 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 214

4-Ацетил-2-фторбензонітрил

Суміш 4-бром-2-фторбензонітрилу (5,0грам, 20,0ммоль), бутилвінілового етеру (12,5грам, 124,0ммоль), триетиламіну (4,0грам, 40,0ммоль), dppp (0,453грам, 1,1ммоль), ацетат талію (5,8грам, 22,0ммоль) і Pd(OAc)<sub>2</sub>

(0,224грам, 1,0ммоль) в диметилформаміді (50мл) в атмосфері N<sub>2</sub> і нагрівали при температурі 90°C протягом 3 годин. Додавали додаткову порцію dpp 0,453г і 0,244г Pd(OAc)<sub>2</sub> і нагрівали при температурі 90°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 25мл 2N хлорводневої кислоти і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 годин. Суміш виливали в 300мл вод і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 30% етилацетат/гексан, одержуючи масло (2,5г). <sup>1</sup>НЯМР (CDCl<sub>3</sub>): δ 2,63 (с, 3H), 7,73 (м, 2H), 7,81 (м, 1H).

#### ПРИГОТУВАННЯ 215

4-Оксоциклогексанкарбонітрил

Розчин 1,4-діокса-спіро[4,5]декан-8-карбонітрилу (2,0грам, 12,8ммоль) і 2N розчину хлорводневої кислоти (21,0грам, 42,0ммоль) в тетрагідрофурані (30мл) при кімнатній температурі перемішували на протязі ночі. Суміш розводили етилацетатом, промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 10% етилацетат/гексан, одержуючи масло (0,800г). МВ 123,15.

#### ПРИГОТУВАННЯ 216

2-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)циклогекс-1-енілметил]ізоіндол-1,3-діон

До перемішуємого розчину 2-(4-гідроксиметилциклогекс-3-еніл)пропан-2-олу (5,765грам, 34,270ммоль), фталіміду (6,50грам, 44,208ммоль) і трифенілфосфину (11,60грам, 44,208ммоль) в тетрагідрофурані (200мл) при кімнатній температурі по краплям додавали DIAD (9,010грам, 44,552ммоль) і суміш персикового кольору перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Суміш гасили 150мл води і екстрагували 2x100мл етилацетатом. Одержаний розчин концентрували одержуючи жовтий залишок. Цей залишок переносили в діетиловий ефір, розводили гексаном, охолоджували і фільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 50% етилацетат/гексан, одержуючи жовту гумоподібну речовину (5,73г). МВ 299,373; МС (м/е) 279 (M<sup>+</sup>-18),

#### ПРИГОТУВАННЯ 217

Етиловий естер 2-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)нікотинової кислоти

Розчин етилового естеру 2-хлорнікотинової кислоти (5,00грам, 27,0ммоль), карбонат цезію (2,96грам, 67,5ммоль) і бензо[1,3]діоксол-5-іл (4,19грам, 29,7ммоль) в диметилформаміді (80мл) нагрівали при температурі 65°C на протязі 10 годин. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину (7,0г). МВ 287,275.

#### ПРИГОТУВАННЯ 218

2-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)циклогекс-1-енілметил]ізоіндол-1,3-діон

До перемішуємого розчину 2-(4-гідроксиметилциклогекс-3-еніл)пропан-2-олу (5,765грам, 34,270ммоль), фталіміду (6,50грам, 44,208ммоль) і трифенілфосфину (11,60грам, 44,208ммоль) в тетрагідрофурані (200мл) при кімнатній температурі по краплям додавали DIAD (9,010грам, 44,552ммоль) і суміш персикового кольору перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Суміш гасили 150мл води і екстрагували 2x100мл етилацетатом. Одержаний розчин концентрували одержуючи жовтий залишок. Цей залишок переносили в діетиловий ефір, розводили гексаном, охолоджували і фільтрували. Неочищений продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 50% етилацетат/гексан, одержуючи жовту гумоподібну речовину (5,73г). МВ 299,373; МС (м/е) 279 (M<sup>+</sup>-18).

#### ПРИГОТУВАННЯ 219

2-(4-Амінометилциклогекс-3-еніл)пропан-2-ол

Розчин 0,3М метанольного гідрозин гідрату одержаного додаванням гідрозин гідрату (1,96г) до 204мл метанолу, додавали до 2-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогекс-1-енілметил]ізоіндол-1,3-діону (5,73г, 19,140ммоль) і перемішували на протязі ночі при кімнатній температурі. Потім до одержаної суміші додавали 5% розчин хлорводневої кислоти і залишок, що утворювався протягом наступних двох годин фільтрували крізь целіт і промивали водою. Фільтрат виливали у воду і екстрагували діетиловим ефіром. Водний шар підлюговували до рН=9 розчином гідроксиду натрію і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке отверділо при стоянні (0,188г). Тпл. 95-97°C; МВ 169,269.

Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 220-228 було синтезовано за методики аналогічної описаній в ПРИГОТУВАННЯ 23 замінюючи вказаний там фенол.

#### ПРИГОТУВАННЯ 220

Етиловий естер 2-(3-оксоіндан-5-ілокси)нікотинової кислоти

При одержанні використовувався 6-гідроксиіндан-1-он (Phialas et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,4, 1984, 687-695). МС (м/е): 297 (M<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 221

Етиловий естер 2-(2-метилбензотіазол-5-ілокси)нікотинової кислоти

При одержанні використовувався 2-метил-5-бензотіазол. МС (м/е): 314 (M<sup>+</sup>).

#### ПРИГОТУВАННЯ 222

Етиловий естер 2-(2-метилбензотіазол-6-ілокси)нікотинової кислоти При одержанні використовувався

2-метил-6-бензотіазол. (Tardieu et. al. Helv. Chim. Acta, 75, 4, 1992, 1185-1197). МС (м/е): 314 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 223

Етиловий естер 2-бензотіазол-6-ілокси)нікотинової кислоти

При одержанні використовуввся бензотіазол-6-ол. (Ei'tsov et. al. J. Gen. Chem. USSR 51, 1981, 1822-1831).

МС (м/е): 301 (M<sup>+1</sup>, 100).

ПРИГОТУВАННЯ 224

Етиловий естер 2-бензоксазол-6-ілокси)нікотинової кислоти

При одержанні використовуввся бензоксазол-6-ол. (Cole et al. Aust. J. Chem. 39, 2, 1986, 295-301). МС

(м/е): 284 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 225

Етиловий естер 2-(3-ацетил-4-хлорфенокс)нікотинової кислоти

При одержанні використовуввся 3-ацетил-4-хлорфенол. МС (м/е): 319 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 226

При одержанні використовуввся 1-(3-хлор-5-гідроксифеніл)етанон. МС (м/е): 319 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 227

Етиловий естер 2-(3-Метилбензо-(d)ізоксазол-5-ілокси)нікотинової кислоти

При одержанні використовуввся 5-гідрокси-3-метилбензо-(d)ізоксазол. МС (м/е): 299

ПРИГОТУВАННЯ 228

Етиловий естер 2-(3-метилбензо-(d)ізоксазол-7-ілокси)нікотинової кислоти

При одержанні використовуввся 7-гідрокси-3-метилбензо-(d)ізоксазол. МС (м/е): 298 (M<sup>+</sup>)

ПРИГОТУВАННЯ 229

Етиловий естер 2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)нікотинової кислоти

При одержанні використовуввся 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ол (Biosci. Biotech. Biochem., 56(4), 1992, 630-635). МС: м/е 302 (M<sup>+1</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 230

3-Ацетил-4-хлорфенол

Суміш 3-ацетил-4-хлоранізолу (6,3г, 0,03моль), (Atkinson et. al. J. Med. Chem. 26, 10, 1983, 1353-1360) і гідрохлорид піридину (19,4г, 0,17моль) нагрівали при температурі 220°C на протязі 2 годин. Суміш виливали у воду (200 мл) і екстрагували етилацетатом (2x200мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали водою (40мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (40мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло. Хроматографією на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш етилацетат/гексан (1:1), одержували 5,1г масла. МС (м/е): 172/170 (M<sup>+</sup>, 100).

ПРИГОТУВАННЯ 231

7-Гідрокси-3-метилбенз(d)ізоксазол

Суміш 7-метокси-3-метилбенз(d)ізоксазолу (2,9г, 0,017ммоль) (Borsche et al. Justus Liebigs Ann. Chem. 570, 1950, 155, 163) в льодяній оцтовій кислоті (15мл) і 48% розчині бромводневої кислоти (15мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 6 годин. Суміш концентрували, одержуючи 4,0г твердої речовини. МС (м/е): 227/229 (M<sup>+</sup>+НВг), 149 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 232

1-(3-Хлор-5-гідроксифеніл)етанон

Суміш 1-(3-хлор-5-метоксифеніл)етанону (14,3г, 0,08моль) і гідрохлорид піридину (44,8г, 0,39моль) нагрівали при температурі 220°C на протязі 2 годин. Суміш виливали у воду (200мл) і екстрагували етилацетатом (2x200мл), Органічні екстракти об'єднували, промивали водою (40мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (40мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло. Хроматографією на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш етилацетат/гексан (1:1), одержували 6,6 г твердою речовини. МС (м/е): 170/172 (M<sup>г</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 233

1-(3-Хлор-5-метоксифеніл)етанон

Суміш 3-хлор-5-метоксифенілового естеру трифторметансульфонової кислоти (26,5г, 0,091моль), бутилвінілетер (59мл, 0,46моль), 1,3-біс(дифенілфосфінопропан) (1,1г, 0,003моль), ацетат паладію (0,51г, 0,002моль) і триетиламін (28мл, 0,20моль) в диметилформаміді (90мл) нагрівали при температурі 80°C на протязі 4 годин. Суміш виливали у воду (400мл) і екстрагували діетиловим ефіром (2x400мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали 1N розчином хлорводневої кислоти (80мл), 1N розчином гідроксиду натрію (80мл), водою (80мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (80мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло. Хроматографією на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш етилацетат/гексан (1:9), одержуючи 14,3г твердої речовини. МС (м/е): 184/186 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 234

3-Хлор-5-метоксифеніловий естер трифторметансульфонової кислоти

До перемішуємого розчину 3-хлор-5-метоксифенол (15г, 0,09моль), триетиламін (31мл, 0,23моль) і 4-диметиламінопіридин (1,1г, 0,009моль) в метиленхлориді (200мл) при температурі -78°C по краплям додавали ангідрид трифторметансульфонової кислоти (20мл, 0,118моль). Суміш повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 2 годин, і потім розводили метиленхлоридом (400мл) і промивали водою (100мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло. Хроматографією на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш етилацетат/гексан (1:9), одержуючи 26,6г масла. МС (м/е): 290 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 235

5-Гідрокси-3-метилбензо(d)ізоксазол

Суміш 5-метокси-3-метилбензо(d)ізоксазол (4,9г, 0,03моль) і 48% бромводневої кислоти (20мл) і оцтової кислоти (20мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин. Суміш концентрували, одержуючи 6,2г твердої речовини. МС (м/е): 149 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 236

5-Метокси-3-метилбензо(d)ізоксазол

Суміш 1-(2-гідрокси-5-метоксифеніл)етанон-О-ацетил оксим (15,3г, 0,069моль) в піридині (50мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 4 годин. Суміш виливали у воду (800мл), підкислювали концентрованою хлорводневої кислоти до рН 1, і потім екстрагували етилацетатом (2x800мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали 1N розчином хлорводневої кислоти (100мл), 1N розчином гідроксиду натрію (100мл), водою (100мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло. Хроматографією на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш етилацетат/гексан (1:2), одержуючи 5,9г твердої речовини. МС (м/е): 163 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 237

1-(2-Гідрокси-5-метоксифеніл)етанон-О-ацетил оксим

Суміш 1-(2-гідрокси-5-метоксифеніл)етанон оксим (13,7г, 0,076моль) і ангідрид оцтової кислоти (50мл) нагрівали при температурі 50°C на протязі 10 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C, фільтрували і фільтрант промивали водою (50мл), сушили одержуючи 15,5г твердої речовини. МС (м/е): 224 (M<sup>+</sup>+1), 164(100).

ПРИГОТУВАННЯ 237

1-(2-Гідрокси-5-метоксифеніл)етанон оксим

Суміш 1-гідрокси-6-метоксиацетофенону (15,0г, 0,09моль), гідроксиду калію (23,6г, 0,36моль) і гідрохлориду гідроксиламіну (9,4г, 0,14моль) у воді (300мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 годин. Суміш виливали на лід і підкислювали 1N розчином хлорводневої кислоти до рН 1. Одержаний залишок фільтрували і сушили, одержуючи 13,7г твердої речовини. МС (м/е): 182 (M<sup>+</sup>+1,100).

Сполуки описані в ПРИГОТУВАННЯХ 238-247 було синтезовано з використанням методи аналогічної до описаної в ПРИГОТУВАННІ 45.

ПРИГОТУВАННЯ 239

2-(3-Оксоіндан-5-ілокси)нікотинова кислота

МС (м/е): 269 (M<sup>+</sup>).

ПРИГОТУВАННЯ 240

2-(2-Метилбензотіазол-5-ілокси)нікотинова кислота

МС (м/е): 287 (M<sup>+</sup>+1,100).

ПРИГОТУВАННЯ 241

2-(2-Метилбензотіазол-6-ілокси)нікотинова кислота

МС(м/е):287(M<sup>+</sup>+1,100).

ПРИГОТУВАННЯ 242

2-(Бензотіазол-6-ілокси)нікотинова кислота

МС(м/е):273(M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 243

2-(бензоксазол-6-ілокси)нікотинова кислота

МС (м/е): 256 (M<sup>+</sup>), 211(100).

ПРИГОТУВАННЯ 244

2-(3-Ацетил-4-хлорфеноксид)нікотинова кислота

МС (м/е): 292/290 (M<sup>+</sup>, 100).

ПРИГОТУВАННЯ 245

2-(3-Ацетил-4-хлорфеноксид)нікотинова кислота

МС (м/е): 292/290 (M<sup>+</sup>, 100).

ПРИГОТУВАННЯ 246

2-(3-Метилбензо[d]зоксазол-5-ілокси)нікотинова кислота

МС(м/е): 270 (M<sup>+</sup>+1,100).

ПРИГОТУВАННЯ 247

2-(3-Метилбензо[d]зоксазол-7-ілокси)нікотинова кислота

МС(м/е):270(M<sup>+</sup>+1,100).

ПРИГОТУВАННЯ 248

2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)нікотинова кислота

МС:м/е274(M<sup>+</sup>+1).

ПРИГОТУВАННЯ 249

(3)-(-)-1-(4-Амінометилфеніл)етанол

До перемішуємого розчину (3)-(-)-4-(1-гідроксиетил)бензонітрилу (2,2г, 0,015моль) в тетрагідрофурані (20мл) при температурі 0°C по краплям додавали 1,0М розчин літійалюмогідриду в тетрагідрофурані (45мл, 0,045моль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 30 хвилин, охолоджували до 0°C і потім гасили метанолом (5мл), який додавали по краплям. Суміш розводили хлороформом (300мл) і промивали водою

(40мл). Одержану суспензію фільтрували крізь целіт і органічний екстракт фільтрату відділяли, сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи 2,0г твердої речовини.  $A_D(CHCl_3)$ -40,3°.

#### ПРИГОТУВАННЯ 250

(S)-(-)-4-(1-Гідроксиетил)бензонітрил

До перемішуємого розчину 4-ацетилбензонітрилу (3,0г, 0,021моль) і 1,0М розчину (R)-2-метил-CBS-оксазаборолідину в толуолі (1,0мл, 0,001моль) в тетрагідрофурани (50мл) при кімнатній температурі по краплям додавали 2,0М розчин бордиметилсульфідного комплексу в тетрагідрофурани (9,0мл, 0,017моль) протягом 30 хвилин. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, охолоджували до 0°C, і потім гасили метанолом (10мл), який додавали по краплям. Половину розчинника відганяли під вакуумом, одержаний розчин розводили діетиловим ефіром (300мл) і промивали буфером, що мав кислотність pH4 (40мл), водою (40мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (40мл), сушили над сульфатом магнію і потім концентрували одержуючи масло. Хроматографією на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш етилацетат/гексан (2:3), одержуючи 2,2г чистого масла.  $A_D(CHCl_3)$ -40,0°.

#### ПРИГОТУВАННЯ 251

(R)-(+)-1-(4-Амінометил Феніл)етанол

Одержували за методикою аналогічною до описаній в ПРИГОТУВАННІ 247 виходячи з (R)-(+)-4-(1-гідроксиетил)бензонітрилу який одержували з 4-ацетобензонітрилу використовуючи 1,0М розчин (3)-2-метил-CBD-оксазаборолідин в толуолі за умов аналогічних до описаних в ПРИГОТУВАННІ 248.

#### ПРИГОТУВАННЯ 252

Транс-2-(амінометилциклогексил)пропан-2-ол

Суміш бензилового естеру транс-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил)-карбамінової кислоти (8,3г, 0,027моль) і каталізатор Перлманса (400мг) в етилацетаті (100мл) і метанолі (25мл) збовтували в апараті Парра при тиску водню 40псі і при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували, одержуючи 5,1г білої твердої речовини. МС (м/е): 171 ( $M^+$ , 100).

#### ПРИГОТУВАННЯ 253

Бензиловий естер транс-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил)-карбамінової кислоти

Механічно перемішуєму суспензію безводного хлориду церію (III) (29,8г, 0,12моль) в тетрагідрофурани кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 10 хвилин, охолоджували до 0°C, і по краплям додавали розчин етилового естеру транс-(4-бензилоксикарбоніламінометил)циклогексанкарбоненої кислоти (35,8г, 0,11моль) в тетрагідрофурани (200мл) після чого по краплям додавали 3,0М розчин метилмагнійхлориду (121мл, 0,363моль) в тетрагідрофурани. Суміш перемішували при температурі 0°C на протязі 1 години і потім гасили 2N розчином оцтової кислоти, яку додавали по краплям. Половину розчинника відганяли під вакуумом, одержаний розчин виливали у воду (800мл) і підкислювали 2N розчином оцтової кислоти до pH3 і потім екстрагували етилацетатом (2x800мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали їх розчином бікарбонату натрію (100мл), водою (100мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло. Хроматографією на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш етилацетат/гексан (2:3), одержуючи 8,34г твердої речовини. МС (м/е): 323 ( $M^+ + NH_3$ , 100).

#### ПРИГОТУВАННЯ 254

Етиловий естер транс-(4-бензилоксикарбоніламінометил)-циклогексанкарбоненої кислоти

До перемішуємого розчину етилового естеру транс-4-амінометилциклогексанкарбоненої кислоти (23,8г, 0,11моль) і триетиламін (34мл, 0,24моль) в діоксані (100мл) при кімнатній температурі додавали N-(бензилоксикарбонілокси)сукциніміду (26,7г, 0,11моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі 18 годин, виливали у воду (800мл) і екстрагували етилацетатом (2x800мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали 0,5N розчином гідроксиду натрію (100мл), 0,5N розчином хлорводневої кислоти (100мл), водою (100мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи 36,0г твердої речовини. МС (м/е): 337 ( $M^+ + NH_3$ , 100).

#### ПРИГОТУВАННЯ 255

(R)-(-)-транс-1-(4-Амінометилциклогексил)етанол

Суміш бензилового естеру (R)-(-)-транс-4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил)-карбамінової кислоти (870мг, 2,98ммоль) і каталізатор Перлманса (100мг) в етилацетаті (100мл) і метанолі (25мл) збовтували в апараті Парра при тиску водню 40псі і при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували, одержуючи 484мг масла.  $A_D(CHCl_3)$ -1,6°.

#### ПРИГОТУВАННЯ 256

Бензиловий естер (R)-(-)-транс-4-(1-гідрокси-1-етил)циклогексилметил)-карбамінової кислоти

До перемішуємого бензилового естеру (транс-4-ацетилциклогексилметил)-карбамінової кислоти (1,0г, 3,46ммоль) і моногідрату (S)-2-метил-CBS-оксазаборолідину (102мг, 0,34ммоль) в тетрагідрофурани (15мл) при температурі 0°C по краплям додавали 2,0М розчин бордиметилсульфідного комплексу (1,4мл, 2,77ммоль) в тетрагідрофурани протягом 20 хвилин. Суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин, гасили метанолом (10мл), половину розчинника відганяли під вакуумом, одержаний розчин виливали у воду (200мл) і екстрагували етилацетатом (2x200мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали буфером (40мл), що мав pH4, водою (40мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (40мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло. Хроматографією на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш етилацетат/гексан (1:1), одержуючи 870мг твердої речовини,  $A_D(CHCl_3)$ -0,8°.

#### ПРИГОТУВАННЯ 257

Бензиловий естер (транс-4-ацетилциклогексилметил)карбамінової кислоти

До перемішуемого розчину бензилового естеру (транс-4-(метоксиметилкарбамоіл)-циклогексилметил)карбамінової кислоти (5,8г, 0,017моль) в тетрагідрофурані (100мл) при температури 0°C, по краплям додавали 3,0М розчин метилмагнійхлориду в тетрагідрофурані (13мл, 0,038моль). Суміш перемішували при 0°C на протязі 1 години, гасили 2N розчином оцтової кислоти, яку додавали по краплям. Суміш виливали у воду (300мл) і екстрагували етилацетатом (2x300мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали 0,5N розчином хлорводневої кислоти (80мл), водою (80мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (80мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло. Хроматографією на силікагелі використовуючи, в якості елюенту суміш етилацетат/гексан (2:3), одержуючи 2,0г твердої речовини. МС (м/е): 307 (M<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>, 100).

## ПРИГОТУВАННЯ 258

Бензиловий естер (транс-4-(метоксиметилкарбамоіл)циклогексилметил)карбамінової кислоти

До перемішуемого розчину транс-4-(бензилоксикарбоніламінометил)циклогексан-карбонової кислоти (16,7г, 0,057моль), гідрохлорид N,O-диметилгідроксиамін (6,2г, 0,063моль), триетиламін (9мл, 0,063моль) і 1-гідроксибензотріазолгідрат (8,5г, 0,063моль) в диметилформаміді (200мл) при кімнатній температури додавали гідрохлорид 1-(3-(диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (13,1г, 0,068моль). Суміш перемішували при кімнатній температури протягом 72 годин, виливали у воду (800мл) і екстрагували етилацетатом (2x800мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали 1N розчином гідроксиду натрію (80мл), 1N розчином хлорводневої кислоти (80мл), водою (80мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (80мл), сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло. Хроматографією на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш етилацетат/гексан (2:3), одержуючи 5,8г масла. МС (м/е): 352 (M<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>, 100).

## ПРИГОТУВАННЯ 259

транс-4-(Бензилоксикарбоніламінометил)циклогексанкарбонової кислоти

До перемішуемого розчину транс-4-(амінометил)циклогексанкарбонової кислоти (10,0г, 0,063моль) і карбонату калію (30,5г, 0,22моль) в діоксані (200мл) і воді (200мл) при кімнатній температури додавали бензилхлорформіат (11мл, 0,08моль). Суміш перемішували при кімнатній температури протягом 18 годин, виливали у воду (800мл) і промивали діетиловим ефіром (800мл). Водний екстракт підкислювали і одержаний осад фільтрували, сушили одержуючи 16,7г білої твердої речовини. МС (м/е): 309 (M<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>, 100).

Масспектри вимірювали використовуючи ГС-МС, АМРІ, АРСІ або термоспрей методи.

Всі <sup>1</sup>H ЯМР спектри знімали на приладі з частотою 400 МГц.

## ПРИКЛАД 1

2-(4-Фторфенокси)-N-тіофен-2-ілметилнікотинаїд

До перемішуемого розчину 2-(4-фторфенокси)нікотинової кислоти (0,300грам, 1,29ммоль) і NMM (0,137грам, 1,35ммоль) в сухому метилхлориді (15мл) при температури -10°C додавали ізобутилхлорформіат (0,164грам, 1,35ммоль). Через 30 хвилин при -10°C додавали 2-амінометилтіофен (0,152грам, 1,35ммоль) і суміш поступово нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1N розчином гідроксиду натрію і водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи чисте масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 30% етилацетат/гексан, одержуючи тверду речовину.

Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білі кристали (0,326г). Тпл. 89-91°C; МС(м/е)329(M<sup>+</sup>+1).

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 2-9 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 1 замінюючи 2-амінометилтіофен відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

## ПРИКЛАД 2

2-(4-Фторфенокси)-N-фуран-2-ілметилнікотинаїд

Тпл. 71-73°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>F: С, 65.38; Н, 4.20; N, 6.97. Знайдено: С, 65.53; Н, 4.34; N, 9.31.

## ПРИКЛАД 3

(R)-(-)-2-(4-Фторфенокси)-N-[1-(4-метоксифеніл)етил]нікотинаїд

Тпл. 101-103°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F: С, 68.84; Н, 5.23; N, 7.65. Знайдено: С, 68.46, Н, 5.20; N, 7.62.

## ПРИКЛАД 4

(S)-(-)-2-(4-Фторфенокси)-N-[1-(4-метоксифеніл)етил]нікотинаїд

Тпл. 97-99°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F: С, 68.84; Н, 5.23; N, 7.65. Знайдено: С.68.84; Н, 5.17; N. 7.71. A<sub>D</sub>=+54.2° (C=0,2, хлороформ).

## ПРИКЛАД 5

N-(2-Хлор-6-фторбензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинаїд

Тпл. 115-118°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub>Cl: С, 60.89; Н, 3.50; N, 7.47. Знайдено: С, 60.63; Н, 3.45; N, 7.38.

## ПРИКЛАД 6

(S)-(-) 2-(4-Фторфенокси)-N(1-тіофен-2-ілетил)нікотинаїд

Тпл. 59-61°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>F: С. 63.14; Н, 4.42; N, 8.18. Знайдено: С, 63.21; Н, 4.34; N, 8.16. A<sub>D</sub>=-26.5° (C=0,3, хлороформ).

## ПРИКЛАД 7

(R)-(+)-2-(4-Фторфенокси)-N-(1-тіофен-2-тетил)нікотинаїд

Тпл. 60-62°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{16}H_{15}N_2SO_2F$ : С, 63.14; Н, 4.42; N, 8.18. Знайдено: С, 62.75; Н, 4.27; N, 8.06.  $A_D = +26.2^\circ$  (С=0.4, хлороформ).

ПРИКЛАД 8

N-[1-(5-Хлортіофен-2-іл)етил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 87-89°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{18}H_{14}N_2SO_2ClF$ : С, 57.37; Н, 3.74; N, 7.43. Знайдено: С, 57.51; Н, 3.68; N, 7.48.

ПРИКЛАД 9

N-(2-Хлорбензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 118-120°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{14}N_2O_2ClF$ : С, 63.96; Н, 3.95; N, 7.85. Знайдено: С, 63.54; Н, 3.96; N, 7.72.

ПРИКЛАД 10

N-(2-Хлорбензил)-2-(2,4-дифторфенокси)нікотинамід

До перемішуемого розчину 2-(2,4-дифторфенокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.19ммоль) і NMM (0.133грам, 1.31ммоль) в сухому метиленхлориді (15мл) при температурі -10°C додавали ізобутилхлорформіат (0.202грам, 1.31ммоль). Через 20 хвилин при -10°C додавали 2-хлорбензиламін (0.202грам, 1.43ммоль) і суміш поступово нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1 N розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи чисте масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 30% етилацетат/гексан, одержуючи тверду речовину. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.295г). Тпл. 122-124°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{13}N_2O_2ClF_2$ : С, 60.89; Н, 3.50; N, 7.47. Знайдено: С, 60.77; Н, 3.44; N, 7.38.

ПРИКЛАД 11

N-(2-Хлорбензил)-2-(3-фторфенокси)нікотинамід

До перемішуемого розчину 2-(3-фторфенокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.29ммоль) і NMM (0.144грам, 1.41ммоль) в сухому метиленхлориді (15мл) при температурі -10°C додавали ізобутилхлорформіат (0.193грам, 1.41ммоль). Через 20 хвилин при -10°C додавали 2-хлорбензиламін (0.219грам, 1.55ммоль) і суміш поступово нагрівали до кімнатної температури протягом ночі. Суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1N розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 30% етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.328г). Тпл. 115-117°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{14}N_2O_2ClF$ : С, 63.96; Н, 3.95; N, 7.85. Знайдено: С, 64.04; Н, 3.92; N, 7.85.

ПРИКЛАД 12

N-(2-Хлорбензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

До перемішуемого розчину 2-(піридин-3-ілокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.39ммоль), о-хлорбензиламіну (0.216грам, 1.53ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.207грам, 1.53ммоль) в сухому диметилформаміді (15мл) додавали гідрохлорид (3-(диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.319грам, 1.67ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 200мл етилацетату, промивали 1N розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 5% метанол/метиленхлорид. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.275г). Тпл. 123-125°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{18}H_{14}N_3O_2Cl$ : С, 63.63; Н, 4.15; N, 12.37. Знайдено: С, 63.19; Н, 3.85; N, 11.67.

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 13-44 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 12 замінюючи о-хлорбензиламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 13

N-(4-Метилбензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 91-93°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{17}N_3O_2$ : С, 71.46; Н, 5.37; N, 13.16. Знайдено: С, 71.51; Н, 5.40; N, 13.26.

ПРИКЛАД 14

N-[1-(5-Хлортіофен-2-іл)етил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 74-76°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{14}N_3SO_2Cl$ : С, 56.75; Н, 3.92; N, 11.68. Знайдено: С, 56.54; Н, 4.06; N, 11.80.

ПРИКЛАД 15

N-Фуран-2-ілметил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 84-86°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{16}H_{12}N_3O_3$ : С, 65.08; Н, 4.44; N, 14.23. Знайдено: С, 65.04; Н, 4.50; N, 14.55.

ПРИКЛАД 16

N-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 110-112°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{16}H_{12}N_3SO_2Cl$ : С, 55.57; Н, 3.50; N, 12.15. Знайдено: С, 55.23; Н, 3.57; N, 12.45.

ПРИКЛАД 17

N-[1-(5-Метилтіофен-2-іл)етил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

- Тпл. 162-164°C; МС (м/е) 340 (M<sup>+</sup>+1).  
ПРИКЛАД 18  
N-(5-Метилтіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-токси)нікотинамід  
5 Тпл. 111-113°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>: С, 62.75; Н, 4.65; N, 12.91. Знайдено: С, 62.77; Н, 4.67; N, 12.50.  
ПРИКЛАД 19  
N-(5-Метилфуран-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід  
10 Тпл. 65-67°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: С, 66.01; Н, 4.89; N, 13.58. Знайдено: С, 65.77; Н, 4.90; N, 13.28.  
ПРИКЛАД 20  
N-(3-Метилтіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід  
Тпл. 89-91 °С; Елементний аналіз розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>: С, 62.75; Н, 4.65; N, 12.91. Знайдено: С, 62.71; Н, 4.64; N, 12.80.  
15 ПРИКЛАД 21  
N-(4-Хлортіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід  
Тпл. 118-120°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Cl: С, 55.57; Н, 3.50; N, 12.15.  
Знайдено: С, 55.50; Н, 3.89; N, 11.37.  
ПРИКЛАД 22  
20 N-Бензо[б]тіофен-2-ілметил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід  
Тпл. 93-95°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>: С, 66.47; Н, 4.18; N, 11.63. Знайдено: С, 66.00; Н, 4.19; N, 11.66.  
ПРИКЛАД 23  
N-(5-Хлорфуран-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід Тпл. 80-82°C; Елементний аналіз розраховано  
25 для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl: С, 58,28; Н, 3.67; N, 12.74. Знайдено: С, 58.52; Н, 3.73; N, 12.80.  
ПРИКЛАД 24  
2-(Піридин-3-токси)-N-тіазол-2-ілметилнікотинамід  
Тпл. 94-96°C; МС (м/е) 313 (M<sup>+</sup>+1).  
ПРИКЛАД 25  
30 2-(Піридин-3-ілокси)-N-[4-(2,2,2-трифторетокси)бензил]нікотинамід  
Тпл. 98-100°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub>: С, 59.55; Н, 4.00; N, 10.42. Знайдено: С, 59.74; Н, 3.92; N, 10.53.  
ПРИКЛАД 26  
N-(2-Фторбензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід  
35 Тпл. 90-92°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F: С, 66.87; Н, 4.36; N, 13.00. Знайдено: С, 67.08; Н, 4.23; N, 13.07.  
ПРИКЛАД 27  
N-(4-Дифторметоксибензил)-2-(піридин-3-токси)нікотинамід  
40 Тпл. 91-93°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub>: С, 61.46; Н, 4.07; N, 11.32. Знайдено: С, 61.47; Н, 3.84; N, 11.24.  
ПРИКЛАД 28  
N-(4-Фторбензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід  
Тпл. 129-131°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F: С, 66.87; Н, 4.36; N, 13.00. Знайдено: С, 66.63; Н, 4.42; N, 13.04.  
45 ПРИКЛАД 29  
N-(4-Метоксибензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід  
Тпл. 62-64°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: С, 68.05; Н, 5.11; N, 12.53. Знайдено: С, 68.20; Н, 4.96; N, 12.58.  
ПРИКЛАД 30  
50 2-(Піридин-3-ілокси)-N-(5-трифторметилтіофен-2-ілметил)нікотинамід  
Тпл. 122-124X; Елементний аналіз розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SF<sub>3</sub>: С, 53.82; Н, 3.19; N, 11.08.  
Знайдено: С, 54.44; Н, 3.22; N, 11.10.  
ПРИКЛАД 31  
N-(2-Хлорбензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід  
55 Тпл. 174-176°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl•HCl: С, 57.46; Н, 4.02; N, 11.17.  
Знайдено: С, 57.16; Н, 4.11; N, 11.09.  
ПРИКЛАД 32  
N-(5-Фтортіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід  
Тпл. 99-101 °С; Елементний аналіз розраховано для C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>SF: С, 58.35; Н, 3.67; N, 12.76. Знайдено:  
60 С, 58.35; Н, 3.55; N, 12.71.  
ПРИКЛАД 33  
N-(2-Оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід  
Тпл. 109-111 °С; Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: С, 66.66; Н, 4.47; N, 15.55. Знайдено:  
С, 65.92; Н, 4.56; N, 14.84.  
65 ПРИКЛАД 34  
N-(3,5-Дитретбутил-4-гідроксибензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 42-44°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{26}H_{31}N_3O_3$ : С, 72.03; Н, 7.21; N, 9.69. Знайдено: С, 71.19; Н, 7.22; N, 9.79.

ПРИКЛАД 35

N-[5-(1-Гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-тметил]-2-(піридин-3-ілокси)-нікотинамід

Тпл. 110-112°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{19}N_3SO_3$ : С, 61.77; Н, 5.18; N, 11.37. Знайдено: С, 61.63; Н, 5.40; N, 10.60.

ПРИКЛАД 36

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 79-81 °С: Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{21}N_3O_3$ : С, 69.41; Н, 5.82; N, 11.56. Знайдено: С, 69.19, Н, 5.85; N, 11.58.

ПРИКЛАД 37

Метилловий естер 4-({піридин-3-ілокси}піридин-3-карбоніл)аміно}метил)-бензойної кислоти

Тпл. 125-127°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{17}N_3O_4$ : С, 66,11; Н, 4,72; N, 11,56. Знайдено: С, 65,83; Н, 4,52; N, 11,39.

ПРИКЛАД 38

N-[3-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(піридин-3-ілокси)-нікотинамід

Тпл. 139-141°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{20}N_3O_3Cl$ : С, 63.40; Н, 5.07; N, 10.56. Знайдено: С, 63.24; Н, 4.85; N, 10.21.

ПРИКЛАД 39

N-[2-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(піридин-3-ілокси)-нікотинамід

МС (м/е) 400/398 ( $M^+ + 1$ );  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.54 (с, 6H), 4.73 (д, 2H), 7.16-7.56 (м, 6H), 8.16 (д, 1H), 8.34 (м, 1H), 8.49 (дд, 2H), 8.61 (д, 1H).

ПРИКЛАД 40

2-(Піридин-3-ілокси)-N-[4-(2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил)бензил]нікотинамід

МС (м/е) 404 ( $M^+ + 1$ );  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.70 (дд, 2H), 4.98 (дд, 1H), 7.16-7.56 (м, 7H), 8.00 (м, 1H), 8.18 (дд, 1H), 8.28 (д, 1H), 8.43 (м, 1H), 8.60 (дд, 1H).

ПРИКЛАД 41

N-(4-Гідроксихроман-7-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 134-136°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{19}N_3O_4$ : С, 66.83; Н, 5.07; N, 11.13. Знайдено: С, 66.50; Н, 4.90; N, 11.60.

ПРИКЛАД 42

N-[4-(1-Гідроксициклобутил)бензил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 116-118°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{21}N_3O_3$ : С, 70.83; Н, 5.64; N, 11.19. Знайдено: С, 70.41; Н, 5.67; N, 10.97.

ПРИКЛАД 43

N-[4-(1-Гідроксипроп-2-ініл)бензил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

МС (м/е) 360/344 ( $M^+ + 1$ );  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.69 (д, 2H), 5.19 (м, 1H), 7.15-7.53 (м, 8H), 7.99 (м, 1H), 8.18 (дд, 1H), 8.35 (дд, 1H), 8.49 (д, 1H), 8.63 (дд, 1H).

ПРИКЛАД 44

N-[3-Хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-тметил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 74-76°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{18}N_3O_3S$ : С, 56.50; Н, 4.49; N, 10.40. Знайдено: С, 56.79; Н, 4.68; N, 9.64.

ПРИКЛАД 45

2-(Піридин-3-ілокси)-N-(1-тіофен-2-ілетил)нікотинамід

До перемішуємої суспензії 2-(піридин-3-ілокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.39ммоль) і NMM (0.155грам, 1.53ммоль) в сухому метилехлориді (15мл) при температурі -10°C додавали ізобутилхлорформіат (0.208грам, 1.53ммоль). Через 20 хвилин при -10°C додавали 1-тіофен-2-ілетиламін (0.195грам, 1.53ммоль) і суміш поступово нагрівали до кімнатної температури на протязі ночі. Суміш розводили 200мл етилацетату, промивали 1N розчином гідроксиду натрію і водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 5% метанол/метилехлорид, одержуючи тверду речовину. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.191г). Тпл. 90-92°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{15}N_3O_2S$ : С, 62.75; Н, 4.65; N, 12.91. Знайдено: С, 62.51; Н, 4.69; N, 13.10.

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 46-47 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 45 замінюючи 1-тіофен-2-ілетиламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 46

(S)(+)-2-(Піридин-3-ілокси)-N-(1-тіофен-2-ілетил)нікотинамід

Тпл. 196-198°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$ : С, 56.43; Н, 4.46; N, 11.61. Знайдено: С, 59.48; Н, 5.49; N, 10.04.  $A_D^{20} = +28.3^\circ$  (C=0.2, метанол).

ПРИКЛАД 47

(R)(-)-2-(Піридин-3-ілокси)-N-(1-тіофен-2-ілетил)нікотинамід

Тпл. 197-199°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{15}N_3O_2S \cdot HCl$ : С, 56.43; Н, 4.46; N, 11.61. Знайдено: С, 57.55; Н, 5.12; N, 10.62.  $A_D^{20} = +17.9^\circ$  (C=0.1, метанол).

ПРИКЛАД 48

2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)-N-(4-метилбензил)нікотинамід

До перемішуємого розчину 2-(5-хлор-піридин-3-ілокси)нікотинової кислоти (0.180грам, 0.78ммоль), 4-метилбензиламін (0.104грам, 0.86ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.116грам, 0.86ммоль) в сухому диметилформаміді (5мл) додавали гідрохлорид 1-(3-(диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімідхлорид (0.165грам, 0.86ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі 18 годин. Суміш виливали у 100 мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 5% метанол/метиленхлорид. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи світло-рожеві кристали (0.211г). Тпл. 119-121°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{16}N_3O_2Cl$ : С, 64.50; Н, 4.56; N, 11.88. Знайдено: С, 64.44; Н, 4.47; N, 11.94.

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 49-60 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 45 замінюючи 4-метилбензиламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 49

2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)-N[1-(5-хлортіофен-2-іл)етил]нікотинамід

Тпл. 110-112°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{14}N_3O_2SCl_2$ : С, 51.66; Н, 3.57; N, 10.63. Знайдено: С, 51.49; Н, 3.51; N, 10.41.

ПРИКЛАД 50

2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)-N-[1-(5-метилтіофен-2-іл)етил]нікотинамід

Тпл. 75-77°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{18}H_{16}N_3O_2SCl$ : С, 57.83; Н, 4.31; N, 11.24. Знайдено: С, 57.88; Н, 4.42; N, 11.42.

ПРИКЛАД 51

2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)-N-(5-хлортіофен-2-ілметил)нікотинамід

Тпл. 125-127°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{16}H_{11}N_3O_2SCl_2$ : С, 50.54; Н, 2.92; N, 11.05. Знайдено: С, 50.42; Н, 2.99; N, 11.07.

ПРИКЛАД 52

2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)-N-(5-метилтіофен-2-ілметил)нікотинамід

Тпл. 81-83°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{14}N_3O_3SCl$ : С, 56.75; Н, 3.92; N, 11.68. Знайдено: С, 56.94; Н, 4.07; N, 11.19.

ПРИКЛАД 53

2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)-N-(5-метилфуран-2-ілметил)нікотинамід

Тпл. 103-105°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{14}N_3O_3Cl$ : С, 59.40; Н, 4.10; N, 12.22. Знайдено: С, 59.50; Н, 4.15; N, 12.08.

ПРИКЛАД 54

2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)-N-(3-метилтіосъен-2-ілметил)нікотинамід

Тпл. 115-117°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{14}N_3SO_2Cl$ : С, 56.75; Н, 3.92; N, 11.68. Знайдено: С, 56.75; Н, 4.02; N, 11.37.

ПРИКЛАД 55

2-(5-Хлорпіридин-3-токси)-N-(4-хлортіофен-2-ілметил)нікотинамід

Тпл. 94-96°C; МС (м/е) 380/382 ( $M^+ + 1$ ).

ПРИКЛАД 56

N-Бензо[b]тіофен-2-ілметил-2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 160-162°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{14}N_3SO_2Cl$ : С, 60.68; Н, 3.56; N, 10.61. Знайдено: С, 60.90; Н, 3.67; N, 10.49.

ПРИКЛАД 57

N-(5-Хлорфуран-2-ілметил)-2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 111-113°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{16}H_{11}N_3O_3Cl_2$ : С, 52.77; Н, 3.04; N, 11.54. Знайдено: С, 53.04; Н, 3.16; N, 11.21.

ПРИКЛАД 58

2-(5-Хлорпіридин-3-токси)-N-(циклогексилметил)нікотинамід

Тпл. 95-97°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{18}H_{20}N_3O_2Cl$ : С, 62.52; Н, 5.83; N, 12.15. Знайдено: С, 62.51; Н, 5.80; N, 12.10.

ПРИКЛАД 59

2-(5-Хлорпіридин-3-токси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)-нікотинамід

Тпл. 76-80°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{20}N_3O_3Cl$ : С, 63.40; Н, 5.07; N, 10.56. Знайдено: С, 63.24; Н, 5.00; N, 10.33. f

ПРИКЛАД 60

N-[3-Хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-ілметил]-2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 72-74°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{17}N_3O_3SCl_2$ : С, 52.66; Н, 3.91; N, 9.59. Знайдено: С, 50.27; Н, 4.10; N, 9.01.

ПРИКЛАД 61

N-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

До перемішуємого розчину 2-(4-фторфенокси)нікотинової кислоти (0.200грам, 1.02ммоль), С-(5-хлор-тіофен-2-іл)метиламін (0.151грам, 1.02ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.138грам, 1.02ммоль) в сухому диметилформаміді (3мл) додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід

(0.212грам, 1.11ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш виливали у 100мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали with 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 30% етилацетат/гексан. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.216г). Тпл. 91-93°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{12}N_2O_2SFCI$ : С, 56.28; Н, 3.33; N, 7.72. Знайдено: С, 56.34; Н, 3.36; N, 7.41.

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 62-91 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 61 замінюючи С-(5-хлортіофен-2-іл)метиламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 62

N-(4-Хлортіофен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 99-101°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{12}N_2SO_2FCI$ : С, 56.28; Н, 3.33; N, 7.72. Знайдено: С, 56.40; Н, 3.38; N, 7.60.

ПРИКЛАД 63

N-(5-Хлорфуран-2-тметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 116-118°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{12}N_2O_3FCI$ : С, 58.89; Н, 3.49; N, 8.08. Знайдено: С, 59.07; Н, 3.53; N, 7.97.

ПРИКЛАД 64

N-(2,3-Дифторбензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 71-73°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{15}H_{13}N_2O_2F_3$ : С, 63.69; Н, 3.66; N, 7.82. Знайдено: С, 63.60; Н, 3.64; N, 7.70.

ПРИКЛАД 65

N-Бензо[b]тіофен-2-ілметил-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 109-111°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{15}N_2O_2SF$ : С, 66.65; Н, 4.00; N, 7.40. Знайдено: С, 66.52; Н, 4.02; N, 7.24.

ПРИКЛАД 66

N-(3,5-Дифторбензил)-2-(4-Фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 116-118°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{15}H_{13}N_2O_2F_3$ : С, 63.69; Н, 3.66; N, 7.82. Знайдено: С, 65.57; Н, 4.24; N, 7.73.

ПРИКЛАД 67

2-(4-Фторфенокси)-N-(2,4,6-триФторбензил)нікотинамід

Тпл. 128-130°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{12}N_2O_2F_4$ : С, 60.64; Н, 3.21; N, 7.44. Знайдено: С, 60.83; Н, 3.15; N, 7.25.

ПРИКЛАД 68

N-(3,4-ДихлортіоФен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)-нікотинамід

Тпл. 132-134°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{11}N_2SO_2Cl_2F$ : С, 51.40; Н, 2.79; N, 7.05. Знайдено: С, 51.36; Н, 2.86; N, 7.05.

ПРИКЛАД 69

N-(3-ХлортіоФен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 134-136°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{12}N_2SO_2ClF$ : С, 56.28; Н, 3.33; N, 7.72. Знайдено: С, 56.17; Н, 3.30; N, 7.70.

ПРИКЛАД 70

N-(2-Хлорбензил)-2-(4-фторбензилокси)нікотинамід

Тпл. 64-66°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{29}H_{16}N_2O_2ClF$ : С, 64.78; Н, 4.35; N, 7.55. Знайдено: С, 64.88; Н, 4.36; N, 7.48.

ПРИКЛАД 71

2-(4-Фторфенокси)-N-(1H-індол-5-ілметил)нікотинамід

Тпл. 128-130°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{16}N_3O_2F$ : С, 69.80; Н, 4.46; N, 11.63. Знайдено: С, 69.46; Н, 4.29; N, 11.55.

ПРИКЛАД 72

2-(4-Фторфенокси)-N-(4-нітробензил)нікотинамід

Тпл. 155-157°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{14}N_3O_4F$ ;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.80 (д, J = 6.02 Гц, 2H), 7.21 (м, 5H), 7.51 (м, 2H), 8.20 (м, 3H), 8.35 (шс, 1H), 8.65 (м, 1H).

ПРИКЛАД 73 .

2-(4-Фторфенокси)-N-(2-оксо-2,3-дипдро-1H-індол-5-іметил)нікотинамід

Тпл. 180-182°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{16}N_3O_3F$ : С, 66.84; Н, 4.27; N, 11.13. Знайдено: С, 66.31; Н, 4.31; N, 10.76.

ПРИКЛАД 74

2-(4-Фторфенокси)-N-(2-оксо-2,3-дигідробензооксазол-6-іл)нікотинамід

Тпл. 289-291°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{12}N_3O_4F$ : С, 62.47; Н, 3.31; N, 11.50. Знайдено: С, 61.83; Н, 3.08; N, 11.56.

ПРИКЛАД 75

Етиловий естер 5-((2-(4-Фторфенокси)піридин-3-карбоніл)аміно)метил)-1H-індол-2-карбонової кислоти

Тпл. 185-187°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{24}H_{20}N_3O_4F$ : С, 66.51; Н, 4.65; N, 9.98. Знайдено:

- С, 66.61; Н, 4.66; N, 9.55.  
ПРИКЛАД 76  
N-(3,5-Дитретбутил-4-гідроксибензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід  
5 Тпл. 45-47°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{27}H_{31}N_2O_3F$ : С, 71.98; Н, 6.93; N, 6.22. Знайдено: С, 72.05; Н, 7.08; N, 6.28.  
ПРИКЛАД 77  
2-(4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід  
Тпл. 106-108°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{21}N_2O_3F$ : С, 69.46; Н, 5.56; N, 7.36. Знайдено:  
10 С, 69.39; Н, 5.48; N, 7.16.  
ПРИКЛАД 78  
2-(4-Фторфенокси)-N-(4-гідрокси-3,5-диметилбензил)нікотинамід  
Тпл. 142-144°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{19}N_2O_3F$ : С, 68.84; Н, 5.23; N, 7.65. Знайдено:  
С, 68.42; Н, 5.23; N, 7.61.  
ПРИКЛАД 79  
15 2-(4-Фторфенокси)-N-[5-(1-гідрокси-1-метил-етил)фуран-2-тметил]нікотинамід  
Тпл. 88-90°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{19}N_2O_4F$ : С, 64.86; Н, 5.17; N, 7.56. Знайдено: С, 64.50; Н, 4.99; N, 7.69.  
ПРИКЛАД 80  
20 N-[5-(1-Етил-1-гідроксипропіл)тіофен-2-ілметил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід  
Тпл. 95-97°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{23}N_2O_3SF$ : С, 63.75; Н, 5.59, N, 6.76. Знайдено: С, 63.42; Н, 5.27; N, 7.07.  
ПРИКЛАД 81  
N-[4-Хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-ілметил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід  
25 Тпл. 115-117°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{18}N_2O_3SClF$ : С, 57.08; Н, 4.31, N, 6.66.  
Знайдено: С, 57.03; Н, 4.10; N, 6.75.  
ПРИКЛАД 82  
M-[1-(4-Бромфенілетил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід  
Тпл. 120-122°C;  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.60 (3 Н, д, J = 6.85 Гц), 5.25 (1 Н, м), 7.1-7.5 (9 Н, м), 8.10 (1 Н,  
30 шс), 8.20 (1 Н, м), 8.60 (1 Н, м).  
ПРИКЛАД 83  
2-(4-Фторфенокси)-N-[4-(1-метокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід  
Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{23}N_2O_3F$ : МС (м/е) 395 ( $M^+ + 1$ );  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.50 (6 Н, с),  
35 3.05 (3 Н, с), 4.72 (2 Н, д, J = 5.81 Гц), 7.1-7.4 (9 Н, м), 8.2 (9 Н, м), 8.65 (1 Н, м).  
ПРИКЛАД 84  
N-[3-Хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-ілметил]-2-(4-Фторфенокси)-нікотинамід  
Тпл. 85-87°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{18}N_2O_3SClF$ : С, 57.08; Н, 4.31, N, 6.66. Знайдено:  
С, 57.30; Н, 4.36; N, 6.46.  
ПРИКЛАД 85  
40 2-(4-Фторфенокси)-N-[4-(1-гідроксициклобутилбензил)нікотинамід  
Тпл. 95-97°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{21}N_2O_3F$ : С, 70.40; Н, 5.39, N, 7.14. Знайдено: С, 70.28; Н, 5.45; N, 7.03.  
ПРИКЛАД 86  
N-[2-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід  
45 Тпл. 102-104°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{20}N_2O_3FCl$ : С, 63.69; Н, 4.86, N, 6.75. Знайдено:  
С, 63.69; Н, 4.99; N, 6.72.  
ПРИКЛАД 87  
N-(4-Азетидин-1-ілбензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід  
Тпл. 128-129°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{20}N_2O_3F$ : С, 70.01; Н, 5.34; N, 11.13. Знайдено:  
50 С, 69.64; Н, 5.27; N, 11.13.  
ПРИКЛАД 88  
2-(4-Фторфенокси)-N-[4-(3-гідроксиазетидин-1-іл)бензил]нікотинамід  
Тпл. 157-159°C;  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.08 (1 Н, д, J = 7 Гц), 3.62-3.65 (2 Н, м), 4.09-4.16 (2 Н, м), 4.59  
(2 Н, д, J = 5 Гц), 4.70-4.75 (1 Н, м), 6.42 (2 Н, д, J = 8 Гц), 7.07-7.24 (7 Н, м), 8.03 (1 Н, шс),  
55 8.16-8.18 (1 Н, м), 8.61-8.64 (1 Н, м); МС (м/е) 394 ( $M^+ + 1$ ).  
ПРИКЛАД 89  
2-(4-Фторфенокси)-N-(4-тролідин-1-ілбензил)нікотинамід  
Тпл. 127-128°C;  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.93-2.03 (4 Н, м), 3.21-3.30 (4 Н, м), 4.59 (2 Н, д, J = 5 Гц),  
60 6.43-6.60 (2 Н, м), 7.06-7.24 (7 Н, м), 8.00 (1 Н, шс), 8.16-8.18 (1 Н, м), 8.62-8.64 (1 Н, м); МС (м/е) 392 ( $M^+ + 1$ ).  
ПРИКЛАД 90  
2-(4-Фторфенокси)-N-(4-піперидин-1-ілбензил)нікотинамід  
Тпл. 118-119°C;  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.51-1.74 (6 Н, м), 3.09-3.15 (4 Н, м), 4.61 (2 Н, д, J = 5 Гц),  
6.82-6.90 (2 Н, м), 7.05-7.24 (7 Н, м), 8.04 (1 Н, шс), 8.17-8.18 (1 Н, м), 8.62-8.64 (1 Н, м); МС (м/е) 406 ( $M^+ + 1$ ).  
65 ПРИКЛАД 91  
2-(4-Фторфенокси)-N-(4-морфолін-4-ілбензил)нікотинамід

Тпл. 163-165°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F: С, 67.80; Н, 5.44; N, 10.31. Знайдено: С, 67.42; Н, 5.38; N, 10.37.

ПРИКЛАД 92

2-(4-Фторфенокси)-N-[4-(4-оксопіперидин-1-іл)бензил]нікотинамід

Неочищений продукт гідролізували до кеталю обробляючи його 2:5 водним 1 N розчином хлорводневої кислоти : тетрагідрофуран і кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 2 днів; після завершення реакції суміш розділяли між EtOAc і насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, органічний шар сушили над сульфатом магнію і розчинник відганяли під вакуумом Тпл. 138-139°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F: С, 68.72; Н, 5.29; N, 10.02. Знайдено: С, 68.60; Н, 5.22; N, 10.01.

ПРИКЛАД 93

2-(4-Фторфенокси)-N-(4-[(2-гідрокси-2-метилпропіл)метиламіно]бензил)-нікотинамід

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sup>6</sup>) δ 1.04 (6 Н, с), 2.98 (3 Н, с), 3.32 (2 Н, с), 4.01 (2 Н, д, J = 6 Гц), 7.01-7.11 (2 Н, м), 7.06-7.25 (7 Н, М), 8.07-8.16 (2 Н, М), 8.85 (1 Н, Т, J = 6 Гц); МС (m/e) 424 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 94

2-(4-Фторфенокси)-N-[4-(2-метил[1,3]діоксолан-2-іл)бензил]нікотинамід

Тпл. 76-80°C; МС (m/e) 408 (M<sup>+</sup>).

ПРИКЛАД 95

N-(1.4-Діоксаспіро[4.5]дец-8-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 88-90°C; МС (m/e) 487 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 96

N-(4,5-Дихлортіофен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 127-129°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>FS<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: С, 51.40; Н, 2.79; N, 7.05. Знайдено: С, 51.65; Н, 3.01; N, 6.93.

ПРИКЛАД 97

N-(3,5-Дихлортіофен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 132-134°C; МС (m/e) 397 (M<sup>+</sup>).

ПРИКЛАД 98

2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)-N-циклопропілметилнікотинамід

До перемішаного розчину 2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)нікотинової кислоти (0.200грам, 0.88ммоль), гідрохлориду амінометилциклопропану (0.094грам, 0.88ммоль), триетиламіну (0.089грам, 0.88ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.119грам, 0.88ммоль) в сухому диметилформаміді (Змл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (0.164грам, 0.96ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш виливали у 100мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 2.5% метанол/метиленхлорид. Перекристалізували з суміші етилацетат/ гексан одержуючи білу тверду речовину (0.163г). Тпл. 105-107°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: С, 59.31; Н, 4.65; N, 13.83. Знайдено: С, 59.41; Н, 4.68; N, 13.44.

ПРИКЛАД 99

2-(3-Ціано-4-фторфенокси)-N-[2-фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-нікотинамід

Одержували з 2-(3-ціано-4-фторфенокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометил-3-фторфеніл)пропан-2-олу відповідно з методикою, аналогічною до використаної в ПРИКЛАДІ 318

Тпл. 157-159°C, МС: m/e 422 (M<sup>+</sup>+1)

ПРИКЛАД 100

Бензиловий естер 2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)нікотинової кислоти У 15мл колбу завантажували 2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)нікотинової кислоти (0.056грам, 0.22ммоль), бензилового спирту (0.052грам, 0.44ммоль), 4-DMAP (-3;мг), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімиду (0.048грам, 0.25ммоль), діетилового ефіру (4мл) і піридину (1мл) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі. Через 1 годину суміш концентрували під вакуумом і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 9/1 етилацетат/гексан, одержуючи 0.060 г вказаної в заголовку сполуки, у вигляді безбарвного масла. Елементний аналіз розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: МС m/z [M<sup>+</sup>] 341; <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 4.58 (с, 2Н), 7.45 (м, 7Н), 7.71 (с, 1 Н), 8.28 (м, 2 Н), 8.38 (м, 2 Н).

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 101-102 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 100 замінюючи бензиловий спирт відповідним спиртом. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 6 годин.

ПРИКЛАД 101

4-Фторбензиловий естер 2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)нікотинової кислоти

Елементний аналіз розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>ClF; МС m/z [M<sup>+</sup>] 359; <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 4.56 (с, 2Н), 7.88 (м, 2Н), 7.29 (м, 2 Н), 7.47 (м, 2 Н), 7.72 (с, 1 Н), 8.37 (м, 3 Н).

ПРИКЛАД 102

3,5-Дифторбензил естер 2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)нікотинової кислоти

Елементний аналіз розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>ClF<sub>2</sub>; МС m/z [M<sup>+</sup>] 377; <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>3</sub>OD) δ 4.59 (с, 2Н), 6.77 (м, 2Н), 6.85 (м, 3 Н), 7.07 (м, 1 Н), 7.30 (м, 1 Н), 8.35 (м, 2 Н).

ПРИКЛАД 103 .

2-(4-Фторфенокси)-N-(4-гідроксибензил)нікотинамід

Розчин 1М бортриброміду (1.7мл, 1.7ммоль) в метиленхлориді додавали протягом 2 хвилин до розчину 2-(4-фторфенокси)-[N-(4-метоксибензил)нікотинаміду (0.200грам, 0.568ммоль) в сухому метиленхлориді при температурі -78°C. Одержану суспензію поступово нагрівали до кімнатної температури на протязі ночі. Реакційну суміш гасили водою (5мл) і розводили етилацетатом. Органічний шар фільтрували, промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до масла, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 60% етилацетат/гексан. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білі кристали (0.058г) Тпл. 185-187°C, Елементний аналіз розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F: С, 67.45; Н, 4.47; N, 8.28. Знайдено: С, 67.24; Н, 4.45; N, 8.28.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 104 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 103 замінюючи 2-(4-фторфенокси)-N-(4-метоксибензил)нікотинамід відповідним етером. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИКЛАД 104

N-(4-Гідроксибензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 156-158°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: С, 67.28; Н, 4.70; N, 13.08. Знайдено: С, 66.86; Н, 4.57; N, 12.89.

#### ПРИКЛАД 105

2-(3-Нітрофенокси)-N-[4-(2,2,2-трифторетокси)бензил]нікотинамід

До перемішуємого розчину 2-(3-нітрофенокси)нікотинової кислоти (0.200грам, 0.77ммоль), 4-(2,2,2-трифторетокси)бензиламіну (0.173грам, 0.85ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.125грам, 0.92ммоль) в сухому диметилформаміді (4мл) додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімідхлорид (0.192грам, 1.00ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 50мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали with 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію і концентрували одержуючи жовту тверду речовину, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 35% метанол/метиленхлорид. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.340г). Тпл. 90-92°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>3</sub>: С, 56.38; Н, 3.60; N, 9.39. Знайдено: С, 56.35; Н, 3.60; N, 9.47.

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 106-109 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 105 замінюючи 4-(2,2,2-трифторетокси)бензиламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИКЛАД 106

2-(3-Нітрофенокси)-N-(2-оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-ілметил)нікотинамід

Тпл. 190-192°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>: С, 62.17; Н, 3.99; N, 13.85. Знайдено: С, 62.24; Н, 4.12; N, 13.73.

#### ПРИКЛАД 107

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-нітрофенокси)нікотинамід

Тпл. 43-45°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: С, 64.86; Н, 5.20; N, 10.31. Знайдено: С, 64.14; Н, 5.19; N, 10.23.

#### ПРИКЛАД 108

N-(4-Гідрокси-3,5-диметилбензил)-2-(3-нітрофенокси)нікотинамід

Тпл. 128-130°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: С, 64.12; Н, 4.87; N, 10.68. Знайдено: С, 63.86; Н, 4.71; N, 10.90.

#### ПРИКЛАД 109

N-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2-(3-нітрофенокси)нікотинамід

Тпл. 115-117°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>SCl: С, 52.44; Н, 3.11; N, 10.80. Знайдено: С, 52.35; Н, 3.05; N, 10.78.

#### ПРИКЛАД 110

N-(2-Хлорбензил)-2-(3-нітрофенокси)нікотинамід

До перемішуємого розчину 2-(3-ціанофенокси)нікотинової кислоти (0.085грам, 0.35ммоль), 2-хлорбензиламіну (0.055грам, 0.38ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.057грам, 0.42ммоль) в сухому диметилформаміді (5мл) додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімиду (0.046грам, 0.87ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 50мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.067г). Тпл. 135-137°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: С, 66.03; Н, 3.88; N, 11.55. Знайдено: С, 65.40; Н, 3.89; N, 11.50.

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 111-117 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 110 замінюючи 2-хлорбензиламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИКЛАД 111

N-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2-(3-ціанофенокси)нікотинамід

Тпл. 145-147°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>ClS: С, 58.46; Н, 3.27; N, 11.36. Знайдено: С, 58.43; Н, 3.06; N, 11.30.

#### ПРИКЛАД 112

2-(3-Ціанофенокси)-N-(2-оксо-2,3-дигідро-1H-індол-5-ілметил)нікотинамід  
Тпл. 197-199°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{16}N_4O_3$ : С, 68.74; Н, 4.20; N, 14.58. Знайдено: С, 67.71; Н, 4.09; N, 14.50.

ПРИКЛАД 113

2-(3-Ціанофенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід  
Тпл. 97-99°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{21}N_3O_3$ : С, 70.30; Н, 5.46; N, 10.85. Знайдено: С, 70.43; Н, 5.39; N, 10.75.

ПРИКЛАД 114

N-[3-Хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-ілметил]-2-(3-ціанофенокси)-нікотинамід  
Тпл. 71-73°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{18}N_3O_3S$ : С, 58.95; Н, 4.24; N, 9.82. Знайдено: С 58.97; Н, 4.19; N, 9.67.

ПРИКЛАД 115

2-(3-Ціанофенокси)-N-[4-(1-гідроксициклобутил)бензил]нікотинамід  
Тпл. 161-163°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{26}H_{21}N_3O_3$ : С, 72.17; Н, 5.30; N, 10.52. Знайдено: С, 72.23; Н, 5.13; N, 10.46.

ПРИКЛАД 116

N-[2-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-ціанофенокси)нікотинамід  
Тпл. 121-123°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{20}N_3O_3Cl$ : С, 65.48; Н, 4.78; N, 9.96. Знайдено: С, 65.35; Н, 4.89; N, 9.83.

ПРИКЛАД 117

2-(3-Ціанофенокси)-N-(1-циклогексил-3-етил-1H-індазол-5-ілметил)нікотинамід  
Тпл. 56-58°C:  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.20-2.10 (м, 13H), 2.95 (к, J = 7.68 Гц, 2H), 4.30 (м, 1H), 4.80 (д, J = 5.81 Гц, 2H), 6.05 (м, 1H), 7.10-7.70 (м, 8H), 8.0 (шс, 1H), 8.20 (м, 1H), 8.70 (м, 1H).

ПРИКЛАД 118

N-(2-Хлорбензил)-2-(3-диметиламінофенокси)нікотинамід

До перемішаного розчину 2-(3-диметиламінофенокси)нікотинової кислоти (0.200грам, 0.775ммоль), 2-хлорбензиламіну (0.120грам, 0.85ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.126грам, 0.93ммоль) в сухому диметилформаміді (4мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімідхлорид (0.193грам, 1.00ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 50мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи масло. Продукт розчиняли в діетиловому ефірі насиченому хлороводнем в результаті чого утворювалась сіль, яку відфільтровували, розчиняли в метиленхлориді і концентрували до  $^0$  твердої речовини (0.075г). Тпл. 85-87°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{20}N_3O_2Cl \cdot HCl$ : С, 60.30; Н, 5.06; N, 10.04. Знайдено: С, 60.58; Н, 5.60; N, 9.28.

ПРИКЛАД 119

N-(2-Хлорбензил)-2-(4-ціанофенокси)нікотинамід

До перемішаного розчину 2-(4-ціанофенокси)нікотинової кислоти (0.130грам, 0.54ммоль), 2-хлорбензиламіну (0.083грам, 0.59ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.088грам, 0.65ммоль) в сухому диметилформаміді (4мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.134грам, 0.70ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 50мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 50/50 етилацетат/гексан. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.139г). Тпл. 112-114°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$ : С, 66.03; Н, 3.88; N, 11.55. Знайдено: С, 65.90; К, 3.92; N, 11.67.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 120 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 119 замінюючи 2-хлорбензиламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 120

2-(4-ціанофенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

Тпл. 137-139°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{21}N_3O_3$ : С, 71.30; Н, 5.46; N, 10.85. Знайдено: С, 70.95; Н, 5.69; N, 10.96.

ПРИКЛАД 121

N-(4-Амінобензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

До дегазованого розчину 2-(4-фторфенокси)-N-(4-нітробензил)нікотинаміду (0.800г 2.17ммоль) в етилацетаті додавали 10% паладій на вугіллі (0.160г). Одержану суміш збовтували при тиску водню 40псі на протязі 30 хвилин. Каталізатор відділяли фільтруванням і розчин концентрували під вакуумом, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 4% метанол/метиленхлорид. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи тверду речовину (0.562г).  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.64 (с, 2H), 4.58 (д, J = 5.60 Гц, 2H), 6.64 (д, J = 8.30 Гц, 2H), 7.05 (м, 7H), 8.02 (шс, 1H), 8.20 (м, 1H), 8.62 (д, 1H).

ПРИКЛАД 123

N-Аліл-2-(3-хлорфенокси)нікотинамід

До перемішуемого розчину 2-(3-хлорфенокси)нікотинаміду (0.084г, 0.34ммоль) в метилсульфоксиді (2мл) додавали порошок гідроксиду калію (0,074грам, 1.32ммоль) і потім додавали алілбромід (0.082грам, 0.68ммоль). Через 1 годину суміш виливали у воду і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи чисту плівку (0.011г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.37 (к, J = 7.26 Гц, 1H), 4.82 (д, J = 5.60 Гц, 1H), 5.26 (д, J = 10.58 Гц, 1H), 5.40 (д, J = 17.0 Гц, 1H), 6.05 (м, 1H), 7.03 (м, 1H), 7.13 (м, 1H), 7.21 (м, 2H), 7.38 (т, J = 8.1 Гц, 1H), 8.30 (м, 2H).

ПРИКЛАД 124

N-(4-Ацетиламінобензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Розчин N-(4-Амінобензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинаміду (0.105грам, 0.31ммоль) і триетиламіну (0.047грам, 0.46ммоль) в метиленхлориді охолоджували до 0°C і додавали ацетилхлорид (0.029грам, 0.37ммоль). Суміш перемішували на протязі 10 хвилин і потім нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Суміш розводили водою і екстрагували метиленхлоридом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.082г). Тпл. 128-130°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>F: С, 66.48; Н, 4.78; N, 11.08. Знайдено: С, 66.14; Н, 4.47; N, 11.08.

ПРИКЛАД 125

2-(3-Ацетиламінофенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинамід

До перемішуемого розчину 2-(3-Ацетиламінофенокси)нікотинової кислоти (0.400грам, 1.47ммоль), 2-хлорбензиламіну (0.228грам, 1.62ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.238грам, 1.76ммоль) в сухому диметилформаміді (10мл) додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламіно)пропіл-3-етилкарбодіімідхлориду (0.367грам, 1.91ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили водою, екстрагували етилацетатом і концентрували, одержуючи продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 3% метанол/метиленхлорид. Перекристалізацією одержували тверду речовину (0.351г). Тпл. 177-179°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl: С, 63.72; Н, 4.58; N, 10.62; Знайдено: С, 63.47; Н, 4.55; N, 10.56.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 126 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 125 замінюючи 2-хлорбензиламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 126

2-(3-Ацетиламінофенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

Тпл. 155-157°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: С, 68.72; Н, 6.01; N, 10.02. Знайдено: С, 67.98; Н, 6.04; N, 9.92.

ПРИКЛАД 127

(R)-2-(3-Хлорфенокси)-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)нікотинамід

Розчин 2-(3-хлорфенокси)нікотинової кислоти (0.25грам, 1.0ммоль) в тієнілхлориді (10мл) нагрівали із зворотнім холодильником. Через 1 годину реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в тетрагідрофурані (5мл) і по краплям додавали до розчину (S)-2-гідрокси-1-фенілетиламіну (0.14грам, 1.0ммоль) в піридині (5мл) при температурі 0°C. Через 30 хвилин суміш нагрівали до кімнатної температури. Через 1 годину суміш виливали у 1N розчин хлорводневої кислоти і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1N розчином хлорводневої кислоти потім насиченим водним розчином хлориду натрію і сушили над сульфатом натрію. Концентрували при пониженому тиску одержуючи жовте масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1:1 етилацетат/гексан, одержуючи безбарвне масло. Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>Cl: С, 65.13; Н, 4.65; N, 7.60. Знайдено: С, 65.20; Н, 4.78; N, 7.38; МС m/z [M+] 369, <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.54 (шс, 1H), 3.95 (м, 2H), 5.32 (м, 1H), 7.23 (м, 10H), 8.22 (м, 1H), 8.58 (м, 2H).

ПРИКЛАД 128

(R)-2-(3-Хлорфенокси)-3-(4-феніл-4,5-дигідрооксазол-2-іл)піридин

Розчин (R)-2-(3-хлорфенокси)-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)нікотинамід (0.30грам, 0.813ммоль) і оксихлоридфосфору (10мл) в толуолі (10мл) перемішували на протязі 10 годин. Суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в метанолі (15мл) і 1N розчині гідроксиду натрію (5мл) і кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 2 годин. Метанол відганяли, і залишок розчиняли у воді і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували, одержуючи продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1:3 етилацетат/гексан, одержуючи безбарвне масло. Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Cl: С, 68.48; Н, 4.31; N, 7.99. Знайдено: С, 68.58; Н, 4.50; N, 7.63; МС m/z [M+J 351; c<sub>D</sub> = + 24.1° c = 5.6 мг/мл в метиленхлориді; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.29 (дд, J = 8.4, 9.5 Гц, 1H), 5.43 (дд, J = 8.1, 10.1 Гц, 1H), 7.22 (м, 10H), 8.30 (м, 2H).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 129 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 128 замінюючи (R)-2-(3-3-Хлорфенокси)-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)нікотинамід відповідним гідроксинікотинамідом. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 129

(S)-2-Фенокси-3-(4-феніл-4,5-дигідрооксазол-2-іл)піридин

Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{16}N_2O_2$ : С, 75.93; Н, 5.10; N, 8.85. Знайдено: С, 76.12; Н, 5.44; N, 8.17; МС m/z [M+]<sup>+</sup> 317;  $A_D^{21.3^\circ} c=8.3$  мг/мл в метиленхлориді; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.30 (Т, J = 8.3 Гц, 1Н), 4.82 (дд, J = 8.5, 10.2 Гц, 1Н), 5.43 (дд, J = 8.2, 10.3 Гц, 1Н), 7.06 (м, 1Н), 7.29 (м, ЮН), 8.28 (м, 2Н).

ПРИКЛАД 130

4-({2-(4-Фторфенокси)піридин-3-карбоніл}аміно)метил)феніловий естер 2,2-диметилпропіонової кислоти  
Розчин 2-(4-фторфенокси)-N-(4-гідроксибензил)нікотинаміду (0.050грам, 0.148ммоль), триметилацетилхлориду (0.019грам, 0.163ммоль) і триетиламіну (0.022грам, 0.222ммоль) в метиленхлориді (5мл) перемішували на протязі 30 хвилин Суміш розводили 50мл 1N розчином гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 40% етилацетат/гексан. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.043г). Тпл. 91-93°C;  
Елементний аналіз розраховано для  $C_{24}H_{23}N_2O_4F$ : С, 68.24; Н, 5.49; N, 6.63. Знайдено: С, 66.07; Н, 5.24; N, 6.42.

ПРИКЛАД 131

2-(4-Фторфенокси)-N-(4-метансульфоніламінобензил)нікотинамід До розчину N-(4-амінобензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинаміду (0.150грам, 0.445ммоль) і триетиламіну (0.089г, 0.89ммоль) в метиленхлориді (5мл) додавали ангідрид метансульфонової кислоти (0.100грам, 0.578ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш концентрували під вакуумом, розчиняли в метанолі (10мл) і 1N розчині гідроксиду натрію (15мл) і екстрагували етилацетатом. Продукт очищали за допомогою хроматографії, використовуючи в якості елюенту суміш 5% метанол/метиленхлорид. Перекристалізували одержуючи білі кристали (0.043г). Тпл. 107-109°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{18}N_3O_4SF$ : С, 57.82; Н, 4.37; N, 10.11. Знайдено: С, 57.88; Н, 4.39; N, 9.78.

ПРИКЛАД 132

(S)-2-(3-Хлорфенокси)-N-(2-гідрокси-1-фенілетил)нікотинамід

Розчин 2-(3-хлорфенокси)нікотинової кислоти (0.500г) в тієнілхлориді (10мл) кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 1 годин. Суміш концентрували під вакуумом, розчиняли в 10мл тетрагідрофурану і негайно до розчину (S)-2-фенілгліцинолу (0.140грам, 1.0ммоль) в сухому піридині (5мл) при температурі 0°C по краплям додавали розчин 2-(3-хлорфенокси)нікотинілхлориду (0.270грам, 1.0ммоль) в тетрагідрофурані (5мл), суміш кип'ятили при 0°C протягом 30 хвилин і потім поступово нагрівали до кімнатної температури на протязі ночі. Суміш концентрували під вакуумом. Одержаний залишок переносили в етилацетат, промивали 1N розчином HCl, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію; сушили над сульфатом натрію і концентрували до масла, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1/3 етилацетат/гексан, одержуючи безбарвне масло. Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$ : С, 65.13; Н, 4.65; N, 7.60. Знайдено: С, 65.16; Н, 4.63; N, 6.95;  $A_D^{-63.2^\circ} c=11.0$  мг/мл в метиленхлориді; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.47 (Т, J = 5.9 Гц, 1Н), 3.96 (м, 2Н), 5.33 (м, 1Н), 7.23 (м, 9Н), 8.23 (м, 1Н), 8.58 (м, 2Н).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 133 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 132 замінюючи (3)-2-фенілгліцинолу відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 133

2-(3-Хлорфенокси)-N-(2-гідрокси-2-фентетил)нікотинамід

Тпл. 118-119°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$ : С, 65.13; Н, 4.65; N, 7.59. Знайдено: С, 65.37; Н, 4.46; N, 7.35.

ПРИКЛАД 134

(S)-2-(3-Хлорфенокси)-3-(4-феніл-4,5-дигідрооксазол-2-іл)піридин

Розчин (S)-2-(3-хлорфенокси)-N-(2-гідрокси-1-фентетил)нікотинаміду (0.340грам, 0.922ммоль) і оксихлоридфосфору (0.7мл) в толуолі (10мл) перемішували на протязі ночі. Суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в метанолі (10мл) і додавали карбонат калію. Суміш перемішували на протязі 2 годин при кімнатній температурі і кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 30 хвилин. Метанол відганяли і залишок переносили в етилацетат. Одержаний розчин промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували, одержуючи продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1/3 етилацетат/гексан, одержуючи блідо-жовте масло (0.013г). МС 351.0917; Тпл. 78-80°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{15}N_2O_2Cl$ : С, 57.37; Н, 3.74; N, 7.42. Знайдено: С, 57.31; Н, 3.80; N, 7.39.

ПРИКЛАД 135

2-(3-Хлорфенокси)-3-(5-Феніл-4,5-дигідрооксазол-2-іл)піридин

Розчин 2-(3-хлорфенокси)-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)нікотинаміду (0.320грам, 0.868ммоль) і оксихлоридфосфору (0.7мл) в толуолі (10мл) перемішували на протязі ночі. Суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в метанолі (10мл) і додавали карбонат калію. Суміш перемішували на протязі 2 годин при кімнатній температурі і кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 30 хвилин. Метанол відганяли і залишок переносили в етилацетат. Одержаний розчин промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували, одержуючи продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1/3 етилацетат/гексан, одержуючи блідо-жовте масло (0.102г). МС 351.0897; <sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.06 (дд, J = 8.1, 15.0 Гц, 1 Н), 4.56 (дд, J = 10.3, 15.0

Гц, 1Н), 5.66 (дд, J = 8.0, 10.3 Гц, 1Н), 7.24 (м, 10Н), 8.8.27 (м, 2Н).

ПРИКЛАД 136

2-(2-Хлорфеніл)-N-(4-Фторфеноксипіридин-3-іл)ацетамід

До перемішаного розчину 2-хлорбензонзойної кислоти (0.228г, 1.34ммоль), 2-(4-фторфеноксипіридин-3-іламіну (0.300грам, 1.47ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.217грам, 1.61ммоль) в сухому диметилформаміді (10мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (0.335грам, 1.74ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 50мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали хроматографією на силікагелі. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.230г). Тпл. 73-75°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>ClF: С, 63.96; Н, 3.95, N, 7.85. Знайдено: С, 63.64; Н, 3.85; N, 8.41.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 137 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 136 замінюючи 2-хлорбензойну кислоту відповідною карбоною кислотою. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 137

2-(4-АцетилФеніл)-N-[2-(4-фторфеноксипіридин-3-іл)ацетамід

Тпл. 118-120°C, Елементний аналіз розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F: С, 69.22; Н, 4.70; N, 7.69. Знайдено: С, 68.90; Н, 5.75; N, 8.54.

ПРИКЛАД 138

N-(2-Хлорбензил)-2-{3-[3-(2-метоксифеніл)уреїдо]Феноксипіридин-3-іл}нікотинамід

Розчин 2-(3-амінофеноксипіридин-3-іл)нікотинаміду (0.100грам, 0.28ммоль) і 1-ізоціанат-2-метоксибензол (0.063грам, 0.42ммоль) в діоксані (10мл) кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі ночі. Суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували до масла, яке очищали за допомогою хроматографії, використовуючи в якості елюенту суміш 2% метанол/метиленхлорид, одержуючи тверду речовину. Перекристалізували з суміші етилацетат/ гексан одержуючи тверду речовину (0.083г). Тпл. 180-182°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>27</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>Cl: С, 64.48; Н, 4.61; N, 11.14. Знайдено: С, 64.55; Н, 4.60; N, 10.74.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 139 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 138 замінюючи 1-ізоціанат-2-метоксибензол відповідним ізоціанатом. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 139

N-(2-Хлорбензил)-2-[3-(3-нафтален-1-ілуреїдо)Феніксипіридин-3-іл]нікотинамід

Тпл. 121-123°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>30</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl: С, 68.90; Н, 4.43; N, 10.71. Знайдено: С, 69.24; Н, 4.52; N, 10.28.

ПРИКЛАД 140

(-)-N-[1-(5-Хлортіофен-2-іл)етил]-2-(4-Фторфеноксипіридин-3-іл)нікотинамід

N-[1-(5-Хлортіофен-2-іл)етил]-2-(4-фторфеноксипіридин-3-іл)нікотинамід (0.750г) розділяли на Chiral Cel AS Column використовуючи в якості елюенту 95% гексан/ ізопропанол. Тпл. 78-80°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>ClSF: С, 57.37; Н, 3.74; N, 7.42. Знайдено: С, 57.32; Н, 3.68; N, 7.42. A<sub>D</sub> = -53.9° (C=0.2, хлороформ).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 141 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 140.

ПРИКЛАД 141

(+)-N-[1-(5-Хлортіофен-2-іл)етил]-2-(4-фторфеноксипіридин-3-іл)нікотинамід

Тпл. 78-80°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>ClSF: С, 57.37; Н, 3.74; N, 7.42. Знайдено: С, 57.31; Н, 3.80; N, 7.39. A<sub>D</sub> = +52.8° (C=0.3, хлороформ).

ПРИКЛАД 142

цис-2-(3-Хлорфеноксипіридин-3-іл)-3-(4-феніл[1.3]діоксолан-2-іл)піридин

Розчин 2-(3-хлорфеноксипіридин-3-іл)карбальдегіду (0.182грам, 0.8ммоль), (S)-1-фенілетан-1,2-діол (0.110грам, 0.8ммоль) і рTSA (0.005г) в толуолі (10мл) кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 48 годин. Суміш концентрували під вакуумом і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 4/1 гексан/діетиловий ефір, одержуючи безбарвне масло. Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>Cl: С, 67.90; Н, 4.56; N, 3.96. Знайдено: С, 68.57; Н, 5.16; N, 3.52; a<sub>D</sub> = +49.5°; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.97 (дд, J = 7.0, 7.8 Гц, 1Н), 4.41 (дд, J = 7.1, 7.7 Гц, 1Н), 5.24 (т, J = 7.0 Гц, 1Н), 6.36 (с, 1Н), 7.25 (м, ЮН), 8.09 (м, 1Н), 8.19 (м, 1Н).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 143 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 142 замінюючи (S)-1-фенілетан-1,2-діол відповідним діолом. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 48 годин.

ПРИКЛАД 143

транс-2-(3-Хлорфеноксипіридин-3-іл)-3-(4-Феніл[1.3]діоксолан-2-іл)піридин

Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>Cl; МС 354.0894; A<sub>0</sub> = +40.5°; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.91 (т, J = 8.1 Гц, 1Н), 4.57 (дц, J = 6.2, 8.3 Гц, 1Н), 5.27 (т, J = 7.0 Гц, 1Н), 6.52 (с, 1Н), 7.25 (м, 10Н), 8.05 (м, 1Н) 8.17 (м, 1Н).

ПРИКЛАД 144

2-(3-Амінофеноксипіридин-3-іл)-N-(2-хлорбензил)нікотинамід

До розчину 2-(3-нітрофеноксипіридин-3-іл)-N-(2-хлорбензил)нікотинаміду (0.530г, 1.38ммоль) в метанолі (15мл) і

тетрагідрофурані (20мл) додавали 10% PtO<sub>2</sub> (0.0.50г). Одержаний розчин збовтували при тиску водню 35псі на протязі 1 годину 40 хвилин. Каталізатор відділяли фільтруванням і розчин концентрували під вакуумом одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 2.5% метанол/метиленхлорид. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи кристалічний продукт (0.327г). Тпл. 101-103°C: Елементний аналіз розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: С, 64.5; Н, 4.56; N, 11.88. Знайдено: С, 64.15; Н, 4.07; N, 11.80.

#### ПРИКЛАД 145

(-)-N-[1-(5-Хлортіофен-2-іл)етил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

N-[1-(5-Хлортіофен-2-іл)етил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід (0.776г) розділяли за допомогою Chiral Cel AD Column використовуючи в якості елюенту суміш 9/1 гептан/ізопропанол, одержуючи продукт у вигляді масла. Перекристалізували з суміші етилацетат/ гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.217г). Тпл. 82-84°C; A<sub>D</sub> = -51.5° (c=0.2, CHCl<sub>3</sub>).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 146 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 145.

#### ПРИКЛАД 146

(+)-N-[1-(5-Хлортіофен-2-іл)етил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 83-85°C; A<sub>D</sub> = +49.8° (c=0.3, CHCl<sub>3</sub>).

#### ПРИКЛАД 147

(-)-2-(5-Хлорпіридин-3-токси)-N-[1-(5-хлор-тіофен-2-іл)етил]нікотинамід

2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)-N-[1-(5-хлортіофен-2-іл)етил]нікотинамід (0.800г) розділяли за допомогою Chiral Cel AD Column, використовуючи в якості елюенту суміш 90/9.9/0.1 гептан/ізопропанол/діетиловий ефір, одержуючи тверду речовину. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.393г). Тпл. 133-135°C; A<sub>D</sub> = -48.8° (c = 0.2).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 148 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 147.

#### ПРИКЛАД 148

(+)-2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)-N-[1-(5-хлортіофен-2-іл)етил]нікотинамід

Тпл. 133-135°C; A<sub>D</sub> = +40.6° (c = 0.2).

#### ПРИКЛАД 149

(R)-N-(2-Гідрокси-1-фенілетил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Розчин 2-(піридин-3-ілокси)нікотинової кислоти (0.250грам, 1.2ммоль) в тієнілхлориді (10мл) нагрівали із зворотнім холодильником. Через 1 годину реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок суспендували в тетрагідрофурані (10мл) і по краплям додавали до розчину (R)-2-гідрокси-1-фенілетиламіну (0.160грам, 1.2ммоль) в піридині (5мл) при температурі 0°C. Через 30 хвилин суміш нагрівали до кімнатної температури, суміш перемішували при кімнатній температурі 1 годину і концентрували видаляючи піридин. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту етилацетат, одержуючи жовте масло. МС 336.1324; A<sub>D</sub> = +63.9° 12.3мг/мл в метиленхлориді. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.76 (шс, 1H), 3.95-4.02 (м, 2H), 5.31-5.36 (м, 1H), 7.16-7.40 (м, 1H), 8.19 (дд, J = 2.1 Гц, 4.8 Гц, 1H), 8.48-8.61 (м, 4H).

#### ПРИКЛАД 150

(R)-3-(4-феніл-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2-(піридин-3-ілокси)піридин

Розчин (R)-N-(2-гідрокси-2-фенілетил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинаміду (0.050грам, 0.16ммоль) і оксихлоридфосфору (150мл, 1.6ммоль) в толуолі (10мл) перемішували на протязі ночі. Суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в метанолі (10мл) і додавали карбонат калію (250мл). Суміш перемішували на протязі 24 годин при кімнатній температурі. Метанол відганяли під вакуумом і залишок переносили в етилацетат.

Одержаний розчин промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували, одержуючи продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1/1 етилацетат/гексан одержуючи безбарвне масло (0.020г). МС 318.1227; A<sub>D</sub> = +21.2°, 9.5мг/мл в метиленхлориді. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.31 (Т, J = 8.3 Гц, 1H), 4.83 (дд, J = 8.3 Гц, 10.2 Гц, 1H), 5.46 (дд, J = 8.1 Гц, 10.2 Гц, 1H), 7.07-7.20 (м, 1H), 7.27-7.43 (м, 6H), 7.53-7.57 (м, 1H), 8.22-8.53 (м, 4H).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 151 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 150 замінюючи (R)-N-(2-гідрокси-2-фентетил)-2-(піридин-3-токси)нікотинамід відповідним гідроксинікотинамідом. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИКЛАД 151

(S)-3-(4-Феніл-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2-(піридин-3-ілокеи)піридин

МС 318.1267: A<sub>D</sub> = -19.2°, 11.2мг/мл в метиленхлориді; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.31 (Т, J = 8.3 Гц, 1H), 4.83 (дд, J = 10.2 Гц, 8.3 Гц, 1H), 5.46 (дд, J = 10.2 Гц, 8.1 Гц, 1H), 7.09-7.57 (м, 7H), 7.54-7.57 (м, 1H), 8.23 (дд, J = 4.8 Гц, 1.9 Гц, 1H), 8.32-8.53 (м, 3H).

#### ПРИКЛАД 152

(S)-N-(2-Гідрокси-1-фенілетил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Розчин 2-(піридин-3-ілокси)нікотинової кислоти (0.500г) в тієнілхлориді (10мл) кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 1 години. Суміш концентрували під вакуумом, розчиняли в 10мл тетрагідрофурану і негайно використовували. До розчину (S)-2-фенілгліцинолу (0.190грам, 1.4ммоль) в сухому піридині (5мл) при температурі 0°C додавали розчин 2-(3-піридин-3-ілокси)нікотинілхлориду (325грам, 1.4ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) і піридині (5мл), суміш кип'ятили при 0°C протягом 30 хвилин і потім нагрівали до

кімнатної температури на протязі ночі Суміш концентрували під вакуумом і концентрували, одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1:1 етилацетат/гексан, одержуючи безбарвне масло. МС 336.1358;  $A_D = -69.2^\circ \text{C} = 6.2 \text{ мг/мл}$  в метиленхлориді;  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.77 (шс, 1H), 3.98-4.08 (м, 2H), 5.31-5.36 (м, 1H), 7.14-7.40 (м, 7H), 7.57-7.60 (м, 1H), 8.19 (дд,  $J = 1.9 \text{ Гц}$ , 4.8 Гц, 1H), 8.44-8.61 (м, 4H):

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 153-156 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 152 замінюючи (8)-2-фенілгліцинол відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 153 .

(R)-N-(1-Гідроксиметил-2-метилпропіл)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

МС 302.15050;  $A_D = +6.1^\circ$ , 8.7мг/мл в метиленхлориді.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (дд,  $J = 14.9 \text{ Гц}$ , 6.8 Гц, 6H), 1.98-2.07 (м, 1H), 2.99 (шс, 1H), 3.73-3.83 (м, 2H), 4.01-4.11 (м, 1H), 7.18-7.24 (м, 1H), 7.38-7.42 (м, 1H), 7.55-7.58 (м, 1H), 7.98 (д,  $J = 6.6 \text{ Гц}$ , 1H), 8.18 (дд,  $J = 4.8 \text{ Гц}$ , 2.1 Гц, 1H), 8.52-8.62 (м, 3H).

ПРИКЛАД 154

(S)-N-(1-Гідроксиметил-2-метилпропіл)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

МС 302.1475,  $A_D = -6.3^\circ$ , 104мг/мл в метиленхлориді.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.00 (дд,  $J=14.9 \text{ Гц}$ , 6.8 Гц, 6H), 2.00-2.07 (м, 1H), 3.09 (шс, 1H), 3.75-3.78 (м, 2H), 4.01-4.07 (м, 1H), 7.18-7.25 (м, 1H), 7.38-7.41 (м, 1H), 7.54-7.57 (м, 1H), 7.98 (д,  $J=6.8 \text{ Гц}$ , 1H), 8.17-8.19 (м, 1H), 8.48-8.53 (м, 2H), 8.59-8.61 (м, 1H).

ПРИКЛАД 155

(S)-N-(1-Гідроксиметил-2-метилбутил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

МС 316.1661;  $A_D = -10.8^\circ$ , 10.0мг/мл в метиленхлориді.  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91 (т,  $J = 7.3 \text{ Гц}$ , 3H), 0.99 (д,  $J = 8.8 \text{ Гц}$ , 3H), 1.15-1.27 (м, 1H), 1.53-1.60 (м, 1H), 1.74-1.84 (м, 1H), 2.78 (шс, 1H), 3.74-3.87 (м, 2H), 4.08-4.14 (м, 1H), 7.19-7.24 (м, 2H), 7.41 (дд,  $J = 8.1 \text{ Гц}$ , 4.57 Гц, 1H), 7.55-7.58 (м, 1H), 8.00 (д,  $J = 7.3 \text{ Гц}$ , 1H), 8.19 (дд,  $J = 4.8 \text{ Гц}$ , 1.9 Гц, 1H), 8.53 (с, 1H), 8.60-8.63 (м, 1H).

ПРИКЛАД 156

N-(2-Гідрокси-1,1-диметилетил)-2-(піридин-3-токси)нікотинамід

МС 288.1376;  $^1\text{H ЯМР}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.41 (с, 6H), 3.70 (д,  $J = 5.6 \text{ Гц}$ , 2H), 4.54 (шс, 1H), 7.19 (дд,  $J = 6.6 \text{ Гц}$ , 4.8 Гц, 1H), 7.39-7.42 (м, 1H), 7.55-7.58 (м, 1H), 7.94 (шс, 1H), 8.18(дд,  $J = 4.8 \text{ Гц}$ , 2.1 Гц, 1H), 8.53-8.59 (м, 3H).

ПРИКЛАД 157

N-(2-Хлорбензил)-2-(1H-індол-4-ілокси)нікотинамід

До перемішуємого розчину 2-(1H-індол-4-ілокси)нікотинової кислоти (0.055г, 0.216ммоль), 2-хлорбензиламіну (0.034грам, 0.238ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.035грам, 0.259ммоль) в сухому диметилформаміді (5мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.054грам, 0.281ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 100мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи рожево-білу тверду речовину (0.053г). Тпл. 185-187°C; Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{Cl}$ : С, 66.76; Н, 4.27; N, 11.12. Знайдено: С, 66.42; Н, 4.14; N, 10.95.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 158 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 157 замінюючи 2-хлорбензиламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 158

N-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2-(1H-індол-4-ілокси)нікотинамід

Тпл. 157-159°C. Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{ClS}$ : С, 59.45; Н, 3.68; N, 10.9. Знайдено: С, 59.38; Н, 3.94; N, 10.95.

ПРИКЛАД 159

N-(5-Ацетилтіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Розчин N-[5-(2-Метил[13]діоксолан-2-іл)тіофен-2-ілметил]-2-(піридин-3-ілокси)-нікотинаміду (0.680г) в 2N розчині хлорводневої кислоти (20мл) і метиленхлориді (20мл) перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Суміш екстрагували хлороформом, промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину, яку розтирали з діетиловим ефіром одержуючи білу тверду речовину (0.480г). Тпл. 201-203°C; Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : С, 61.18; Н, 4.28; N, 11.89. Знайдено: С, 60.09; Н, 4.25; N, 11.61.

ПРИКЛАД 160

N-[5-(1-Гідроксиетил)тіофен-2-ілметил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

До перемішуємої суспензії N-(5-ацетилтіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)-нікотинаміду (0.300грам, 0.85ммоль) в метиленхлориді (25мл) і тетрагідрофурані (25мл) при кімнатній температурі додавали боргідрид натрію (0.035грам, 0.93ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі 2 годин. Суміш гасили насиченим розчином  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (=1мл) і концентрували при пониженому тиску до приблизно 15мл. Одержану суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 5% метанол/метиленхлорид. Перекристалізацією з суміші етилацетат/гексан одержували білу тверду речовину (0.207г). Тпл. 92-94°C; Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : С, 60.83; Н, 4.82; N, 11.82.

Знайдено: С, 60.68; Н, 4.77; N, 11.89.

ПРИКЛАД 161

3-(5-Феніл-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2-(піридин-3-ілокси)піридин

Розчин N-(2-гідрокси-2-фенілетил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинаміду (0.450грам, 1.3ммоль) і оксихлорид фосфору (1.25мл, 13ммоль) в толуолі (5мл) перемішували на протязі ночі. Суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в метанолі (5мл) і додавали карбонат калію (0.500г). Суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і концентрували одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту етилацетат, одержуючи безбарвне масло (0.042г). МС 318.1269;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.09 (дд, J = 15.1 Гц, 8.1 Гц, 6H), 4.57 (дд, J = 15.1 Гц, 10.3 Гц, 1H), 5.67 (дд, J = 10.2 Гц, 7.9 Гц, 1H), 7.09-7.13 (м, 1H), 7.32-7.39 (м, 6H), 7.54-7.57 (м, 1H), 8.20-8.22 (м, 1H), 8.29-8.31 (м, 1H), 8.46 (дд, J = 4.6 Гц, 1.0Тц, 1H), 8.61-8.64 (м, 1H).

ПРИКЛАД 162

(S)-3-(4-Ізопропіл-4,5-дигідрооксазол-2-іл)-2-(піридин-3-ілокси)піридин

Розчин N-(1-гідрокси-2-метилпропіл)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинаміду (0.090грам, 0.299ммоль) і оксихлорид фосфору (1.0мл) в толуолі (5мл) перемішували на протязі ночі. Суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в метанолі (5мл) і додавали карбонат калію (0.250г). Суміш перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію і концентрували, одержуючи продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту етилацетат, одержуючи безбарвне масло (0.053г). МС m/z [M+]<sup>2</sup> 284;  $A_D$  = +47.1°, 5.5мг/мл в метиленхлориді;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (дд, J = 32.8 Гц, 6.6 Гц, 6H), 1.78-1.89 (м, 1H), 4.12-4.19 (м, 2H), 4.39-4.46 (м, 1H), 7.07-7.10 (м, 1H), 7.31-7.34 (м, 1H), 7.51-7.54 (м, 1H), 8.18-8.22 (м, 2H), 8.44-8.50 (м, 2H).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 163 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 162 замінюючи M-(1-гідрокси-2-метилпропіл)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід відповідним гідроксинікотинамідом. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 163

(R)-3-(4-Ізопропіл-4.5-дигідрооксазол-2-іл)-2-(піридин-3-ілокси)піридин

МС 284.13915;  $A_D$  = -52.7°, 10.0мг/мл в метиленхлориді.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (дд, J = 32.8 Гц, 6.6 Гц, 6H), 1.86-1.92 (м, 1H), 4.12-4.19 (м, 2H), 4.39-4.45 (м, 1H), 7.08 (дд, J = 7.5 Гц, 4.8 Гц, 1H), 7.31-7.34 (м, 1H), 7.51-7.5 (м, 1H), 8.18-8.22 (м, 2H), 8.44 (дд, J = 4.6 Гц, 1.2 Гц, 1 H), 8.50 (д, J = 2.7 Гц, 1 H).

ПРИКЛАД 164

(R)-3-(4-втор-Бутил-4.5-дигідрооксазол-2-іл)-2-(піридин-3-ілокси)піридин

Розчин N-(1-гідроксиметил-2-метилбутил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинаміду (0.120грам, 0.400ммоль) і оксихлорид фосфору (400мл, 4.0ммоль) в толуолі (5мл) перемішували на протязі ночі. Суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в метанолі (5мл) і додавали карбонат калію (0.250г). Суміш концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту етилацетат, одержуючи безбарвне масло (0.060г). Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ : С, 68.67; Н, 6.44; N, 14.13. Знайдено: С, 68.28; Н, 6.82; N, 13.33. МС 298.1530;  $A_D$  = -42.9°, 11.2мг/мл в метиленхлориді.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (Т, J = 7.3 Гц, 3H), 1.19-1.30 (м, 1H), 1.54-1.62 (м, 1H), 1.71-1.77 (м, 1H), 4.14-4.18 (м, 1H), 4.25-4.31 (м, 1H), 4.40 (дд, J = 9.8 Гц, 7.1 Гц, 1H), 7.08 (дд, J = 7.5 Гц, 5.0 Гц, 1H), 7.31-7.35 (м, 1H), 7.51-7.54 (м, 1H), 8.18-8.22 (м, 2H), 8.44-8.50 (м, 2H).

ПРИКЛАД 165

5-([2-(4-Фторфенокси)піридин-3-карбоніл]аміно)метил)-1H-індол-2-карбонова кислота

Розчин етиловий естер 5-([2-(4-фторфенокси)піридин-3-карбоніл]аміно)метил)-1H-індол-2-карбонової кислоти (0.043грам, 0.099ммоль) в 1N розчині гідроксиду натрію (0.25мл, 0.25ммоль) і етанолі (5мл) кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 9 годин. Суміш концентрували під вакуумом і розчиняли у воді (2мл). Суміш підкислювали 2N розчином хлорводневої кислоти, одержуючи білу тверду речовину, яку відділяли фільтруванням (0.032г). Тпл. 236-238. Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$ : С, 65.18; Н, 3.98; N, 10.37 Знайдено: С, 65.12; Н, 4.08, N, 10.20.

ПРИКЛАД 166

(R)-3-(4-Феніл[1.3]діоксолан-2-іл)-2-(піридин-3-ілокси)піридин

Розчин 2-(піридин-3-ілокси)піридин-3-карбальдегіду (0.150грам, 0.75ммоль), (R)-1-фенілетан-1,2-діолу (0.105грам, 0.75ммоль) і рTSA (0.005г) в толуолі (10мл) кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі ночі. Суміш концентрували під вакуумом і залишок розчиняли в етилацетаті. Органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту діетиловий ефір, одержуючи жовте масло (суміш цис і транс ізомеру). МС 321.1260;  $A_D$  = -46.3°, 9.2мг/мл в метиленхлориді;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.93-4.00 (м, 1H), 4.42 (дд, J = 7.9 Гц, 7.0 Гц, 1/2 H), 4.56-4.60 (м, 1/2H), 5.25-5.30 (м, 1H), 6.39 (с, 1/2H), 6.56 (с, 1/2H), 7.10-7.12 (м, 1H), 7.30-7.40 (м, 6H), 7.49-7.55 (м, 1H), 8.02-8.16 (м, 2H), 8.43-8.52 (м, 2H).

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 167-169 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 166 замінюючи (P)-1-фенілетан-1,2-діол відповідним діолом. Час проведення реакції лежав у межах від 1. до 24 годин.

ПРИКЛАД 167

(3)-3-(4-Феніл(1.3)діоксолан-2-іл)-2-(піридин-3-ілокси)піридин Елементний аналіз розраховано для С-шН-^гОз: С, 71.24; Н, 5.03; N, 8.74. Знайдено: С, 71.02; Н, 5.32; N, 8.03;  $A_D = -48.8^\circ$ , 12.8 мг/мл в метиленхлориді;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.90-4.00 (м, 1H), 4.42 (дд, J = 7.9 Гц, 7.1 Гц, 1/2H), 4.56-4.58 (м, 1/2H), 5.20-5.28 (м, 1H), 6.40 (с, 1/2H), 6.57 (с, 1/2H), 7.08-7.12 (м, 1H), 7.32-7.41 (м, 6H), 7.53-7.55 (м, 1H), 8.10-8.15 (м, 2H), 8.44-8.54 (м, 2H).

ПРИКЛАД 168

(S)-3-[4-(2-Хлорфеніл-[1.3]діоксолан-2-іл)-2-(піридин-3-ілокси)піридин

Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ ; МС 355.0864;  $A_D = +55.5^\circ$ , 12.1 мг/мл в метиленхлориді;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.80-3.96 (м, 1H), 4.56-4.60 (м, 1/2H), 4.78-4.82 (м, 1/2H), 5.58-5.62 (м, 1H), 6.39 (с, 1/2H), 6.53 (с, 1/2H), 7.11-7.15 (м, 1H), 7.20-7.38 (м, 5H), 7.53-7.60 (м, 1H), 8.06-8.18 (м, 2H), 8.44-8.54 (м, 2H).

ПРИКЛАД 169

(R)-3-[4-(2-Хлорфеніл-[1.3]діоксолан-2-іл)-2-(піридин-3-ілокси)піридин

Суміш цис і транс ізомерів: Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}$ : С, 64.32; Н, 4.26; N, 7.90. Знайдено: С, 64.31; Н, 4.42; N, 7.72;  $A_D = -61.1^\circ$ , 10.2 мг/мл в метиленхлориді;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.82 (дд, J = 8.2 Гц, 7.3 Гц, 1/2 H), 3.95 (дд, J = 7.2 Гц, 6.2 Гц, 1/2 H), 4.58 (дд, J = 8.0 Гц, 7.3 Гц, 1/2 H), 4.80 (дд, J = 8.5 Гц, 6.4 Гц, 1/2 H), 5.58-5.62 (м, 1H), 6.39 (с, 1/2H), 6.53 (с, 1/2H), 7.10-7.15 (м, 1H), 7.24-7.38 (м, 4H), 7.55-7.68 (м, 2H), 8.06-8.18 (м, 2H), 8.45-8.55 (м, 2H).

ПРИКЛАД 170

2-[2-(Піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]-3-окса-1-азаспіро[4.4]нон-1-ен

Розчин N-(1-гідроксиметилциклопентил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід (0.045грам, 0.144ммоль) і оксихлорид фосфору в толуолі (5мл) перемішували на протязі ночі. Суміш концентрували під вакуумом і розчиняли в метанолі (5мл) і додавали карбонат калію. Суміш концентрували під вакуумом одержуючи неочищений продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту етилацетат, одержуючи жовте масло (0.021г). МС 296.1417,  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.65-1.74 (м, 4H), 1.86-1.91 (м, 2H), 1.96-2.03 (м, 2H), 4.25 (с, 2H), 7.08 (дд, J = 7.5 Гц, 5.0 Гц, 1H), 7.32 (дд, J = 8.3 Гц, 4.8 Гц, 1H), 7.51-7.54 (м, 1H), 8.15-8.22 (м, 2H), 8.43-8.50 (м, 2H).

ПРИКЛАД 171

N-Пропіл-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

До розчину 2-(піридин-3-ілокси)нікотинової кислоти (0.100г, 0.462ммоль), ВОР (0.205грам, 0.463ммоль) і DIEA (0.242Мл) в диметилформаміді (5мл) додавали n-пропіламін (40Мл, 0.486ммоль) і одержаний розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили 10Мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали або порцією 5% розчину лимонної кислоти, або насиченим водним розчином бікарбонату натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту діетиловий ефір, одержуючи білу кристалічну речовину (0.068г). Тпл.  $55-56^\circ\text{C}$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.98 (Т, J = 7.3 Гц, 3H), 1.61-1.70 (м, 2H), 3 45-3.50 (м, 2H), 7.19 (дд, J = 7.5 Гц, 4.8 Гц, 1H), 7.38-7.41 (м, 1H), 7.52-7.55 (м, 1H), 7.72 (шс, 1H), 8.16 (дд, J = 4.8 Гц, 2.1 Гц, 1H), 8.52-8.63 (м, 3H).

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 177-182 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 166 замінюючи n-пропіламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 172

N-Ізопропіл-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27 (д, J = 6.4 Гц, 6H), 4.29-4.34 (м, 1H), 7.18 (дд, J = 7.7 Гц, 4.8 Гц, 1H), 7.39-7.42 (м, 1H), 7.51 (шс, 1H), 7.53-7.57 (м, 1H), 8.16 (дд, J = 4.8 Гц, 2.1 Гц, 1H), 8.53-8.62 (м, 3H).

ПРИКЛАД 173

n-Ізобутил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 (д, J = 6.6 Гц, 6H), 1.71-1.95 (м, 1H), 3.35 (дд, J = 6.6 Гц, 5.8 Гц, 2H), 7.19 (дд, J = 7.8 Гц, 4.8 Гц, 1H), 7.39-7.42 (м, 1H), 7.53-7.56 (м, 1H), 7.76 (шс, 1H), 8.16 (дд, J = 4.8 Гц, 1.9 Гц, 1H), 8.52-8.63 (м, 3H).

ПРИКЛАД 174

N-Бутил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл.  $55-56^\circ\text{C}$ : Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ ;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (Т, J = 7.5 Гц, 3H), 1.37-1.44 (м, 2H), 1.57-1.65 (м, 2H), 3.48-3.53 (м, 2H), 7.16-7.19 (м, 1H), 7.38-7.42 (м, 1H), 7.52-7.55 (м, 1H), 7.70 (шс, 1H), 8.15 (дд, J = 4.8 Гц, 1.9 Гц, 1H), 8.51-8.63 (м, 3H).

ПРИКЛАД 175

N-Пентіл-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл.  $61-62^\circ\text{C}$ ; Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$ ; С, 67.32; Н, 6.71; N, 14.72. Знайдено: С, 67.52; Н, 6.88; N, 14.23.

ПРИКЛАД 176

(S)-N-втор-Бутил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл.  $64-65^\circ\text{C}$ ; Елементний аналіз розраховано для  $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ ; С, 66.40; Н, 6.32; N, 15.49. Знайдено: С, 66.66; Н, 6.48; N, 14.89.  $A_D = +9.0^\circ$ , 10.9 мг/мл в метиленхлориді.

ПРИКЛАД 177

(R)-N-втор-Бутил-2-(піридин-3-токси)нікотинамід  
Тпл. 55-56°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{15}H_{17}N_3O_2$ ; С, 66.40; Н, 6.32; N, 15.49. Знайдено: С, 67.14; Н, 6.37; N, 14.70.  $A_D = -8.48^\circ$  12.5 мг/мл in метиленхлориді.

ПРИКЛАД 178

2-(Піридин-3-ілокси)-N-(4-сульфоамілбензил)нікотинамід

Тпл. 196-197°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{18}H_{16}N_4O_4S$ ; С, 56.24; Н, 4.20; N, 14.75. Знайдено: С, 54.95; Н, 4.30; N, 14.11.

ПРИКЛАД 179

2-(Піридин-3-ілокси)-N-(1-сульфоамілпіперидин-4-ілметил)нікотинамід

Тпл. 165-166°C; МС 392.1382.

ПРИКЛАД 180

N-(1H-Індол-4-ілметил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 134-135°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{16}N_4O_2$ ; С, 69.76; Н, 4.68; N, 16.27. Знайдено: С, 69.45; Н, 4.63; N, 16.15.

ПРИКЛАД 181

N-Піридин-2-ілметил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 118-119°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{14}N_4O_2$ ; С, 66.66; Н, 4.61; N, 18.29. Знайдено: С, 66.24; Н, 4.58; N, 18.21.

ПРИКЛАД 182

N-Бензо[1.3]діоксол-5-ілметил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 130-131°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{15}N_3O_4$ ; С, 65.32; Н, 4.33; N, 12.03. Знайдено: С, 64.62; Н, 4.14; N, 11.87.

ПРИКЛАД 183

N-[4-(1-Пдрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-трифторметилфенокси)нікотинамід

До перемішаного розчину 2-(3-трифторметилфенокси)нікотинової кислоти (0.311г, 1.1ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.200грам, 1.21ммоль) і 1-гідроксипропан-2-олу (0.178грам, 1.32ммоль) в сухому диметилформаміді (15мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.275грам, 1.43ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 250мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 4% метанол/метиленхлорид, одержуючи піну (0.350г). Тпл. 37-39°C;  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.56 (6 H, c), 4.69 (2 H, д, J = 5.81 Гц), 7.2-7.6 (9 H, м), 8.02 (1 H, c), 8.20 (1 H, м), 8.64 (1 H, м).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 184 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 183 замінюючи 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-ол відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 184

N-(2-Хлорбензил)-2-(3-трифторметилфенокси)нікотинамід

Тпл. 88-90°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{14}N_2O_2F_3Cl$ ; С, 59.05; Н, 3.47; N, 6.89. Знайдено: С, 58.89; Н, 3.39; N, 6.94.

ПРИКЛАД 185

2-(2-Хлорфеніл)-N-[2-піридин-3-ілокси]піридин-3-іл]ацетамід

До перемішаного розчину 2-хлорбензойної кислоти (0.200г, 1.17ммоль), 2-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іламіну (0.239грам, 1.28ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.190грам, 1.40ммоль) в сухому диметилформаміді (15мл) додавали гідрохлорид 2-діетиламіноетилхлорид (0.292г, 1.52ммоль) і одержаний розчин перемішували протягом вихідних. Суміш розводили 200мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи тверду речовину (0.093г). Тпл. 137-139°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{18}H_{14}N_3O_2Cl$ ; С, 63.63; Н, 4.15; N, 12.37. Знайдено: С, 63.30; Н, 4.30; N, 12.34.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 186 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 185 замінюючи 2-хлорбензойну кислоту відповідною карбоною кислотою. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 186

2-(4-Ацетилфеніл)-N-[2-(діридин-3-ілокси)піридин-3-іл]ацетамід

Тпл. 110-112°C;  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  2.6 (3 H, c), 3.90 (2 H, c), 7.0-8.7 (12H, м).

ПРИКЛАД 187

2-(3-Хлорфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

До перемішаного розчину 2-(3-хлорфенокси)нікотинової кислоти (0.301г, 1.21ммоль) 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.200грам, 1.21ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.178грам, 1.32ммоль) в сухому диметилформаміді (15мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.275грам, 1.43ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 200мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, 1N розчином гідроксиду натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії

на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш 6% метанол/метиленхлорид, одержуючи тверду речовину (0.258г). Тпл. 57-59°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{21}N_2O_3Cl$ : С, 66.50; Н, 5.33; N, 7.06. Знайдено: С, 67.15; Н, 5.95; N, 6.68.

5 Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 189 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 188 замінюючи 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-ол відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 3 годин. .

ПРИКЛАД 189

N-(2-Хлорбензил)-2-(3-хлорфеноксид)нікотинамід

Тпл. 126-128°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{14}N_2O_2Cl_2$ : С, 61.14; Н, 3.78; N, 7.51. Знайдено: 10 С, 61.07; Н, 3.73; N, 7.51.

ПРИКЛАД 190

(S)-2-(4-(2-[2-(4-Фторфеноксид)піридин-3-іл]-[1,3]діоксолан-4-іл)Феніл)пропан-2-ол

До розчину етилового естеру (S)-4-{2-[2-(4-фторфеноксид)піридин-3-іл]-[1,3]діоксолан-4-іл}бензойної 15 кислоти (0.085грам, 0.2ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) при температурі -78°C по краплям додавали 1.4М розчин метиллітію в діетиловому ефірі (0.45мл, 0.6ммоль) підтримуючи температуру нижче -60°C і потім одержаний розчин перемішували при -78°C протягом 90 хвилин. Суміш нагрівали до 0°C, гасили насиченим розчином  $NH_4Cl$  і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1/4

20 етилацетат/гексан, одержуючи безбарвне масло (0.45г). Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{22}NO_4F$ : С, 69.86; Н, 5.61; N, 3.54. Знайдено: С, 70.85; Н, 6.22, N, 3.15;  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.58 (с, 6 Н), 3.90-4.00 (М, 1Н), 4.38-4.42 (М, 1/2 Н), 4.54-4.58 (М, 1/2 Н), 5.21-5.28 (м, 1Н), 6.37 (с, 1/2Н), 6.55 (с, 1/2Н), 6.98-7.15 (м, 5Н), 7.34-7.38 (м, 2Н), 7.44-7.52 (м, 2Н), 7.99-8.16 (м, 2Н).

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 191-192 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 190 25 замінюючи етиловий естер (5)-4-{2-[2-(4-фторфеноксид)піридин-3-іл]-[1,3]діоксолан-4-іл}бензойної кислоти відповідним естером. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 3 годин.

ПРИКЛАД 191

цис-(R)-2-(4-(2-[2-(4-Фторфеноксид)піридин-3-іл]-[1,3]діоксолан-4-іл)феніл)-пропан-2-ол

Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{22}NO_4F$ ; A=-45.3°, 15.2мг/мл в метиленхлориді;  $^1H$  ЯМР (400МГц, 30  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.58 (с, 6 Н), 3.96-4.00 (м, 1Н), 4.39-4.42 (м, 1 Н), 5.21-5.24 (м, 1Н), 6.38 (с, 1Н), 7.04-7.14 (м, 5Н), 7.40 (д, J = 8.1 Гц, 2Н), 7.50 (д, J = 8.5 Гц, 2Н), 8.05-8.16 (м,2Н).

ПРИКЛАД 192

транс(R)-2-(4-(2-[2-(4-Фторфеноксид)піридин-3-іл]-[1,3]діоксолан-4-іл)Феніл)-пропан-2-ол

Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{22}NO_4F$ ;  $^1H$  ЯМР (400МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.58 (с, 6 Н), 3.92 (т, J = 35 7.9 Гц, 1Н), 4.55-4.58 (м, 1 Н), 5.23.5.28 (м, 1Н), 6.54 (с, 1Н), 7.03-7.19 (м, 5Н), 7.40 (д, J = 8.3 Гц, 2Н), 7.51 (д, J = 8.1 Гц, 2Н), 7.99-8.15 (м, 2Н).

ПРИКЛАД 193

2-(4-Фторфеноксид)-N-(4-сульфамоілбензил)нікотинамід

До розчину 2-(4-фторфеноксид)нікотинової кислоти (0.110г 0.470ммоль), ВОР (0.205грам, 0,470ммоль) і DIEA 40 (0.242Мл, 1.42ммоль) в диметилформаміді (5мл) додавали 4-амінометилбензолсульфонамід (0.105грам, 0.470ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали або порцією 5% розчину лимонної кислоти, або насиченим розчином бікарбонату, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до продукту, який перекристалізували з етилацетату одержуючи білі кристали (0.100г). Тпл. 45 222-223°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{16}N_3O_4SF$ : С, 56.85; Н, 4.02; N, 10.47. Знайдено: С, 55.52; Н, 4.14; N, 10.16.

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 194-195 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 193 50 замінюючи 4-амінометилбензолсульфонамід відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 3 годин.

ПРИКЛАД 194

2-(4-Фторфеноксид)-N-(1-сульфамоілпіперидин-4-ілметил)нікотинамід

Тпл. 225-226°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{18}H_{21}N_4O_4SF$ : С, 52.93; Н, 5.18; N, 13.72. Знайдено: 55 С, 52.73; Н, 5.16; N, 13.72.

ПРИКЛАД 195

N-(3,4-Дигідро-2Н-піран-2-ілметил)-2-(4-фторфеноксид)нікотинамід

Тпл. 55-57°C; МС 329.1324.

ПРИКЛАД 196

2-(3-ціанофеноксид)-N-(4-сульфамоілбензил)нікотинамід

До розчину 2-(3-ціанофеноксид)нікотинової кислоти (0.140г 0.600ммоль), ВОР (0.260грам, 0.600ммоль) і DIEA 60 (0.310Мл, 1.8ммоль) в диметилформаміді (5мл) додавали 4-амінометилбензолсульфонамід (0.135грам, 0.600ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали або порцією 5% розчину лимонної кислоти, або насиченим розчином бікарбонату, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до продукту, який перекристалізували з етилацетату одержуючи білі кристали (0.100г). Тпл. 65 179-180°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{16}N_4O_4S$ : С, 58.81; Н, 3.95; N, 13.72. Знайдено: С,

57.47; Н, 4.15; N, 13.45.

ПРИКЛАД 197 □

N-(4-Сульфамотбензил)-2-(3-тетразол-1-ілфенокси)нікотинамід

До перемішуємого розчину 2-(3-тетразол-1-ілфенокси)нікотинової кислоти (0.050г, 0.180ммоль), 4-амінометилбензолсульфонамід (0.060грам, 0.26ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.031грам, 0.23ммоль) в сухому диметилформаміді (2мл) додавали гідрохлорид 2-діетиламіноетилхлориду (0.044грам, 0.23ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 200мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, 1N розчином гідроксиду натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш 5% метанол/метиленхлорид, одержуючи білу тверду речовину (0.013г). Тпл. 72-74°C; <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.55 (д, J = 6.0 Гц, 2H), 6.74-6.84 (м, 2 H), 7.21-7.37 (м, 4H), 7.49 (д, J = 8.5 Гц, 2H), 7.72 (д, J = 8.3 Гц, 2H), 8.10-8.21 (м, 2H), 9.05 (т, J = 6.0 Гц, 1H).

ПРИКЛАД 198

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]-2-(3-метоксифенокси)нікотинамід

До розчину етилового естеру 4-([2-(3-метоксифенокси)піридин-3-карбоніл]аміно)метилциклогексанкарбонової кислоти (0.260грам, 0.63ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) при температурі -78°C по краплям додавали 1.4M розчин метиллітію в діетиловому ефірі (1.4мл, 1.89ммоль) температуру підтримували нижче -60°C і одержаний розчин перемішували при -78°C протягом 2 годин і потім поступово нагрівали до кімнатної температури на протязі вихідних. Суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до продукту, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1/1 етилацетат/гексан, одержуючи блідо-жовту тверду речовину (0.077г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.02-1.22 (м, 10H), 1.52-1.56 (м, 2 H), 1.82-1.88 (м, 4H), 3.32-3.36 (м, 2H), 3.80 (с, 3H), 6.70-6.74 (м, 2H), 6.80-6.83 (м, 1H), 7.12-7.16 (м, 1H), 7.33 (т, J = 8.1 Гц, 1H), 7.93-(шс, 1H), 8.20-8.22 (м, 1H), 8.60-8.61 (м, 1H).

ПРИКЛАД 199

2-(3-Хлорфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід

До етилового естеру 4-([2-(3-хлорфенокси)піридин-3-карбоніл]аміно)метилциклогексанкарбонової кислоти (0.220грам, 0.53ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) при температурі -78°C по краплям додавали 1.4M розчин метиллітію в діетиловому ефірі (1.13мл, 1.58ммоль) температуру підтримували нижче -60°C і одержаний розчин перемішували при -78°C протягом 2 годин і потім поступово нагрівали до кімнатної температури на протязі вихідних. Суміш гасили насиченим розчином NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до продукту, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 2/3 етилацетат/гексан, одержуючи майже біле масло (0.040г). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84-1.70 (м, 12H), 1.83-1.87 (м, 4 H), 3.30-3.37 (м, 2H), 7.04-7.07 (м, 1H), 7.11-7.19 (м, 2H), 7.24-7.27 (м, 1H), 7.35-7.39 (м, 1H), 7.79 (шс, 1H), 8.19-8.21 (м, 1H), 8.60-8.62 (м, 1H).

ПРИКЛАД 200

2-(3-Метоксифенокси)-N-(4-сульфамілбензил)нікотинамід

До розчину 2-(3-метоксифенокси)нікотинової кислоти (0.200г 0.820ммоль), ВОР (0.360грам, 0.820ммоль) і DIEA (425Мл, 2.45ммоль) в диметилформаміді (5мл) додавали 4-амінометилбензолсульфонамід (0.182грам, 0.820ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі на протязі ночі. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали або порцією 5% розчину лимонної кислоти, або насиченим розчином бікарбонату, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували до продукту, який перекристалізовували з етилацетату одержуючи білу тверду речовину (0.260г). Тпл. 142-143°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S: С, 58.10; Н, 4.63; N, 10.16. Знайдено: С, 58.11; Н, 4.91; N, 9.83.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 201 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 200 замінюючи 4-амінометилбензолсульфонамід відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 3 годин.

ПРИКЛАД 201

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-метоксифенокси)нікотинамід

Тпл. 69-71°C. Елементний аналіз розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С, 72.39; Н, 6.16; N, 7.14. Знайдено: С, 69.42; Н, 6.34; N, 7.17.

ПРИКЛАД 202

2-(3-Фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

До перемішуємого розчину 2-(3-фторфенокси)нікотинової кислоти (0.250г, 1.07ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.195грам, 1.18ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.173грам; 1.28ммоль) в сухому диметилформаміді (15мл) додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламіно)пропіл-3-етилкарбодіімід (0.173грам, 1.28ммоль) і перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 300мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.400г). Тпл. 106-108°C; Елементний аналіз розраховано

для  $C_{22}H_{21}N_2O_3F$ : С, 69.46; Н, 5.56; N, 7.36. Знайдено: С, 69.05; Н, 5.68; N, 7.25.

ПРИКЛАД 203

N-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-2-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]ацетамід

До 2-(4-ацетилфеніл)-N-[2-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]ацетамду (0,270грам, 0.741ммоль) в тетрагідрофурані (15мл) при температурі  $-78^{\circ}C$  через шприц додавали 1.0М розчин метиллітію в тетрагідрофурані (1.63мл, 1.63ммоль) і одержаний розчин перемішували при  $-78^{\circ}C$  протягом 75 хвилин. Додавали додаткову порцію 0.8мл метиллітію і суміш нагрівали при  $0^{\circ}C$  протягом 10 хвилин і потім охолоджували до  $-78^{\circ}C$ . Суміш гасили водою, поступово нагрівали до кімнатної температури і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш 2% метанол/метиленхлорид, одержуючи білу тверду речовину. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи тверду речовину (0.032г). Тпл.  $135-137^{\circ}C$ ; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{21}N_2O_3F$ : С, 69.46; Н, 5.56; N, 7.36. Знайдено: С, 69.46; Н, 5.92; N, 7.73.

ПРИКЛАД 204

(-)-N-[5-(1-Гідроксиетил)тіоФен-2-ілметил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

N-[5-(1-Гідроксиетил)тіофен-2-ілметил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід (0.287г) розділяли за допомогою Chiral Cel OJ Column використовуючи в якості елюенту суміш 70/30 гептан/ізопропанол, одержуючи продукт. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.070г). Тпл.  $85-87^{\circ}C$ ; Елементний аналіз розраховано для  $C_{18}H_{17}N_3O_3S$ : С, 60.83; Н, 8.82; N, 11.82. Знайдено: С, 55.38; Н, 4.68; N, 10.82.  $A = -7.02^{\circ}$ .

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 205 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 204.

ПРИКЛАД 205

(+)-N-[5-(1-Гідроксиетил)тіоФен-2-ілметил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл.  $88-90^{\circ}C$ ; Елементний аналіз розраховано для  $C_{18}H_{17}N_3O_3S$ : С, 60.83; Н, 8.82; N, 11.82. Знайдено: С, 57.80; Н, 5.06; N, 11.21.  $A = +7.73^{\circ}$ .

ПРИКЛАД 206

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-метилсульфанілфенокси)нікотинамід

До перемішуемого розчину 2-(3-Метилсульфанілфенокси)нікотинової кислоти (2.5грам, 9.58ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (1.896грам, 11.50ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (1.55грам, 11.50ммоль) в сухому диметилформаміді (60мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (2.39грам, 12.45ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 300 мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи жовте масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 3.5% метанол/метиленхлорид, одержуючи білу тверду речовину. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.550г). Тпл.  $107-109^{\circ}C$ ; Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{24}N_2O_3S$ : С, 67.62; Н, 5.92; N, 6.86. Знайдено: С, 67.53; Н, 5.76; N, 6.91.

ПРИКЛАД 207

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-метилсульфанілфенокси)нікотинамід

Розчин N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-метилсульфанілфенокси)нікотинаміду (3.5грам, 8.5ммоль) і МСРВА (3.945грам, 18.8ммоль) в метиленхлориді (40мл) перемішували при кімнатній температурі 1 годину. Суміш розводили етилацетатом, промивали водою, 1N розчином гідроксиду натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 2% метанол/метиленхлорид, одержуючи білу тверду речовину (1.64г). Тпл.  $51-53^{\circ}C$ ; Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{24}N_2O_3S$ : С, 62.71; Н, 5.49; N, 6.38. Знайдено: С, 61.87; Н, 5.48; N, 6.29.

ПРИКЛАД 208

N-Піридин-4-ілметил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Розчин 2-(піридин-3-ілокси)нікотинової кислоти (0.0664грам, 0.31ммоль) в тієнілхлориді (1.12мл, 15.4ммоль) нагрівали до  $50^{\circ}C$ . Через 1.5 години реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. При кімнатній температурі додавали піридин (2.5мл) і С-піридин-4-ілметиламін (47МІ, 0.47 ммоль). Через 2 годин суміш концентрували під вакуумом видаляючи піридин. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 9/1 етилацетат/метанол, одержуючи тверду речовину (0.0331г). Тпл.  $142-144^{\circ}C$ ; Елементний аналіз розраховано для  $O_{17}H_{14}N_4O_2$ : С, 66.66; Н, 4.61; N, 18.29. Знайдено: С, 66.40; Н, 4.56; N, 17.94.

ПРИКЛАД 209

2-(4-Фторфенокси)-N-(5-метилпіразин-2-ілметил)нікотинамід

Розчин 2-(4-фторфенокси)нікотинової кислоти (0.0766грам, 0.33ммоль) в тієнілхлориді (2мл) нагрівали до  $50^{\circ}C$ . Через 1.5 годині реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували при пониженому тиску. Одержаний залишок розчиняли в піридині (2мл) і додавали С-(5-метилпіразин-2-іл)-метиламін (0.14грам, 1.0ммоль). Через 1.5 години суміш концентрували під вакуумом і очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1:1 етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину. Тпл.  $159^{\circ}C$ ; Елементний аналіз розраховано для  $C_{18}H_{15}N_4O_2F$ : С, 63.90; Н, 4.47; N, 16.56. Знайдено: С, 63.78; Н, 4.39; N, 16.26.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 210 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 209 замінюючи С-(5-метилпіразин-2-іл)-метиламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИКЛАД 210

Етиловий естер 5-([2-(4-фторсренокси)піридин-3-карбоніл]аміно)-пентанової кислоти

Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{21}N_2O_4F$ : С, 63.32; Н, 5.87; N, 7.77. Знайдено: С, 62.42; Н, 5.62; N, 7.52;  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.21 (3H, T, J = 7.1 Гц), 1.69 (4 H, м), 2.33 (2 H, т. J = 6.2 Гц), 3.49 (2 H, м), 4.08 (2 H, к, J = 7.06, 14.11), 7.13 (4 H, м), 7.86 (1 H, с), 8.17 (1 H, дд, J = 2.08, 4.77), 8.59 (1 H, дд, J = 2.07, 7.67).

#### ПРИКЛАД 211

2-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)Феніл]-N-[2-(піридин-3-ілокси)-піридин-3-іл]ацетамід

До розчину 2-(4-ацетилфеніл)-N-[2-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]ацетаміду (0.130грам, 0.374ммоль) в тетрагідрофурані (10мл) при температурі  $-78^\circ C$  додавали 1.0М розчин метиллітію в тетрагідрофурані (1.123мл, 1.123ммоль) і одержаний розчин перемішували при  $-78^\circ C$  протягом 30 хвилин, після чого Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури на 30 хвилин і потім охолоджували до  $-78^\circ C$ . Суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували одержуючи продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі; використовуючи в якості елюенту 3% розчин метанол/метиленхлорид. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.045г). Тпл.  $122-124^\circ C$ ;

Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{21}N_3O_3$ : С, 69.41; Н, 5.82; N, 11.50. Знайдено: С, 69.02; Н, 6.12; N, 11.30.

#### ПРИКЛАД 212

2-(4-Фторфенокси)-N-(5-гідрокси-5-метилгексил)нікотинамід

До розчину етилового естеру 5-([2-(4-фторфенокси)піридин-3-карбоніл]аміно)пентанової кислоти (0.0231грам, 0.06ммоль) в тетрагідрофурані (1мл) при температурі  $-78^\circ C$  через шприц додавали 1.4М розчин метиллітію в діетиловому ефірі (186Мл, 0.26ммоль) і одержаний розчин перемішували при  $-78^\circ C$  протягом 2 годин. Додавали 200Мл води і суміш нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили етилацетатом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи чисте масло. Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{23}N_2O_3F$ : С, 65.8; Н, 6.69; N, 8.09. Знайдено: С, 63.17; Н, 5.73; N, 7.46;  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.21 (6H, м), 1.51 (3 H, м), 1.67 (2 H, м), 3.52 (2 H, М), 4.10 (1 H, К, J = 7.17, 14.30), 7.17 (4 H, М), 7.86 (1 H, с), 8.20 (1 H, дд, J = 2.11, 4.89), 8.58 (1 H, дд, J = 2,16, 7.67).

#### ПРИКЛАД 213

N-[2-(3-Аиетилфенокси)піридин-3-іл]-2-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]ацетамід

До розчину 2-(4-ацетилфеніл)-N-[2-(3-ціанофенокси)-піридин-3-іл]ацетаміду (0.250грам, 1.484ммоль) в тетрагідрофурані (15мл) при температурі  $-78^\circ C$  додавали 1.0М розчин метиллітію в тетрагідрофурані (5.2мл, 5.2ммоль) і одержаний розчин перемішували при  $-78^\circ C$  протягом 1 години. Додавали додаткову порцію 2.0мл метиллітію і одержаний розчин перемішували на протязі 5 хвилин нагріваючи його до кімнатної температури. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 30% етилацетат/гексан. Перекристалізовували з суміші етилацетат/ гексан одержуючи білі кристали (0.082г). Тпл.  $85-87^\circ C$ ; Елементний аналіз розраховано для  $C_{24}H_{24}N_2O_4$ ; С, 71.27; Н, 5.98; N, 6.93. Знайдено: С, 68.61; Н, 6.30; N, 6.19.

#### ПРИКЛАД 214

2-(3-Ціанофенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід

До розчину етилового естеру 4-([2-(3-ціанофенокси)піридин-3-ілкарбамоіл]метил)-циклогексанкарбоненої кислоти (0.180грам, 0.46ммоль) в тетрагідрофурані (6мл) при температурі  $-78^\circ C$  через шприц додавали 1.4М розчин метиллітію в діетиловому ефірі (980Мл, 1.37ммоль) і одержаний розчин перемішували при  $-78^\circ C$  на протязі 2 годин. Реакційну суміш гасили 200Мл насиченого розчину  $NH_4Cl$  і нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили етилацетатом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи а світло-жовте масло, яке кристалізувалось при стоянні. Тпл.  $129-130^\circ C$ ; Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{27}N_3O_3$ : С, 70.21; Н, 6.92; N, 10.68. Знайдено: С, 69.23; Н, 6.88; N, 10.37.

#### ПРИКЛАД 215

Метилловий естер 3-[3-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензилкарбамоіл]піридин-2-ілокси]-бензойної кислоти

До перемішуемого розчину 2-(3-метоксикарбонілфенокси)нікотинової кислоти (0.400грам, 1.463ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.266грам, 1.61ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.237грам, 1.755ммоль) в сухому диметилформаміді (20мл) додавали гідрохлорид 2-діетиламіноетилхлорид (0.365грам, 1.90ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи білу піну (0.360г). МС (м/е) 420 ( $M^{+1}$ );  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.50 (6 H, с), 3.90 (3 H, с), 4.70 (2 H, д, J = 5.60 Гц), 7.20-8.65 (12 H, м).

#### ПРИКЛАД 216

2-(4-Фторфенокси)-N-(5-оксоморфолін-2-1лметил)нікотинамід

Розчин гідрохлориду 6-амінометилморфолін-3-ону (0.200грам, 1.2ммоль) і триетиламіну (0.150грам, 1.5ммоль) в диметилформаміді перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До перемішуемого розчину додавали 2-(4-фторфенокси)нікотиновою кислоту (0.280грам, 1.2ммоль), 1-гідроксибензотриазолгідрат

(0.237грам, 1.755ммоль) і гідрохлорид 2-діетиламіноетилхлориду (0.30грам, 1.56ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 5% розчин метанол/метиленхлорид. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білі кристали (0.175г). Тпл. 157-159°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{17}H_{16}N_3O_4F$ : С, 59.14; Н, 4.67; N, 12.17. Знайдено: С, 59.00; Н, 4.69; N, 12.19.

#### ПРИКЛАД 217

2-(3-Ціанофенокси)-N-(5-метилпіразин-2ілметил)нікотинамід

Розчин 2-(3-ціанофенокси)нікотинової кислоти (0.0067грам, 0.03ммоль) в тієнілхлориді (500Мл, 6.9ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і концентрували при пониженому тиску, одержуючи білу тверду речовину. До одержаного залишку додавали піридин (300Мл) і С-(5-метилпіразин-2-іл)метиламін (0.0038грам, 0.03ммоль). Суміш залишали при кімнатній температурі на 3 години і потім концентрували під вакуумом, одержуючи білу тверду речовину (0.0093г). Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{15}N_5O_2$ : С, 66.08; Н, 4.38; N, 20.26. Знайдено: С, 56.89; Н, 5.02; N, 18.31.

#### ПРИКЛАД 218

N-[2-(3-Ціанофенокси)піридин-3-]-2-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]ацетамід

До розчину 2-(4-ацетилфеніл)-N-[2-(3-ціанофенокси)-піридин-3-іл]ацетаміду (0.360грам, 0.96ммоль) в тетрагідрофурані (15мл) при температурі -78°C додавали 1.0М розчин метиллітію (2.03мл, 2.03ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) і одержаний розчин перемішували при -78°C на протязі 1 години. Реакційну суміш гасили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 40% етилацетат/гексан. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білі кристали (0.115г). Тпл. 97-99°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{21}N_3O_3$ : С, 71.30; Н, 5.46; N, 10.85. Знайдено: С, 70.96; Н, 5.30; N, 10.69.

#### ПРИКЛАД 219

2-(Піридин-3-ілокси)-N-(4-трифторацетилбензил)нікотинамід

До перемішуємого розчину 2-(піридин-3-ілокси)-N-[4-(2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил)бензил]нікотинаміду (0.350грам, 0.87ммоль), NMO (0.153грам, 1.3ммоль) і 4А молекулярні сита (0.5г) в метиленхлориді і додавали ТРАР (0.015грам, 0.04ммоль), одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі на протязі 4 годин. Суміш фільтрували крізь целіт, промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 5% метанол/метиленхлорид, одержуючи тверду речовину (0.151г). Тпл. 134-136°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{14}N_3O_3F_3$ : С, 59.85; Н, 3.52; N, 10.47. Знайдено: С, 59.56; Н, 3.63; N, 10.20.

#### ПРИКЛАД 220

2(3-Ацетилфенокси)-N-піридин-4-тметилнікотинамід

До розчину 2-(3-ацетилфенокси)нікотинової кислоти (0.356грам, 1.39ммоль), С-піридин-4-ілметиламіну (0.150грам, 1.39ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.224грам, 1.66ммоль) в сухому диметилформаміді додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (0.319грам, 1.66ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 100мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту етилацетат, одержуючи білу тверду речовину. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.220г). Тпл. 148-150X; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{17}N_3O_3$ : С, 67.15; Н, 4.93; N, 12.10. Знайдено: С, 66.57; Н, 4.55; N, 11.43.

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 221-224 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 220 замінюючи С-піридин-4-ілметиламін відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИКЛАД 221

2-(3-Ацетилфенокси)-N-[4-(1-пдрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

Тпл. 52-54°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{24}H_{24}N_2O_4$ : С, 71.27; Н, 5.98; N, 6.93. Знайдено: С, 69.78; Н, 5.54; N, 6.83.

#### ПРИКЛАД 222

2-(3-Ацетилфенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинамід

Тпл. 140-142°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{17}N_2O_3Cl$ . С, 66.23; Н, 4.50; N, 7.36. Знайдено: С, 65.84; Н, 4.22; N, 6.88.

#### ПРИКЛАД 223

2-(3-АцетилФенокси)-N-[4-(1-гідроксиетил)бензил]нікотинамід

Тпл. 105-107°C; МС (м/е) 391 ( $M^+ + 1$ ).

#### ПРИКЛАД 224

2-(3-Ацетилфенокси)-N-(4-сульфаміоілбензил)нікотинамід

Тпл. 162-164°C; МС (м/е) 425 ( $M^+$ );  $^1H$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  2.55 (3H, с), 4.56 (2 H, д, J = 6.0 Гц), 7.2-9.2 (12 H, м).

#### ПРИКЛАД 225

2-[3-(1-Гідрокси-1-метилетил)фенікси]-N-піридин-4-ілметилнікотинамід

До розчину 2-(3-ацетилфенокси)-N-піридин-4-ілметилнікотинаміду (0.180грам, 0.51ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) при температурі -78°C додавали 1.0М розчин метиллітію в суміші ТГФ/кумен (1.14мл, 1.14ммоль) і одержаний розчин перемішували при -78°C на протязі 1 години. Реакційну суміш гасили водою і розводили етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи продукт, який очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту етилацетат, одержуючи білу піну. МС (м/е) 364 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.58 (6H, c), 4.70 (2 H, д, J = 5.81 Гц), 7.0-8.7 (12 H, м).

ПРИКЛАД 226

N-(2-Хлорбензил)-2-[3-(1-гідрокси-1-метилетил)Фенікси]нікотинамід

До розчину 2-(3-ацетилфенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинаміду (0.410грам, 1.307ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) при температурі -78°C додавали 1.0М розчин метиллітію (2.7мл, 2.697ммоль), суміш перемішували при -78°C на протязі 1 годину і повільно нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години Реакційну суміш гасили водою і розводили етилацетатом. Органічний шар промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту розчин 2% метанол/метиленхлорид, одержуючи масло. МС (м/е) 397 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.60 (6H, c), 4.78 (2 H, д, J = 6.01 Гц) 7.0-7.5 (9 H, м), 8.20 (1 H, м), 8.55 (1 H, шс), 8.62 (1 H, м).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 227 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 226 замінюючи 2-(3-ацетилфенокси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)-нікотинамід відповідним кетоном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 227

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-[3-(1-гідрокси-1-метилетил)фенікси]-нікотинамід

МС (м/е) 421 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54 (6H, c), 1.57 (6H, c), 4.67 (2 H, д). 7.0-7.5 (9 H, м), 8.10-8.70 (3 H, м).

ПРИКЛАД 228

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-трифторметоксифенокси)нікотинамід

До розчину 2-(3-трифторметоксифенокси)нікотинової кислоти (0.409грам, 1.366ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-ол (0.200грам, 1.24ммоль) і 1-гідроксибензотриазол-гідрату (0.185грам, 1.366ммоль) в сухому диметилформаміді додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (0.286грам, 1.50ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили етилацетатом, промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 3.5% метанол/метиленхлорид, одержуючи масло (0.430г). МС (м/е) 447 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (6H, c), 4.70 (2 H, д, J = 5.81 Гц), 7.0-7.5 (9 H, м), 8.00 (1 H, шс), 8.20 (1 H, м), 8.65 (1 H, м).

ПРИКЛАД 229

N-(4-Ацетилциклогексилметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

До розчину етилового естеру 4-[[2-(4-фторфенокси)піридин-3-ілкарбамоіл]метил]-циклогексанкарбонної кислоти (3.01грам, 7.5ммоль) в тетрагідрофурані (40мл) при температурі -78°C повільно додавали 1.4М розчин метиллітію в діетиловому ефірі (16.1мл, 22.5ммоль), суміш перемішували при -78°C протягом 1 години і повільно нагрівали до -30°C. Реакційну суміш гасили 600 Мл насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl і нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили етилацетатом, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи світло-жовте масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту 3/2 гексан/етилацетат до 1/3 гексан/етилацетат, одержуючи чисте масло, яке отверділо при стояні (0.3500г). Тпл. 110-111°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F: С, 68.09; Н, 6.26; N, 7.56. Знайдено: С, 67.32; Н, 6.26; N, 7.40.

ПРИКЛАД 230

2-(2,4-Дифторфенокси)-N-[1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

До розчину 2-(2,4-дифторфенокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.19ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.217грам, 1.31ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.177грам, 1.31ммоль) в сухому диметилформаміді додавали гідрохлорид 1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (0.273грам, 1.43ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш виливали в 100мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 40% етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину. Перекристалізували з суміші етилацетат/ гексан одержуючи білу тверду речовину (0.336г). Тпл. 92-94°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>2</sub>: С, 66.32; Н, 5.06; N, 7.03. Знайдено: С, 66.28; Н, 4.92; N, 6.89.

ПРИКЛАД 231

2-(3,4-Дифторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

До розчину 2-(2,3-дифторфенокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.19ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.217грам, 1.31ммоль) і 1-гідроксибензотриазол-гідрату (0.177грам, 1.31ммоль) в сухому диметилформаміді додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (0.273грам, 1.43ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш виливали в 100мл води і

екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш 40% етилацетат/гексан, одержуючи масло. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.337г). Тпл. 98-100°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{20}N_2O_3F_2$ : С, 66.32; Н, 5.06; N, 7.03. Знайдено: С, 66.40; Н, 4.94; N, 6.89.

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 232-233 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 231 замінюючи 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-ол відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 232

2-(3,4-Дифторфенокси)-N-[4-(1-гідроксициклобутил)бензил]нікотинамід

Тпл. 74-76°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{20}N_2O_3F_2$ : С, 67.31; Н, 4.91; N, 6.83. Знайдено: С, 67.14; Н, 4.93; N, 6.67.

ПРИКЛАД 233

N-[2-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]2-(3,4-дифторфенокси)нікотинамід

Тпл. 119-211°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{19}N_2O_3F_2Cl$ : С, 61.65; Н, 4.42; N, 6.47. Знайдено: С, 61.31; Н, 4.56; N, 6.65.

ПРИКЛАД 234

Етиловий естер 4-({[2-(3-ацетилфенокси)піридин-3-карбоніл]аміно}метил)-циклогексанкарбонової кислоти

Розчин гідрохлориду етилового естеру 4-амінометилциклогексанкарбонової кислоти (0.410грам, 1.853ммоль), 2-(3-ацетилфенокси)нікотинової кислоти (0.500грам, 1.946ммоль), 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.275грам, 2.04ммоль) і гідрохлорид (1-(3-діметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.330грам, 2.22ммоль) в диметилформаміді (30мл) перемішували на протязі 10 хвилин. До перемішуємого розчину додавали триетиламін (0.280грам, 2.78ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі при кімнатній температурі. Суміш розводили водою (200мл) і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи жовту тверду речовину, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 40% етилацетат/гексан. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білі кристали (0.680г). Тпл. 118-120°C;  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.02 (2H, к, J = 12.866 Гц), 1.2 (3 H, Т), 1.4 (2 H, к), 1.6 (1 H, м), 1.85 (2 H, д, J = 12.5 Гц), 2.0 (2 H, д, J = 12.5 Гц), 2.2 (1 H, м), 2.6 (3 H, с), 3.4 (2 H, м), 4.10 (2 H, Т), 7.2-8.7 (7 H, м).

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 235-237 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 234 замінюючи гідрохлорид етилового естеру 4-амінометилциклогексанкарбонової кислоти відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 235

2-(3-Ацетилфенокси)-N-[2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

Тпл. 102-104°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{24}H_{23}N_2O_4Cl$ : С, 65.68; Н, 5.28; N, 6.38. Знайдено: С, 65.39; Н, 5.08; N, 6.15.

ПРИКЛАД 236

2-(4-Ацетилфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

Тпл. 95-97°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{24}H_{24}N_2O_4$ : С, 71.27; Н, 5.98; N, 6.93. Знайдено: С, 70.19; Н, 5.93; N, 7.02.

ПРИКЛАД 237

2-(3-Ацетилфенокси)-N-[2-фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

Тпл. 68-70°C; МС (m/e) 423 ( $M^{+1}$ ).

ПРИКЛАД 238

2-(3,5-Дифторсѐнокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

До розчину 2-(3,5-дифторфенокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.19ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.197грам, 1.19ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.177грам, 1.31ммоль) в сухому диметилформаміді додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (0.273грам, 1.43ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш виливали в 100мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили, над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 40% етилацетат/гексан, одержуючи масло. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.328г). Тпл. 68-70°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{20}N_2O_3F_2$ : С, 66.32; Н, 5.06; N, 7.03. Знайдено: С, 67.30; Н, 5.39; N, 6.56.

ПРИКЛАД 239

транс-2-(2,4-Дифторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]-нікотинамід

До етилового естеру транс-4-({[2-(2,4-дифторфенокси)піридин-3-карбоніл]аміно}-метил)циклогексанкарбонової кислоти (0.516грам, 1.23ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) при температурі 0°C по краплям додавали 3.0М розчин метилмагнійхлориду (1.2мл, 3.7ммоль) і одержаний розчин перемішували 1 годину. Реакційну суміш виливали в 150мл води, підкислювали щавлевою кислотою до pH=3 і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином HCl, 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили

над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 50% гексан/етилацетат, одержуючи масло. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.207г). Тпл. 92-94°C;

Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{26}N_2O_3F_2$ : С, 65.33; Н, 6.48; N, 6.93. Знайдено: С, 65.27; Н, 6.26; N, 6.73. Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 240 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 239 замінюючи етиловий естер транс-4-((2-(2,4-дифторфенокси)піридин-3-карбоніл)аміно)-метилциклогексанкарбонової кислоти відповідним естером. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 240

транс-2-(3,4-Дифторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]-нікотинамід  
Тпл. 80-82°C; МС (м/е) 405 ( $M^{+1}$ ).

ПРИКЛАД 241

Етиловий естер 4-((2-(3-нітрофенокси)піридин-3-карбоніл)аміно)метил)-циклогексанкарбонової кислоти

До перемішаного розчину гідрохлориду етилового естеру 4-амінометилциклогексанкарбонової кислоти (0.500грам, 2.26ммоль), 2-(3-нітрофенокси)нікотинової кислоти (0.588грам, 2.26ммоль), 1-гідроксибензотриазол-гідрату (0.366грам, 2.71ммоль) і гідрохлориду (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (0.564грам, 2.93ммоль) в диметилформаміді (50мл) додавали триетиламін (0.456грам, 4.52ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі вихідних при кімнатній температурі. Суміш розводили водою (150мл) і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 40% етилацетат/гексан, одержуючи масло (1.05г). МС (м/е) 428( $M^{+1}$ );  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.01 (2H, м), 1.2 (3H, т), 1.4 (2H, к), 1.6 (1 H, м), 1.90 (2 H, д, J = 12.5 Гц), 2.0 (1 H, д, J = 12.5 Гц), 2.2 (1 H, м), 3.4 (2 H, м), 4.10 (2 H, к), 7.20-8.7 (7 H, м).

ПРИКЛАД 242

2-(3-Ацетилфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексанметил]нікотинамід  
Розчин

N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]-2-[3-(2-метил[1,3]діоксо-лан-2-іл)фенокси]нікотинамід (0.400грам, 0.88ммоль) в оцтовій кислоті (10мл) перемішували на протязі 3 годин при кімнатній температурі. Суміш розводили 250мл етилацетату, промивали 1N розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували до масла, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 40% етилацетат/гексан. Перекристалізували одержуючи тверду речовину (0.055г). Тпл. 105-107°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{24}H_{30}N_2O_4$ : С, 70.22; Н, 7.37; N, 6.82. Знайдено: С, 68.43; Н, 7.32; N, 6.71.

ПРИКЛАД 243

2-(3-Ціано-4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

До розчину 2-(3-ціано-4-фторфенокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.16ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.192грам, 1.16ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.172грам, 1.28ммоль) в сухому диметилформаміді додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід (0.267г, 1.39ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш виливали в 100мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 50% етилацетат/ гексан, одержуючи масло. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.276г). Тпл. 147-149°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{20}N_3O_3F$ : С, 68.14; Н, 4.97; N, 10.36. Знайдено: С, 67.77; Н, 5.00; N, 10.15.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 244 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 243 замінюючи 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-ол відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 244

N-[2-Хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-ціано-4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 151-153°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{23}H_{19}N_3O_3FCl$ : С, 62.80; Н, 4.35; N, 9.55. Знайдено: С, 63.16; Н, 4.44; N, 9.49.

ПРИКЛАД 245

2-(4-Фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід

До метилового естеру 4-((2-(4-фторфенокси)піридин-3-карбоніл)аміно)метил)циклогексанкарбонової кислоти (0.0221грам, 0.06ммоль) в тетрагідрофурані (1мл) при температурі -78°C додавали 1.4М розчин метиллітію в діетиловому ефірі (171Мл, 0.24 ммоль) і одержаний розчин перемішували при -78°C на протязі 2 годин. Реакційну суміш гасили 200Мл насиченого розчину  $NH_4Cl$  і нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрували крізь шар сульфату магнію і концентрували, одержуючи світло-коричневу піну, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 1/1 гексан/етилацетат до 95/5 метилхлорид/метанол, одержуючи чисту плівку (0.0111г). Тпл. 78-80°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{22}H_{27}N_2O_3F$ : С, 68.37; Н, 7.04; N, 7.25. Знайдено: С, 68.32; Н, 7.04; N, 7.27.

ПРИКЛАД 246

N-(2-Хлорбензил)-2-(піридин-3-ілметокси)нікотинамід

До розчину 2-(піридин-3-ілметокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.3ммоль), 2-хлорбензиламіну (0.202грам, 1.43ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.210грам, 1.56ммоль) в сухому диметилформаміді

(10мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.324грам, 1.69ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 50мл води і 50мл 1N розчину гідроксиду натрію і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 5% метанол/метиленхлорид. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білі кристали (0.116г). Тпл. 91-93°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Cl: C, 64.50, H, 4.56; N, 11.88. Знайдено: C, 64.38; H, 4.58; N, 11.97.

#### ПРИКЛАД 247

N-[[4-(Диметиламіно)феніл]метил]-2-(4-фторфенокси)-3-піридинкарбоксамід

До розчину 1.00г (2.96ммоль) N-(4-амінобензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинаміду в 20мл ацетонітрилу додавали 1.44мл (17.8ммоль) водного 37% розчину формальдегіду після чого додавали 0.558г (4.45ммоль) NaCNBH<sub>3</sub>. Після перемішування на протязі 16 годин при кімнатній температурі, суміш підкислювали, руйнуючи залишок NaCNBH<sub>3</sub> і частково відганяли ацетонітрил. Залишок доводили до pH 6-7 і потім екстрагували EtOAc (2x200мл). Об'єднані екстракти промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (1x100мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1x100мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і розчинник відганяли під вакуумом, одержуючи 1.55г масла. Очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи в якості елюенту 40% EtOAc-гексан, одержуючи 992мг масла, яке повільно отверділо при стоянні. Розтирали з гексаном одержуючи 872мг (вихід 81%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді білої твердої речовини. Тпл. 99.5-101.5°C. Елементний аналіз розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>F; C, 69.03; H, 5.51; N, 11.50. Знайдено: C, 69.32; H, 5.52; N, 11.58.

#### ПРИКЛАД 248

2-(4-Фторфенокси)-а-[2-(4-метоксифеніл)етил]-3-піридинметанол

Розчин 0.250г (1.15ммоль) 2-(4-фторфенокси)-3-піридинкарбоксаміду в 5мл тетрагідрофурану охолоджували до температури -78°C і по краплям до нього додавали 1.0мл розчину реагенту Грин'яру, одержаного з 2.62г (15.3ммоль) 1-(2-хлоретил)метоксибензолу і 0.559г (23.0ммоль) магнієвої стружки в 13мл ТГФ. Після 2 годин перемішування додавали 0.5мл реагенту Грин'яру і суміш гасили, додаючи 2мл насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl. Після нагрівання до кімнатної температури суміш розділяли між 50мл води і 200мл EtOAc, і відокремлений органічний шар промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і розчинник відганяли під вакуумом одержуючи 0.53г безбарвного масла. Дві очистки за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи в якості елюенту 25% EtOAc-гексан і 25% ефір-толуол, відповідно, приводили до одержання 339мг (вихід 64%) вказаної у заголовку сполуки, що мала вигляд масла. MS; m/e 354 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИКЛАД 249

1-[2-(4-Фторфенокси)-3-піридиніл]-3-(4-метоксифеніл)-1-пропанон

Розчин 353мг (1.00ммоль) 2-(4-фторфенокси)-а-[2-(4-метоксифеніл)етил]-3-піридинметанолу в 5мл ацетону охолоджували до 0°C і обробляли 1.6мл (2.00ммоль) 1.25M розчином реагенту Jones. Суміш поступово нагрівали до кімнатної температури і потім гасили, додаючи 5мл ізопропанолу. Залишок відділяли фільтруванням, фільтрат відганяли під вакуумом і залишок розділяли між 50 мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і 100мл EtOAc. Відділені органічні шари об'єднували з 100мл EtOAc, повторно відділяли водний шар, промивали насиченим водним розчином хлориду натрію (50мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і розчинник відганяли під вакуумом. Залишок розтирали з гексаном, одержуючи 271мг (вихід 77%) вказаної в заголовку сполуки, Тпл. 73-74°C. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.03 (2 H, T, J = 7 Гц), 3.43 (2 H, t, J = 7 Гц), 3.78 (3 H, c), 6.75-7.18 (9 H, m), 8.17 (1 H, dd, J = 2, 8 Гц), 8.25 (1 H, dd, J = 2, 4 Гц); Елементний аналіз розраховано для C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>F•0.25 H<sub>2</sub>O: C 70.87; H, 5.10; N, 3.94. Знайдено: C, 70.88; H, 4.79; N, 3.79.

#### ПРИКЛАД 250

3-(2-Хлорфеніл)-1-[2-(4-фторфенокси)-3-піридиніл]-1-пропанон

Розчин 226мг (0.496ммоль) т-бутилового естеру

а-[(2-хлорфеніл)метил]-2-(4-фторфенокси)-В-оксо-3-піридинпропанової кислоти в 5мл трифтороцтової кислоти перемішували при кімнатній температурі на протязі 4 годин. Розчинник відганяли під вакуумом і залишок розводили 5мл Толуолу, нагрівали із зворотнім холодильником на протязі 2 годин і розчинник відганяли під вакуумом. Залишок розчиняли в 100мл EtOAc, швидко промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (1x50мл) і насиченим водним розчином хлориду натрію (1x50мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і розчинник відганяли під вакуумом одержуючи 125мг масла. Масло очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи в якості елюенту 40% ефір-гексан, одержуючи 120мг (вихід 68%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді безбарвного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.20 (2 H, T, J = 8 Гц), 3.49 (2 H, T, J = 8 Гц), 7.06-7.32 (9 H, m), 8.19 (1 H, dd, J = 2, 7 Гц), 8.25 (1 H, dd, J = 2, 5 Гц); MS (m/e) 356,358 (M<sup>+</sup>+1).

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 251-255 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 250 замінюючи сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 60 відповідним субстратом. Масспектри знімали за допомогою термоспрей методу.

#### ПРИКЛАД 251

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-3-(4-фторфеніл)пропан-1-он <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.07 (2 H, T, J = 7 Гц),

3.45 (2 H, T, J = 7 Гц), 6.92-7.20 (9 H, m), 8.18 (1 H, dd, J=2, 8 Гц), 8.25 (1 H, dd, J = 2, 5 Гц); MS (m/e) 340 (M<sup>+</sup>+1).

#### ПРИКЛАД 252

1-Г-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-3-(4-трифторметилфеніл)пропан-1-он  
Тпл. 94-95°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{15}F_4NO_2$ : С, 64.78; Н, 3.88; N, 3.60. Знайдено: С,

64.44; Н, 3.93; N, 3.45.

ПРИКЛАД 253

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-3-(4-трифторметоксифеніл)пропан-1-он

Тпл. 79-81°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{15}F_4NO_3$ : С, 62.23; Н, 3.73; N, 3.46. Знайдено: С, 62.11; Н, 3.77; N, 3.57.

ПРИКЛАД 254

3-(3,5-Дифторфеніл)-1-[2-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]пропан-1-он

Тпл. 69-70°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{14}F_3NO_2$ : С, 67.22; Н, 3.95; N, 3.92. Знайдено: С, 67.19; Н, 3.74; N, 3.92.

ПРИКЛАД 255

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-3-(2,4,6-трифторфеніл)пропан-1-он

Тпл. 84-85°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{13}F_4NO_2$ : С, 64.00; Н, 3.49; N, 3.73. Знайдено: С, 64.07; Н, 3.31; N, 3.66.

ПРИКЛАД 256

1-[2-(4-Фторфенокси)-3-піридиніл]-3-феніл-1-пропанон

До гідриду натрію одержаного промиванням 351мг (7.73ммоль) 50% дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі пентаном, додавали 10 мл диметилформаміду після чого додавали 867мг (7.73ммоль) п-фторфенолу. Після припинення виділення водню до суміші додавали 886мг (3.87ммоль)

1-(2-фторпіридин-3-іл)-3-фенілпропан-1-он, що був розчинений в мінімальній кількості ДМФА. Суміш нагрівали при температурі 80°C протягом 3 годин і розчинник відганяли під вакуумом. Одержаний залишок розділяли між 200мл ефіру і 50мл водного 1N розчину гідроксиду натрію і відокремлений органічний шар промивали водним 1N розчином гідроксиду натрію (1x50мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1x100мл), сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли під вакуумом одержуючи 1.16г білої твердої речовини. Перекристалізовували з гексану одержуючи 1.06г (вихід 85%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді білої твердої речовини, Тпл. 82-83°C. Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{16}FNO_2$ : С, 74.75; Н, 5.02; N, 4.36. Знайдено: С, 74.63; Н, 4.97; N, 4.31.

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 257-270 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 256 замінюючи сполуку описану в ПРИГОТУВАННІ 63а відповідним субстратом, і коли вказано 3-гідроксипіридин на п-фторфенол. Продукти очищали за допомогою розтирання продуктів і/або флеш-хроматографією. Масспектри знімали за допомогою АРСІ методу.

ПРИКЛАД 257

3-Феніл-1-[2-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]пропан-1-он

Тпл. 45-46°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{16}N_2O_2$ : С, 74.98; Н, 5.36; N, 9.20. Знайдено: С, 74.80; Н, 5.35; N, 9.11.

ПРИКЛАД 258

3-(4-Фторфеніл)-1-[2-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]пропан-1-он

Тпл. 62-64°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{15}FN_2O_2$ : С, 70.80; Н, 4.69; N, 8.69. Знайдено: С, 70.55; Н, 4.80; N, 8.69.

ПРИКЛАД 259

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-2-метил-3-фенілпропан-1-он

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.19 (3 Н, д, J = 7 Гц), 2.92 (2 Н, АВХ,  $J_{AB}$  = 13 Гц,  $J_{AX}$  = 6 Гц,  $J_{BX}$  = 8 Гц), 3.87-3.94 (1 Н, м), 7.02-7.24 (10 Н, м), 7.95 (1 Н, дд, J = 2, 7 Гц), 8.19 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц); МС (м/е) 336( $M^+$ +1).

ПРИКЛАД 260

2-Метил-3-Феніл-1-[2-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]пропан-1-он

$^1H$  ЯМР ( $COCl_3$ )  $\delta$  1.20 (3 Н, д, J = 1 Гц), 2.93 (2 Н, АВХ,  $J_{AB}$  = 14 Гц,  $J_{AX}$  = 7 Гц,  $J_{BX}$  = 8 Гц), 3.86-3.95 (1 Н, м), 7.06-7.49 (8 Н, м), 7.94-7.97 (1 Н, м), 8.16-8.18 (1 Н, м), 8.47-8.50 (2 Н, м); МС (м/е) 319 ( $M^+$ +1).

ПРИКЛАД 261

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-3-фенілбутан-1-он

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.31 (3 Н, д, J = 7 Гц), 3.30-3.52 (3 Н, м), 7.02-7.27 (10 Н, м), 8.01 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8.20 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц); МС (м/е) 336 ( $M^+$ +1).

ПРИКЛАД 262

3-Фент-1-[2-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]бутан-1-он

$^1H$  ЯМР ( $COCl_3$ )  $\delta$  1.31 (3 Н, д, J = 7 Гц), 3.32-3.52 (3 Н, м), 7.06-7.53 (8 Н, м), 8.05 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8.19 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц), 8.49-8.51 (2 Н, м); МС (м/е) 319 ( $M^+$ +1).

ПРИКЛАД 263

3-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)феніл]-1-[2-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]пропан-1-он

$^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1.54 (6Н, с), 1.88 (1 Н, шс), 3.07 (2 Н, т, J = 8 Гц), 3.44 (2 Н, т, J = 8 Гц), 7.11-7.55 (7 Н, м), 8.17-8.21 (2 Н, м), 8.21-8.49 (2 Н, м); МС (м/е) 345 ( $M^+$ +1-18 ( $H_2O$ )).

ПРИКЛАД 264

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-2-фенілетанон

Тпл. 81-82°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{19}H_{14}FNO_2$ : С, 74.26; Н, 4.59; N, 4.56. Знайдено: С,

74.13; Н, 4.61; N, 4.56.

ПРИКЛАД 265

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-2-феноксиетанон

5 Тпл. 105.5-106.5°C; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 5.34 (2 Н, с), 6.73-7.28 (10 Н, м), 8.28-8.33 (2 Н, м); МС (м/е) 324 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 266

2-(2-Хлорфенокси)—1-[2-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]етанон

Тпл. 92-93°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>ClF: С, 63.79; Н, 3.66; N, 3.91. Знайдено: С, 63.43; Н, 3.52; N, 3.94.

10 ПРИКЛАД 267

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-3-фенілпропанон

Тпл. 110-111°C; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.07-7.58 (11 Н, м), 7.75 (1 Н, д, J = 16 Гц), 8.13 (1 Н, дд, J = 2, 7 Гц), 8.27 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц); МС (м/е) 320 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 268

15 Бензофуран-2-іл-[2-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон

Тпл. 102-103°C; Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>F: С, 72.07; Н, 3.63; N, 4.20. Знайдено: С, 71.84; Н, 3.43; N, 4.15.

ПРИКЛАД 269

[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-(1Н-індол-2-іл)метанон

20 Тпл. 169-170°C; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.04-7.17 (7 Н, м), 7.36 (1 Н, дд, J = 1, 8 Гц), 7.46 (1 Н, д, J = 8 Гц), 7.67 (1 Н, д, J = 8 Гц), 7.95 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8.28 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц), 9.20 (1 Н, с); МС (м/е) 333 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 270

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-2-(метилфеніламіно)етанон

25 Тпл. 126-128°C; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.10 (3 Н, с), 4.85 (2 Н, с), 6.61-6.73 (3 Н, м), 7.09-7.21 (7 Н, м), 8.22 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8.27 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц); МС (м/е) 337 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 271

1-[2-(4-Фторфенокси)-3-піридиніл]-3-гідрокси-3-феніл-1-пропанон

30 Розчин 0.114мл (111мг, 1.10ммоль) діізопропіламіну в 8мл тетрагідрофурану охолоджували до температури -78°C і по краплям до нього додавали 0.440мл (1.10ммоль) 2.5М розчин н-бутиллітію в гексані. Після перемішування на протязі 30 хвилин до суміші по краплям додавали розчин 231мг (1.00ммоль) 1-[2-(4-фторфенокси)-3-піридиніл]етанону в 2мл тетрагідрофурану. Після перемішування на протязі 30 хвилин до одержаної суміші додавали 0.112мл (1.07ммоль) бензальдегіду і одержану суміш перемішували 1 годину. Суміш гасили додаванням 2мл насиченого розчину NH<sub>4</sub>Cl і поступово нагрівали до кімнатної температури. Суміш розділяли між 50мл насиченого водного розчину NH<sub>4</sub>Cl і 300мл EtOAc. Відділений органічний шар промивали 50мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію, 50мл насиченого водного розчину хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли під вакуумом одержуючи 259мг масла. Очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи в якості елюенту 40% EtOAc-гексан 211мг (вихід 63%), вказаної в заголовку сполуки, у вигляді масла. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.23 (1 Н, шс), 3.54-3.56 (2 Н, м), 5.34-5.37 (1 Н, м), 7.07-7.41 (10 Н, м), 8.21-8.26 (2 Н, м); АРСІ МС (м/е) 338 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 272

1-[2-(3-Піридилокси)-3-піридинілі]-3-гідрокси-3-Феніл-1-пропанон

45 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.29 (1 Н, шс), 3.52-3.57 (2 Н, м), 5.35-5.38 (1 Н, м), 7.13-7.51 (8 Н, м), 8.23-8.26 (2 Н, м), 8.46-8.49 (2 Н, м); АРСІ МС (м/е) 321 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 273

A-[2-(2-Хлорфеніл)етил]-2-(4-фторфенокси)-3-піридинметанол

50 Розчин 76.0мг (0.214ммоль) 3-(2-хлорфеніл)-1-[2-(4-фторфенокси)-3-піридиніл]-1-пропанолу в 5мл метанолу охолоджували до 0°C і обробляли 8.0мг (0.21ммоль) NaBH<sub>4</sub>. Суміш перемішували на протязі 30 хвилин при температурі 0°C і гасили додаванням 1мл водного 1N розчину хлорводневої кислоти. Розчинник відганяли під вакуумом і залишок розділяли між 100мл EtOAc і 50мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію. Органічний шар промивали насиченим-водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли під вакуумом одержуючи 79мг (100%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді масла. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10-2.32 (2 Н, м), 2.35 (1 Н, д, J = 6 Гц), 2.83-3.08 (2 Н, м), 5.06-5.15 (1 Н, м), 7.01-7.33 (9 Н, м), 7.85 (1 Н, дд, J = 2, 7 Гц), 8.05 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц); термоспрей МС (м/е) 358 і 360 (M<sup>+</sup>+1).

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 274-276 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 273 замінюючи 3-(2-хлорфеніл)-1-[2-(4-фторфенокси)-3-піридиніл]-1-пропанол відповідним субстратом.

ПРИКЛАД 274

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-3-(2,4,6-трифторфеніл)пропан-1-ол

60 Тпл. 90-91°C; <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.00-2.20 (2 Н, м), 2.31 (1 Н, д, J = 5 Гц), 2.71-2.90 (2 Н, м), 4.98-5.08 (1 Н, м), 6.56-6.61 (2 Н, м), 6.99-7.10 (5 Н, м), 7.81 (1 Н, дд, J = 1, 8 Гц), 8.02 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц); термоспрей МС (м/е) 378 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 275

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-3-Фенілпропан-1-ол

65 <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10-2.25 (2 Н, м), 2.20 (1 Н, шс), 2.72-2.92 (2 Н, м), 5.01-5.09 (1 Н, м), 6.99-7.30

(10 Н, м), 7.79(1 Н, дд, J = 1, 7 Гц), 8.03 (1 Н, дд, J=2, 5 Гц); АМРІ МС (м/е) 324 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 276

3-Феніл-1-(2-піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]пропан-1-ол

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.08-2.23 (2 Н, м), 2.60 (1 Н, шс), 2.73-2.89 (2 Н, м), 5.07-5.12 (1 Н, м), 7.04-7.48 (8 Н, м), 7.86-7.89 (1 Н, м), 8.01 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц), 8.40-8.43 (2 Н, м); АМРІ МС (м/е) 307 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 277

(Е)-2-(4-Фторфенокси)-3-[3-(4-метоксифеніл)-1-пропеніл]піридин

Суміш 0.97г (2.7ммоль) 2-(4-фторфенокси)-а-[2-(4-метоксифеніл)етил]-3-піридинметанолу, 0.93г (3.9ммоль) реагенту Бургеса і 20мл бензолу нагрівали із зворотнім холодильником на протязі 4 годин. Охолоджену суміш розділяли між 300мл EtOAc і 100мл насиченого водного розчину гідрокарбонату натрію і відділені органічні шари промивали 100мл насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію і розчинник відганяли під вакуумом одержуючи 1.10г масла. Масло очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи в якості елюенту суміш 15% EtOAc-гексан, одержуючи 0.39г (вихід 42%), вказаної в заголовку сполуки, що мала вигляд масла. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.60 (2 Н, д, J = 7 Гц), 3.82 (3 Н, с), 6.48 (1 Н, дт, J = 7, 16 Гц), 6.78(1 Н, д, J = 16 Гц), 6.86-7.18(9 Н, м), 7.79 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 7.99 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 278 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 277 замінюючи 2-(4-фторфенокси)-а-[2-(4-метоксифеніл)етил]-3-піридинметанол відповідним спиртом.

ПРИКЛАД 278

(Е)-2-(4-Фторфенокси)-3-[3-феніл-1-пропеніл]піридин

<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 3.62 (2 Н, д, J = 7 Гц), 6.51 (1 Н, дт, J = 7, 16 Гц), 6.81 (1 Н, д, J = 16 Гц), 6.83-7.35 (10 Н, м), 7.78 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8.00 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц); АМРІ МС (м/е)306(M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 279

сін-3-[1,2-Дигідрокси-3-(4-метоксифеніл)пропіл]-2-(4-фторфенокси)піридин

До суміші 161мг (1.19ммоль) N-метилморфолш-N-оксидлдрату, 0.175г (0.0175ммоль) 2.5% розчину OsO<sub>4</sub> в т-бутанолі, 0.6мл ацетону і 0.4мл води додавали 200мг (0.596ммоль) (Е)-2-(4-фторфенокси)-3-[3-феніл-1-пропеніл]піридину розчиненого в 2мл ацетону і в 0.5мл води. Суміш перемішували на протязі 16 годин при кімнатній температурі після чого до суміші додавали 5г твердого сульфату натрію. Суспензію перемішували на протязі 5 хвилин і залишок відділяли фільтруванням промиваючи 100мл ацетону. Фільтрат концентрували під вакуумом і залишок розділяли між 100мл EtOAc і 50мл насиченого водного розчину хлориду натрію. Органічний шар відділяли, об'єднували з 100мл EtOAc, який використовували для повторного промивання водного шару, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і розчинник відганяли під вакуумом одержуючи 195мг твердої речовини. Перекристалізовували з толуолу одержуючи 140мг (вихід 64%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини, Тпл. 125-126°С. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) д 2.13 (1 Н, д, J = 4 Гц), 2.87 (2 Н, д, J = 6 Гц), 2.94 (1 Н, д, J = 6 Гц), 3.78 (3 Н, с), 4.05-4.14 (1 Н, м), 5.02 (1Н, Т, J = 5 Гц), 6.80-7.16 (9 Н, м), 7.89 (1 Н, дд, J = 2, 7 Гц), 8.08 (1 Н, дд, J = 2, 4 Гц).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 280 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 279 замінюючи відповідний вихідний матеріал.

ПРИКЛАД 280 сін-3-(1,2-Дигідрокси-3-фенілпропіл)-2-(4-Фторфенокси)піридин

Тпл. 125-126°С; Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>F: С, 70.78; Н, 5.35; N, 4.13. Знайдено: С, 70.68; Н, 5.19; N, 4.24.

ПРИКЛАД 281

3-[(Бензилокси)метил]-2-(4-фторфенокси)піридин

До суспензії 122мг (2.53ммоль) 50% дисперсії гідриду натрію в мінеральному маслі в 10мл диметилформаміду додавали 500мг (2.30ммоль) 2-(4-фторфенокси)-3-піридинметанолу після чого додавали 0.343мл (396мг, 2.53ммоль) 4-метоксибензилхлориду 420мг (2.53ммоль) КІ. Після перемішування на протязі 1 години при кімнатній температурі, суміш розділяли між 100мл води і 100мл EtOAc. Відділені органічні екстракти промивали насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і розчинник відганяли під вакуумом одержуючи 949мг жовтого масла. Очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи в якості елюенту суміш 20% EtOAc-гексан, одержуючи 552мг безбарвного масла, яке отверділо при стоянні. Розтирали з гексан одержуючи 464мг (вихід 59%), вказаної в заголовку сполуки, у вигляді білої твердої речовину, Тпл. 49-50°С. Елементний аналіз розраховано для C<sub>20</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>3</sub>F: С, 70.78; Н, 5.35; N, 4.13. Знайдено: С, 70.79; Н, 5.09; N, 4.03.

ПРИКЛАД 282

1-(2-(4-Фторфенокси)-3-піридиніл)-3-(4-метоксифеніл)пропан

До розчину 60мг (0.18ммоль) (Е)-2-(4-фторфенокси)-3-[3-(4-метоксифеніл)-1-пропеніл]піридину в 50мл етанолу додавали 50мг 10% Pd/C і суміш гідрували при тиску 45псі в апараті Парра протягом 2 годин. Каталізатор відділяли фільтруванням і фільтрат концентрували під вакуумом одержуючи 50мг (вихід 83%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді безбарвного мала. <sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92-2.06 (2 Н, м), 2.67 (2 Н, Т, J = 8 Гц), 2.75 (2 Н, Т, J = 8 Гц), 3.80 (3 Н, с), 6.82-7.14 (9 Н, м), 7.52 (1 Н, дд, J = 2, 7 Гц), 7.99 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц); термоспрей МС: м/е 338 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 283

N-(2-Хлорбензил)-2-(3-метоксифенокси)нікотинамід

До розчину 2-(3-метоксифенокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.224ммоль), 2-хлорбензиламіну (0.166грам, 1.160ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.173грам, 1.283ммоль) в сухому диметилформаміді

(30мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.269грам, 1.399ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 200мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 30% етилацетат/ гексан, одержуючи масло, яке отверділо при стоянні (0.300г). Тпл. 71-74°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$ : С, 65.13; Н, 4.65; N, 7.60. Знайдено: С, 64.94; Н, 4.69; N, 7.63.

#### ПРИКЛАД 284

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]2-(1-оксо-індан-4-ілокси)нікотинамід

До розчину 2-(1-оксо-індан-4-ілметокси)нікотинової кислоти (0.220грам, 0.818ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.128грам, 0.779ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.116грам, 0.857ммоль) в сухому диметилформаміді (30мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.1795грам, 0.935ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі використовуючи в якості елюенту суміш 60% етилацетат/гексан, одержуючи жовту речовину (0.078г). Тпл. 145-147°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{25}H_{24}N_2O_4$ : С, 72.10; Н, 5.81; N, 6.73. Знайдено: С, 71.79; Н, 5.67; N, 6.61.

#### ПРИКЛАД 285

N-(4-Ацетилбензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Розчин 2-(4-фторфенокси)-N-[4-(2-метил[1,3]діоксолан-2-іл)бензил]нікотинаміду (1.2грам, 2.9ммоль) в 2N розчині хлорводневої кислоти (3.7мл, 7.35ммоль) і тетрагідрофурану (30мл) перемішували при кімнатній температурі на протязі 3 годин. Суміш розводили 100мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину, яку перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.780г). Тпл. 106-108°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{17}N_2O_3F$ : С, 69.22; Н, 4.70; N, 7.69. Знайдено: С, 68.87; Н, 4.70; N, 7.55.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 286 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 285 замінюючи 2-(4-фторфенокси)-N-[4-(2-метил[1,3]діоксолан-2-іл)бензил]нікотинамід відповідним кеталем. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИКЛАД 286

2-(4-Фторфенокси)-N-(4-оксоциклогексилметил)нікотинамід

Тпл. 157-159°C, МС: м/е 343 ( $M^{+1}$ ).

#### ПРИКЛАД 287

2-(4-Фторфенокси)-N-[4-(1-гідроксиетил)бензил]нікотинамід

До перемішуємого розчину N-(4-цетилбензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинаміду (0.300грам, 0.823ммоль) в метанолі (10мл) і тетрагідрофурані (10мл) при кімнатній температурі додавали боргідрид натрію 0.121грам, 3.993ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі 1 години. Одержану суміш виливали у льодяну воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.180г). Тпл. 112-114°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{21}H_{17}N_2O_3F$ : С, 68.84; Н, 5.23; N, 7.65. Знайдено: С, 68.58; Н, 5.15; N, 7.44.

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 288 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 287 замінюючи N-(4-ацетилбензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід відповідним кетоном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

#### ПРИКЛАД 288

2-(4-Фторфенокси)-N-(4-гідроксициклогексилметил)нікотинамід

Тпл. 110-112°C; МС: м/е345 ( $M^{+1}$ ).

#### ПРИКЛАД 289

2-(3-Карбамоілфенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинамід

До перемішуємого розчину 2-(3-карбамоілфенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.25ммоль), о-хлорбензиламіну (0.195грам, 1.375ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.203грам, 1.50ммоль) в сухому диметилформаміді (3мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.311грам, 1.63ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш виливали в 100мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували, одержуючи білу тверду речовину, яку очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 7% метанол/метиленхлорид. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.239г). Тпл. 153-155°C; Елементний аналіз розраховано для  $C_{20}H_{16}N_3O_3Cl$ : С, 62.91; Н, 4.22; N, 11.01. Знайдено: С, 62.92; Н, 4.30; N, 11.09.

#### ПРИКЛАД 290

2-(3-Диметилкарбамотфенокси)-N-[4-(1-пдрокси-1-метилетил)бензил]-нікотинамід

До перемішуємого розчину 2-(3-диметилкарбамоілфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинової кислоти (0.300грам, 1.05ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.190грам, 1.15ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.155грам, 1.15ммоль) в сухому діметилформаміді (5мл) додавали гідрохлорид

(1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.242грам, 1.26ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш виливали в 100мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 2.5% метанол/метиленхлорид (0.360г). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54 (6 H, c), 3.00(3 H, c), 3.08 (3 H, c), 4.66 (2 H, д), 7.20 (3 H, м), 7.29 (4 H, м), 7.43 (2 H, м), 8.08 (1 H, M), 8.18 (1 H, дд), 8.63 (1 H, дд); МС: М/е 433 (M<sup>+</sup>).

ПРИКЛАД 291

N-[4-(1-Гідрокси-1-метил-етил)бензил]-2-(3-трифторацетилфенокси)нікотинамід  
До перемішуємого розчину, що містив N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-[3-(2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил)фенокси]нікотинамід (0.520грам, 1.13ммоль), НМО (0.192грам, 1.7ммоль) і 4А молекулярні сита (0.5г) в метиленхлориді (15мл) додавали ТРАР (0.020грам, 0.06ммоль) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш фільтрували крізь целіт і промивали метиленхлоридом. Фільтрат розводили 150мл метиленхлориду, промивали водою, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували при пониженому тиску одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 2.5% метанол/метиленхлориді, одержуючи піну (0.506г). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54 (6 H, c), 4.69 (2 H, д), 7.50-7.15 (9 H, м), 8.16 (1 H, м), 8.64 (1 H, м); МС: м/е 458 (M<sup>+</sup>).

ПРИКЛАД 292

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-[3-(2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил)фенокси]нікотинамід  
До перемішуємого розчину N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-[3-(2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил)фенокси]нікотинової кислоти (0.400грам, 1.28ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.232грам, 1.40ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.189грам, 1.40ммоль) в сухому диметилформаміді (5мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.294грам, 1.54ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш виливали в 100мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 2.5% метанол/метиленхлорид (0.550г). <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.54 (6 H, c), 3.53 (1 H, д), 4.66 (2 H, д), 4.92 (1 H, м), 7.46-7.15 (9 H, м), 8.12 (1 H, м), 8.16 (1 H, дд) 8.62 (1 H, дд). МВ 313.25; МС (м/е) 313 (M<sup>+</sup>).

ПРИКЛАД 293

2-(Бензо[1,3]діоксо-5-ілокси)-N[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід  
До перемішуємого розчину 2-(бензо[1,3]діоксо-5-ілокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.158ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.182грам, 1.103ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.163грам, 1.20ммоль) в сухому диметилформаміді (15мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.254грам, 1.32ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш розводили 200мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали водою, 1N розчином гідроксиду натрію і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту 30% етилацетат/гексан, одержуючи масло. Перекристалізували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.323г). Тпл. 118-120°C; МС 407 (M<sup>++1</sup>).

ПРИКЛАД 294

До перемішуємого розчину 2-(3-карбамотфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинової кислоти (0.400грам, 1.549ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.243грам, 1.475ммоль) і 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.219грам, 1.623ммоль) в сухому диметилформаміді (15мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.3401грам, 1.77ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш виливали у воду і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1N розчином NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 7% метанол/метиленхлорид (0.250г). Тпл. 145-147°C; МС (м/е) 387 (M<sup>+-18</sup>).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 295 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 294 замінюючи 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-ол відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИКЛАД 295

Етиловий естер 4-{{[2-(3-карбамоілфеноксипіридин-3-карбоніл)аміно]метил}-циклогексанкарбонової кислоти

Тпл. 160-162°C; МС (м/е) 426 (M<sup>++1</sup>).

ПРИКЛАД 296

2-(3-Ацетилфенокси)-N-(4-сульфамоілбензил)нікотинамід  
Розчин 4-амінометилбензолсульфонаміду (0.248грам, 1.11ммоль), 2-(3-ацетилфенокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.167ммоль), 1-гідроксибензотриазолгідрату (0.165грам, 1.22ммоль) і гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (0.256грам, 1.33ммоль) в диметилформаміді (15мл) перемішували на протязі 10 хвилин. До перемішуємого розчину додавали триетиламін (0.280грам, 2.78ммоль) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі при кімнатній температурі. Суміш розводили етилацетатом і промивали

водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи тверду речовину. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.280г). Тпл. 162-164°C; МС (м/е) 425 (M<sup>+</sup>).

ПРИКЛАД 297

2-(4-Фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогекс-1-енілметил]нікотинамід

Змішували 2-(4-амінометилциклогекс-3-еніл)пропан-2-ол (0.360грам, 2.127ммоль), гідрохлорид 2-діетиламіноетилхлориду (0.530грам, 2.765ммоль), 2-(4-фторфенокси)нікотинову кислоту (0.645грам, 2.765ммоль), 1-гідроксибензотриазолгідрат (0.374грам, 2.765ммоль) і триетиламін (0.430грам, 4.254ммоль) в метиленхлориді (40мл) і одержаний розчин перемішували на протязі ночі. Суміш концентрували під вакуумом і розділяли між етилацетат і 1N розчином HCl. Органічні екстракти промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі, використовуючи в якості елюенту суміш 50% етилацетат/гексан до 100% етилацетату, одержуючи жовте масло (0.080г). МВ 384.455; МС385(M<sup>+</sup>+1).

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 298-317 було синтезовано за методикою аналогічною до описаної в ПРИКЛАДІ 183 використовуючи вказану карбонову кислоту і амін.

ПРИКЛАД 298

N-(4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(3-оксоіндан-5-ілокси)нікотинамід

Одержували з 2-(3-Оксоіндан-5-ілокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометил-феніл)пропан-2-олу. МС (м/е): 435 (M<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>), 417 (M<sup>+</sup>+1), 400 (100). ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8.62 (дд, J = 2, 8 Гц, 1H), 8.15 (дд, J = 2, 5 Гц, 1H), 8.07 (м, 1H), 7.32 (м, 8H), 4.67 (д, J = 6 Гц, 2H), 3.13 (т, J = 6 Гц, 2H), 2.72 (дт, J = 2, 4 Гц, 2H), 1.53 (с, 6H).

ПРИКЛАД 299

N-(4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(2-метилбензотіазол-5-ілокси)нікотинамід

Одержували з 2-(2-метилбензотіазол-5-ілокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу. Тпл. 124-6°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>: С, 66.49; Н, 5.35; N, 9.69. Знайдено: С, 66.34; Н, 5.38; N, 9.57.

ПРИКЛАД 300

N-(4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(2-метил-бензотіазол-6-ілокси)нікотинамід

Одержували з 2-(2-метил-бензотіазол-6-ілокси)нікотинової кислоти і 2-(4-аміно-метилфеніл)пропан-2-олу. Тпл. 131-3°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>: С, 66.49; Н, 5.35; N, 9.69. Знайдено: С, 66.43; Н, 5.42; N, 9.72.

ПРИКЛАД 301

2-(Бензотіазол-6-ілокси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід Одержували з 2-(бензотіазол-6-ілокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометил-феніл)пропан-2-олу. Тпл. 195-7°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>: С, 65.85; Н, 5.05; N, 10.02. Знайдено: С, 68.74; Н, 5.49; N, 9.96.

ПРИКЛАД 302

2-(Бензооксазол-6-ілокси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід

Одержували з 2-(бензооксазол-6-ілокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометил-феніл)пропан-2-олу. Тпл. 92-4°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: С, 68.47; Н, 5.25; N, 10.42. Знайдено: С, 68.47; Н, 5.32; N, 10.42.

Одержували з 2-(3-ацетил-4-хлорфенокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометил-феніл)пропан-2-олу. МС (м/е): 456/458 (M<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>, 100). ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8.64 (дд, J = 2, 8 Гц, 1H), 8.18 (дд, J = 2, 5 Гц, 1H), 7.95 (м, 1H), 7.46 (м, 3H), 7.31 (м, 3H), 7.19 (м, 2H), 4.68 (д, J = 6 Гц, 2H), 2.66 (с, 3H), 1.56 (с, 6H).

ПРИКЛАД 304

N-(4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(3-метилбензо[d]ізоксазол-7-ілокси)нікотинамід

Одержували з 2-(3-метил-бензо[d]ізоксазол-7-ілокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу. Тпл. 194-6°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: С, 69.05; Н, 5.55; N, 10.07. Знайдено: С, 68.70; Н, 5.64; N, 9.81.

ПРИКЛАД 305

2-(3-Ацетил-5-хлорфенокси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід

Одержували з 2-(3-ацетил-5-хлорфенокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометил-феніл)пропан-2-олу. Тпл. 110-2°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl: С, 65.68; Н, 5.28; N, 6.38. Знайдено: С, 65.69; Н, 5.35; N, 6.35.

ПРИКЛАД 306

(S)-(-)-2-(3-Ацетилфенокси)-N-(4-(1-гідроксиетил)бензил)нікотинамід

Одержували з 2-(3-ацетилфенокси)нікотинової кислоти і (S)-(-)-1-(4-амінометил-циклогексил)етанолу. Тпл. 102-4°C. A<sub>D</sub> (CHCl<sub>3</sub>) -13.8°.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С, 70.75; Н, 5.68; N, 7.17. Знайдено: С, 70.48; Н, 5.70;

N, 7.12.

ПРИКЛАД 307

(R)-(+)-2-(3-Ацетилфенокси-N-(4-(1-гідроксиетил)бензил)нікотинамід

Одержували з 2-(3-ацетилфенокси)нікотинової кислоти і (R)-(+)-1-(4-амінометил-циклогексил)етанолу. Тпл. 104-6°C.  $A_D$  (CHCl<sub>3</sub>) +14,0°.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>23</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: С, 70.75; Н, 5.68; N, 7.17. Знайдено: С, 70.30; Н, 5.71; N, 7.10.

ПРИКЛАД 308

2-(3-Аіетил-5-хлорфенокси)-N-(транс-4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексил метил)-нікотинамід

Одержували з 2-(3-ацетил-5-хлорфенокси)нікотинової кислоти і транс-2-(амінометилциклогексил)пропан-2-олу. Тпл. 133-5°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl: С, 64.78; Н, 6.57; N, 6.30. Знайдено: С, 64.75; Н, 6.57; N, 6.17.

ПРИКЛАД 309

2-(3-Ацетил-4-хлорфенокси)-N-(транс-4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил)-нікотинамід

Одержували з 2-(3-ацетил-4-хлорфенокси)нікотинової кислоти і транс-2-(амінометилциклогексил)пропан-2-олу. Тпл. 106-8°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl: С, 64.78; Н, 6.57; N, 6.30. Знайдено: С, 64.66; Н, 6.58; N, 6.11.

ПРИКЛАД 310

(R)-(-)-2-(3-Ацетилфенокси)-N-(транс-4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил)нікотинамід

Одержували з 2-(3-ацетилфенокси)нікотинової кислоти і (R)-(-)-транс-1-(4-амінометилциклогексил)етанолу. Тпл. 101-3°C.  $A_D$  (CHCl<sub>3</sub>)-1.5°.

ПРИКЛАД 311

(S)-(+)-2-(3-Ацетилаенокси)-N-(транс-4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил)нікотинамід

Одержували з 2-(3-ацетилфенокси)нікотинової кислоти і (S)-(+)-транс-1-(4-амінометилциклогексил)етанолу. Тпл. 103-5°C.  $A_D$  (CHCl<sub>3</sub>)+1.5°

ПРИКЛАД 312

2-(3-Ацетилфенокси)-N-(2-фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід

Одержували з 2-(3-ацетилфенокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометил-3-фторфеніл)пропан-2-олу. Тпл. 68-70°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F: С, 68.24; Н, 5.49; N, 6.63. Знайдено: С, 67.17; Н, 5.93; N, 5.97.

ПРИКЛАД 313

2-(3-Ацетил-5-хлорфенокси)-N-(2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метил-етил)бензил)нікотинамід

Одержували з 2-(3-ацетил-5-хлорфенокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометил-3-хлорфеніл)пропан-2-олу. Тпл. 58-60°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>: С, 60.90; Н, 4.68; N, 5.92. Знайдено: С, 60.73; Н, 4.79; N, 5.78.

ПРИКЛАД 314

2-(3-Ацетил-4-хлорфенокси)-N-(2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід

Одержували з 2-(3-ацетил-4-хлорфенокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометил-3-хлорфеніл)пропан-2-олу. МС (м/е): 490/492 (M<sup>+</sup>+NH<sub>3</sub>, 100). ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 8.60 (дд, J = 2,8 Гц, 1H), 8.31 (м, 1H), 8.17 (дд, J = 2, 5

Гц, 1H), 7.46 (м, 3H), 7.33 (м, 2H), 7.20 (м, 2H), 4.73 (д, J = 6 Гц, 2H), 2.67 (с, 3H), 1.54 (с, 6H).

ПРИКЛАД 315

N-(4-(1-Гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил)-2-(3-метилбензо[d]ізоксазол-5-ілокси)нікотинамід

Одержували з 2-(3-метил-бензо[d]ізоксазол-5-ілокси)нікотинової кислоти і транс-2-(амінометилциклогексил)пропан-2-олу. Тпл. 135-7°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: С, 68.07; Н, 6.90; N, 9.92. Знайдено: С, 68.07; Н, 7.04; N, 9.64.

ПРИКЛАД 316

n-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(3-метилбензо[d]ізоксазол-5-токси)-нікотинамід

Одержували з 2-(3-метилбензо[d]ізоксазол-5-ілокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу. Тпл. 128-30°C. МС (м/е): 418 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 317

N-(4-(1-Гідрокси-1-метилетил)циклогексилпметил)-2-(3-метилбензо[d]ізоксазол-7-ілокси)нікотинамід

Одержували з 2-(3-метилбензо[d]ізоксазол-7-ілокси)нікотинової кислоти і транс-2-(амінометилциклогексил)пропан-2-олу. Тпл. 170-2°C.

Елементний аналіз розраховано для C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: С, 68.07; Н, 6.90; N, 9.92. Знайдено: С 68.04; Н, 6.89; N, 9.80.

ПРИКЛАД 318

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]-2-(3-нітроФенокси)нікотинамід

Розчин 2-(3-нітрофенокси)нікотинової кислоти (86.9мг, 0.33ммоль), транс-2-(4-амінометилциклогексил)пропан-2-олу (57.2мг, 0.33ммоль), гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситріс(диметиламіно)фосфонія (148мг, 0.33ммоль) і діізопропілетиламін (0.29мл, 1.67ммоль)

в 10мл сухого ДМФА перемішували на протязі ночі. Розчин розводили етилацетатом і промивали водою, 5% розчином лимонної кислоти, насиченим водним розчином бікарбонату і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували, одержуючи масло. Очищали за допомогою пропускання крізь шар силікагелю, використовуючи в якості елюенту етилацетат, одержуючи чисте масло (120мг). <sup>1</sup>НЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.04 (4H, дд), 1.14 (6R, с), 1.55 (2H, с), 1.88 (4H, м), 3.37 (2H, т), 7.23 (1H, м), 7.51 (1H, д), 7.64 (1H, т), 8.07 (1H, т), 8.16 (2H, м), 8.63 (1H, дд); МС: м/е 414 (M<sup>+</sup>+1).

Сполуки описані в ПРИКЛАДАХ 319-328 було синтезовано за методикою аналогічною до описаної в ПРИКЛАДІ 318 використовуючи вказану карбонову кислоту і амін.

ПРИКЛАД 319

(+)-2-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)-N-[4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил]нікотинамід

Одержували з 2-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)нікотинової кислоти і (+)-транс-1-(4-амінометилциклогексил)етанолу.

<sup>1</sup>НЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.97 (1H, м), 1.10 (3H, м), 1.17 (4H, м), 1.19 (4H, м), 3.23 (1H, т), 3.44 (2H, к), 6.00 (2H, с), 6.58 (1H, дд), 6.64 (1H, с), 6.8 (1H, д), 7.10 (1H, м), 7.9 (1H, м), 8.18 (1H, м), 8.53 (1H, д); MS: м/е 399 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 320

(-)-2-(3-ціано-4-фторфенокси)-N-(4-(1-гідроксиетил)-циклогексилметил]нікотинамід

Одержували з 2-(3-ціано-4-фторфенокси)нікотинової кислоти і (-)-транс-1-(4-амінометилциклогексил)етанолу.

Тпл. 134-135°C; МС: м/е 398 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 321

(+)-2-(3-ціано-4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил]нікотинамід

Одержували з 2-(3-ціано-4-фторфенокси)нікотинової кислоти і (+)-транс-1-(4-амінометилциклогексил)етанолу.

Тпл. 134-135°C; МС: м/е 398 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 322

2-(3-ціано-4-фторфенокси) N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід

Одержували з 2-(3-ціано-4-фторфенокси)нікотинової кислоти і 2-транс-(4-амінометилциклогексил)пропан-2-олу. Тпл. 85-88°C; МС: м/е 410 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 323

2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-нікотинамід

Одержували з 2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу.

МС: м/е 421 (M<sup>+</sup>+1). <sup>1</sup>НЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51 (6H, с), 4.24 (4H, с), 4.66 (2H, д), 6.57 (1H, дд), 6.85 (1H, д), 7.11(1H, дд), 7.28 (2H, д), 7.41 (2H, д), 8.19 (2H, м), 8.61 (1H, д).

ПРИКЛАД 324

(+)-2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N-[4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил]нікотинамід

Одержували з 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)нікотинової кислоти і (+)-транс-1-(4-амінометилциклогексил)етанолу.

МС: м/е 413 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>НЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.98 (4H, м), 1.11 (3H, м), 1.22 (2H, м), 1.70 (2H, м), 1.84 (2H, м), 3.33 (2H, м), 3.51 (1H, м), 4.25 (4H, с), 6.65 (1H, м), 6.87 (1H, д), 7.11 (1H, м), 7.90 (1H, м), 8.20 (1H, м), 8.60 (1H, д).

ПРИКЛАД 325

2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексил метилі]-нікотинамід

Одержували з 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)нікотинової кислоти і 2-транс-(4-амінометилциклогексил)пропан-2-олу.

МС: м/е 427 (M<sup>+</sup>+1); <sup>1</sup>НЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.03 (4H, м), 1.13 (6H, с), 1.85 (4H, м), 3.33 (2H, т), 4.26 (4H, с), 6.61 (1H, д), 6.70 (1H, с), 6.88 (1H, д), 7.11(1H, дд), 7.90 (1H, м), 8.20 (1H, дд), 8.58(1H, дд).

ПРИКЛАД 326

(-)-2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N[4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил]-нікотинамід

Одержували з 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)нікотинової кислоти і (-)-транс-1-(4-амінометилциклогексил)етанолу. Тпл. 57-59Т, МС: м/е 422 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 327

2-(Бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)-N-[2-Фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід

Одержували з 2-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометил-3-фторфеніл)пропан-2-олу. Тпл. 94-95 °С; МС: м/е 425 (M<sup>+</sup>+1).

ПРИКЛАД 328

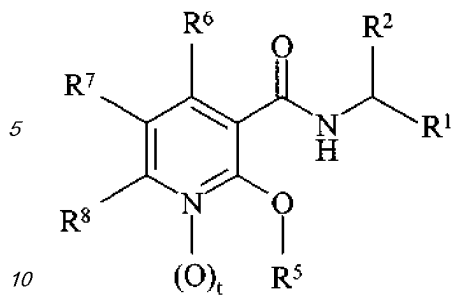
N-[2-Фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Одержували з 2-(4-фторфенокси)нікотинової кислоти і 2-(4-амінометил-3-фторфеніл)пропан-2-олу.

Тпл. 93-94°C; МС: м/е 399 (M<sup>+</sup>+1).

## Формула винаходу

1. Похідні нікотинаміду загальної формули (I):

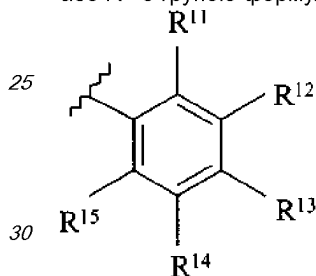


або їх фармацевтично прийнятні солі, де  
t є 0 або 1;

15 R<sup>1</sup> є (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкілом; (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арилом; або насиченою або ненасиченою циклічною або біциклічною (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) гетероциклічною групою, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з групи, яка містить кисень, сірку, азот і NR<sup>9</sup>, де R<sup>9</sup> є воднем або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом; де арильна, циклоалкільна і гетероциклічна групи є, необов'язково, заміщеними галогеном, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом, аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно або гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно;

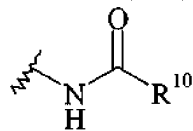
20 R<sup>2</sup> є воднем або (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілом;

R<sup>5</sup> є насиченою або ненасиченою циклічною або біциклічною (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>) гетероциклічною групою, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з групи, яка містить кисень, сірку, азот і NR<sup>9</sup>; або R<sup>5</sup> є групою формули:



35 в якій R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup> кожен є замісником, що незалежно вибирають з групи, яка містить водень, галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)циклоалкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-(C=O)-NH-(C=O)-, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил-(C=O)-NH-(C=O)-, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл-NH-(C=O)-, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>-N-(C=O)-, аміносольфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносольфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміносольфоніл або насичений або ненасичений циклічний або біциклічний (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки, азоту і NR<sup>9</sup>, і де згаданий гетероцикл є, необов'язково, заміщеним від одного до трьох замісниками, що незалежно вибирають з групи, яка містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтію, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацил, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арил, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфоніл, аміносольфоніл, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносольфоніл, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміносольфоніл або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарил;

45 або R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup> є, необов'язково, незалежно, групою формули



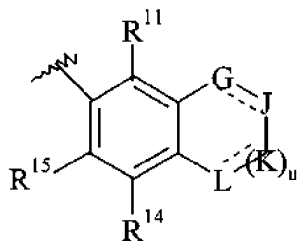
де R<sup>10</sup> є таким, як визначено нижче;

55 де алкільні, алкокси або циклоалкільні групи згаданих R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> і R<sup>15</sup> груп є, необов'язково, заміщеними від одного до трьох замісниками, що незалежно вибирають з галогену, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, гідроксі(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілтію, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси, трифторметокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилу, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)арилу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ациламіно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)ацилокси, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіно, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміно, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкілсульфонілу, аміносольфонілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіламіносольфонілу, ((C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)алкіл)<sub>2</sub>аміносольфонілу або (C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>)гетероарилу;

60 або R<sup>12</sup> і R<sup>13</sup> можуть бути узяті разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюючи групу формули

60

65



в якій  $u \in 0$  або  $1$ ;  $i$

$G, J, K$  і  $L$  кожен, незалежно, кисень, сірка, азот,  $NR^9$ , карбоніл або  $CHR^{16}$ ; де пунктирні лінії це, необов'язково, подвійні зв'язки і де, як зрозуміло, коли між  $G$  і  $J, J$  і  $K$  або  $K$  і  $L$  існує подвійний зв'язок, тоді  $R^9$  відсутній,  $>CHR^{16}$  є  $>CR^{16}$  і  $G, J, K$  або  $L$  не можуть бути карбонілом; де  $R^{16}$  є воднем, галогеном, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ алкіл $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-C_7)$ циклоалкілом, гідроксі $(C_1-C_6)$ алкілом, гідроксі $(C_1-C_6)$ алкіламіно,  $(C_1-C_6)$ алкокси, дифторметилом, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси,  $(C_1-C_6)$ ацилом,  $(C_1-C_6)$ ациламіно,  $(C_1-C_6)$ ацилокси,  $(C_1-C_6)$ алкіламіно,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміно, аміноссульфонілом,  $(C_1-C_6)$ алкіламіноссульфонілом або насиченим або ненасиченим циклічним або біциклічним  $(C_3-C_7)$ гетероциклом, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з групи, яка містить кисень, сірку, азот і  $NR^9$ , де згаданий гетероцикл є, необов'язково, заміщеним від одного до трьох замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ алкілу, гідроксі $(C_1-C_6)$ алкілу,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкілтію, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси, трифторметокси,  $(C_1-C_6)$ ацилу,  $(C_6-C_{10})$ арилу,  $(C_1-C_6)$ ациламіно,  $(C_1-C_6)$ ацилокси,  $(C_1-C_6)$ алкіламіно,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміно,  $(C_1-C_6)$ алкілсульфонілу, аміноссульфонілу,  $(C_1-C_6)$ алкіламіноссульфонілу,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміноссульфонілу або  $(C_2-C_9)$ гетероарилу;

де згадані  $R^{16}$  алкільні, алкокси або циклоалкільні замісники є, необов'язково, заміщеними від одного до трьох замісниками, що незалежно вибирають з галогену, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ алкілу, гідроксі $(C_1-C_6)$ алкілу,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкілтію, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси, трифторметокси,  $(C_1-C_6)$ ацилу,  $(C_6-C_{10})$ арилу,  $(C_1-C_6)$ ациламіно,  $(C_1-C_6)$ ацилокси,  $(C_1-C_6)$ алкіламіно,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміно,  $(C_1-C_6)$ алкілсульфонілу, аміноссульфонілу,  $(C_1-C_6)$ алкіламіноссульфонілу,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміноссульфонілу або  $(C_2-C_9)$ гетероарилу;

$R^6, R^7$  і  $R^8$  є кожен, незалежно, воднем, галогеном, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ алкілом, гідроксі $(C_1-C_6)$ алкілом,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкілтію, дифторметилом, трифторметилом, дифторметокси, трифторметокси,  $(C_1-C_6)$ ацилом,  $(C_6-C_{10})$ арилом,  $(C_1-C_6)$ ациламіно,  $(C_1-C_6)$ ацилокси,  $(C_1-C_6)$ алкіламіно,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміно,  $(C_1-C_6)$ алкілсульфонілом, аміноссульфонілом,  $(C_1-C_6)$ алкіламіноссульфонілом,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміноссульфонілом або  $(C_2-C_9)$ гетероарилом;

$R^9$  є воднем або  $(C_1-C_6)$ алкілом;

$R^{10}$  є воднем,  $(C_1-C_6)$ алкілом,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-C_7)$ циклоалкілом,  $(C_3-C_7)$ циклоалкенілом,  $(C_6-C_{10})$ ариламіно,  $(C_6-C_{10})$ арилом, місточковим  $(C_7-C_9)$ біциклоалкілом або насиченим або ненасиченим циклічним або біциклічним  $(C_3-C_7)$ гетероциклом, який містить від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з групи, яка містить кисень, сірку, азот і  $NR^9$ , де  $R^9$  є таким, як визначено вище;

де згадані  $R^{10}$  алкільні, алкокси, циклоалкільні, циклоалкенільні, арильні, біциклоалкільні і гетероциклільні групи є, необов'язково, заміщеними від одного до трьох замісниками, що незалежно вибирають з галогену, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ алкіл $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_3-C_7)$ циклоалкілу, гідроксі $(C_1-C_6)$ алкілу, гідроксі $(C_1-C_6)$ алкіламіно,  $(C_1-C_6)$ алкокси, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси, трифторметокси,  $(C_1-C_6)$ ацилу,  $(C_1-C_6)$ ациламіно,  $(C_1-C_6)$ ацилокси,  $(C_1-C_6)$ алкіламіно,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміно, аміноссульфонілу,  $(C_1-C_6)$ алкіламіноссульфонілу або насиченого або ненасиченого циклічного або біциклічного  $(C_3-C_7)$ гетероциклу; де згаданий насичений або ненасичений циклічний або біциклічний  $(C_3-C_7)$ гетероцикл містить від одного до чотирьох гетероатомів, що незалежно вибирають з кисню, сірки, азоту і  $NR^9$ , де  $R^9$  є таким як визначено вище; де гетероцикл є, необов'язково, заміщеним від одного до трьох замісників, що незалежно вибирають з галогену, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ алкілу, гідроксі $(C_1-C_6)$ алкілу,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкілтію, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси, трифторметокси,  $(C_1-C_6)$ ацилу,  $(C_6-C_{10})$ арилу,  $(C_1-C_6)$ ациламіно,  $(C_1-C_6)$ ацилокси,  $(C_1-C_6)$ алкіламіно,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміно,  $(C_1-C_6)$ алкілсульфонілу, аміноссульфонілу,  $(C_1-C_6)$ алкіламіноссульфонілу,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміноссульфонілу або  $(C_2-C_9)$ гетероарилу;

де алкільні, алкокси або циклоалкільні замісники на згаданих  $R^{10}$  алкільних, алкокси, циклоалкільних, циклоалкенільних, арильних, біциклоалкільних і гетероциклічних групах є, необов'язково, заміщеними від одного до трьох замісниками, що незалежно вибирають з галогену, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси,  $(C_1-C_6)$ алкілу, гідроксі $(C_1-C_6)$ алкілу,  $(C_1-C_6)$ алкокси,  $(C_1-C_6)$ алкілтію, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси, трифторметокси,  $(C_1-C_6)$ ацилу,  $(C_6-C_{10})$ арилу,  $(C_1-C_6)$ ациламіно,  $(C_1-C_6)$ ацилокси,  $(C_1-C_6)$ алкіламіно,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміно,  $(C_1-C_6)$ алкілсульфонілу, аміноссульфонілу,  $(C_1-C_6)$ алкіламіноссульфонілу,  $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміноссульфонілу або  $(C_2-C_9)$ гетероарилу,

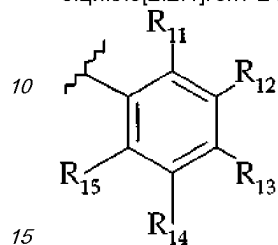
при умові, що коли  $t \in 0$ ,  $R^2$  є воднем,  $R^1$  є фенілом заміщеним метилом, метокси, хлором або фтором, і  $R^5$  є фенілом, необов'язково, заміщеним одним або двома атомами фтору або хлору, тоді  $R^1$  повинен бути в подальшому заміщеним принаймні одним додатковим замісником, згаданим вище, що не є метилом, метокси або

галогеном;

при умові, що коли  $t \in 1$ , сполука формули (I) є N-оксидом;

при умові, що сусідні положення, позначені як G, J, K і L, не можуть означати кисень;

5 при умові, що коли  $t \in 0$ ,  $R^2$ ,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є воднями, і  $R^1$  є фенілом, необов'язково, заміщеним одним або двома замісником(ами), що вибирають з  $(C_1-C_4)$ алкілу,  $(C_1-C_4)$ алкокси і галогену, коли  $R^5$  не є біцикло[2.2.1]гепт-2-лом або групою формули:



в якій:

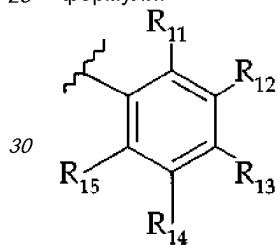
1)  $R^{12}$  є воднем, фтором, хлором, метокси, трифторметилом, ціано, карбокси,  $(C_1-C_4)$ ацилокси, метилкарбамоїлом або диметилкарбамоїлом;  $R^{13}$  є воднем, фтором або хлором; і  $R^{11}$ ,  $R^{14}$  і  $R^{15}$  є воднями; або

2)  $R^{11}$  є метокси або фтором і  $R^{12}$  -  $R^{15}$  є воднями; або

3)  $R^{13}$  є метокси і  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{14}$  і  $R^{15}$  є воднями; або

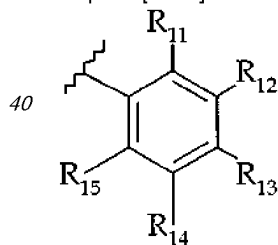
4)  $R^{11}$  -  $R^{13}$  і  $R^{15}$  є воднями і  $R^{14}$  є галогеном, трифторметилом,  $(C_1-C_3)$ алкілом або карбоетокси;

20 при умові, що коли  $t \in 0$ ,  $R^2$ ,  $R^6$  і  $R^8$  є воднями,  $R^7$  є метилом; і  $R^1$  є фенілом, необов'язково, заміщеним одним або двома замісником(ами), що вибирають з  $(C_1-C_4)$ алкілу,  $(C_1-C_4)$ алкокси і галогену, тоді  $R^5$  не є групою формули:



в якій  $R^{11}$  -  $R^{13}$  і  $R^{15}$  є воднями і  $R^{14}$  є галогеном, трифторметилом,  $(C_1-C_3)$ алкілом або карбоетокси;

35 і, при умові, що коли  $t \in 0$ ,  $R^2$  є метилом,  $R^6$ ,  $R^7$  і  $R^8$  є воднями, і  $R^1$  є фенілом, тоді  $R^5$  не є біцикло[2.2.1]гепт-2-илом або групою формули:



в якій  $R^{11}$ ,  $R^{14}$  і  $R^{15}$  є воднями;  $R^{12}$  є воднем, фтором, хлором, метокси, трифторметилом, ціано, карбокси,  $(C_1-C_4)$ ацилокси, метилкарбамоїлом або диметилкарбамоїлом; і  $R^{13}$  є воднем, фтором або хлором.

2. Сполука згідно з пунктом 1, в якій  $R^1$  є  $(C_6-C_{10})$ арилом заміщеним гідроксі $(C_1-C_6)$ алкілом.

3. Сполука згідно з пунктом 1, що вибирають з групи яка містить

50 2-(4-фторфенокси)-N-тіофен-2-ілметилнікотинамід,

2-(4-фторфенокси)-N-фуран-2-ілметилнікотинамід,

(R)(-)-2-(4-фторфенокси)-N-[1-(4-метоксифеніл)етил]нікотинамід,

(S)(+)-2-(4-фторфенокси)-N-[1-(4-метоксифеніл)етил]нікотинамід,

N-(2-хлор-6-фторбензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,

55 (S)(-)-2-(4-фторфенокси)-N-(1-тіофен-2-ілметил)нікотинамід,

(R)(+)-2-(4-фторфенокси)-N-(1-тіофен-2-ілметил)нікотинамід,

N-[1-(5-хлортіофен-2-іл)етил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,

N-(2-хлорбензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,

N-(4-метилбензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,

60 N-[1-(5-хлортіофен-2-іл)етил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,

N-фуран-2-ілметил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,

N-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,

N-[1-(5-метилтіофен-2-іл)етил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,

N-(5-метилтіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,

65 N-(5-метилфуран-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,

N-(3-метилтіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,

- 5 N-(4-хлортіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-(5-хлорфуран-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
2-(піридин-3-ілокси)-N-тіазол-2-ілметил-нікотинамід,  
N-(2-фторбензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-(4-фторбензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-(4-метоксибензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-(2-хлорбензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-(5-фтортіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
10 N-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-ілметил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-[3-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-[2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-[3-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-ілметил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
15 (R)(-) і (S)(+)-2-(піридин-3-ілокси)-N-(1-тіофен-2-ілетил)нікотинамід,  
2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-(4-метилбензил)нікотинамід,  
2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-[1-(5-хлортіофен-2-іл)етил]нікотинамід,  
2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-[1-(5-метилтіофен-2-іл)етил]нікотинамід,  
2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-(5-хлортіофен-2-ілметил)нікотинамід,  
20 2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-(5-метилтіофен-2-ілметил)нікотинамід,  
2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-(5-метилфуран-2-ілметил)нікотинамід,  
2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-(3-метилтіофен-2-ілметил)нікотинамід,  
2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-(4-хлортіофен-2-ілметил)нікотинамід,  
N-(5-хлор-фуран-2-ілметил)-2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)нікотинамід,  
25 2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-циклогексилметилнікотинамід,  
2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
N-[3-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-ілметил]-2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
N-(4-хлортіофен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
30 N-(5-хлорфуран-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
N-(2,3-дифторбензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
N-(3,5-дифторбензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
2-(4-фторфенокси)-N-(2,4,6-трифторбензил)нікотинамід,  
N-(3,4-дихлортіофен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
35 N-(3-хлортіофен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
2-(4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
2-(4-фторфенокси)-N-[5-(1-гідрокси-1-метилетил)фуран-2-ілметил]нікотинамід,  
N-[5-(1-етил-1-гідроксипропіл)тіофен-2-ілметил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
N-[4-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-ілметил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
40 N-[1-(4-бромфеніл)етил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
N-[3-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-ілметил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
N-[2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
N-(4,5-дихлортіофен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
N-(3,5-дихлортіофен-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
45 2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-циклопропілметилнікотинамід,  
2-(3-ціано-4-фторфенокси)-N-[2-фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-нітрофенокси)нікотинамід,  
N-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2-(3-нітрофенокси)нікотинамід,  
N-(2-хлорбензил)-2-(3-ціанофенокси)нікотинамід,  
50 N-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2-(3-ціанофенокси)нікотинамід,  
(3-ціанофенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
N-[3-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетил)тіофен-2-ілметил]-2-(3-ціанофенокси)нікотинамід,  
N-[2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-ціанофенокси)нікотинамід,  
N-(2-хлорбензил)-2-(3-диметиламінофенокси)нікотинамід,  
55 N-(2-хлорбензил)-2-(4-ціанофенокси)нікотинамід,  
2-(4-ціанофенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
N-(4-амінобензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
2-(3-ацетиламінофенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинамід,  
2-(3-ацетиламінофенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
60 N-(2-хлорбензил)-2-[3-(3-нафталін-1-ілуреїдо)фенокси]нікотинамід,  
(-)-N-[1-(5-хлортіофен-2-іл)етил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
(+)-N-[1-(5-хлортіофен-2-іл)етил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
2-(3-амінофенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинамід,  
(-) і (+)-N-[1-(5-хлортіофен-2-іл)етил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
65 (-) і (+)-2-(5-хлорпіридин-3-ілокси)-N-[1-(5-хлортіофен-2-іл)етил]нікотинамід,  
N-(2-хлорбензил)-2-(1H-індол-4-ілокси)нікотинамід,

- 5 N-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2-(1Н-індол-4-ілокси)нікотинамід,  
N-[5-(1-гідрокси-етил)тіофен-2-ілметил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-піридин-2-ілметил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-трифторметилфенокси)нікотинамід,  
N-(2-хлорбензил)-2-(3-трифторметилфенокси)нікотинамід,  
2-(2-хлорфеніл)-N-[2-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]ацетамід,  
2-(3-хлорфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
N-(3,4-дигідро-2Н-піран-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід,  
10 N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]-2-(3-метоксифенокси)нікотинамід,  
2-(3-хлорфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід,  
N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-метоксифенокси)нікотинамід  
2-(3-фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
15 (+) і (-)-N-[5-(1-гідроксіетил)тіофен-2-ілметил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-метансульфонілфенокси)нікотинамід,  
N-піридин-4-ілметил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід,  
2-(4-фторфенокси)-N-(5-метилпіразин-2-ілметил)нікотинамід,  
2-(3-ціанофенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід,  
2-(3-ціанофенокси)-N-(5-метилпіразин-2-ілметил)нікотинамід,  
20 2-(3-ацетилфенокси)-N-піридин-4-ілметилнікотинамід,  
2-(3-ацетилфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
2-(3-ацетилфенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинамід,  
2-(3-ацетилфенокси)-N-[4-(1-гідроксіетил)бензил]нікотинамід,  
2-[3-(1-гідрокси-1-метилетил)фенокси]-N-піридин-4-ілметилнікотинамід,  
25 N-(2-хлорбензил)-2-[3-(1-гідрокси-1-метилетил)фенокси]нікотинамід,  
N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-[3-(1-гідрокси-1-метилетил)фенокси]нікотинамід,  
N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-трифторметоксифенокси)нікотинамід,  
2-(2,4-дифторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
2-(3,4-дифторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
30 N-[2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3,4-дифторфенокси)нікотинамід,  
2-(3-ацетилфенокси)-N-[2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
2-(4-ацетилфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
2-(3-ацетилфенокси)-N-[2-фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
2-(3,5-дифторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
35 транс-2-(2,4-дифторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]-нікотинамід,  
транс-2-(3,4-дифторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]-нікотинамід,  
2-(3-ацетилфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід,  
2-(3-ціано-4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
N-[2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(3-ціано-4-фторфенокси)нікотинамід,  
40 2-(4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід,  
N-[4-(диметиламіно)феніл]метил]-2-(4-фторфенокси)-3-піридинкарбоксамід,  
N-(2-хлорбензил)-2-(3-метоксифенокси)нікотинамід,  
N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(1-оксоіндан-4-ілокси)нікотинамід,  
2-(4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідроксіетил)бензил]нікотинамід,  
45 2-(3-диметилкарбамоілфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
2-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
2-(4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогекс-1-енілметил]нікотинамід,  
N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(3-оксоіндан-5-ілокси)нікотинамід,  
N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(2-метилбензотіазол-5-ілокси)нікотинамід,  
50 N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(2-метилбензотіазол-6-ілокси)нікотинамід,  
2-(бензотіазол-6-ілокси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід,  
2-(бензооксазол-6-ілокси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід,  
2-(3-ацетил-4-хлорфенокси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід,  
N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(3-метилбензо(d)ізоксазол-7-ілокси)нікотинамід,  
55 2-(3-ацетил-5-хлорфенокси)-N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід,  
(S (-) і (R) (+) -2-(3-ацетилфенокси)-N-(4-(1-гідроксіетил)бензил)нікотинамід,  
2-(3-ацетил-5-хлорфенокси)-N-(транс-4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил)нікотинамід,  
2-(3-ацетил-4-хлорфенокси)-N-(транс-4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил)нікотинамід,  
(S) (-) і (R) (-) -2-(3-ацетилфенокси)-N-(транс-4-(1-гідроксіетил)циклогексилметил)-нікотинамід,  
60 2-(3-ацетилфенокси)-N-(2-фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід,  
2-(3-ацетил-5-хлорфенокси)-N-(2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід,  
2-(3-ацетил-4-хлорфенокси)-N-(2-хлор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)нікотинамід,  
N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил)-2-(3-метилбензо(d)ізоксазол-5-ілокси)нікотинамід,  
N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил)-2-(3-метилбензо(d)ізоксазол-5-ілокси)нікотинамід,  
65 N-(4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил)-2-(3-метилбензо(d)ізоксазол-7-ілокси)нікотинамід,  
N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]-2-(3-нітрофенокси)нікотинамід,

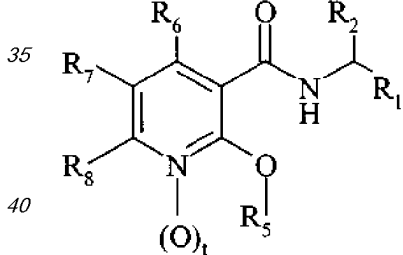
- 5 (+)-2-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)-N-[4-(1-гідроксіетил)циклогексилметил]-нікотинамід,  
 (-) і (+)-2-(3-ціано-4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідроксіетил)циклогексилметил]-нікотинамід,  
 2-(3-ціано-4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]-нікотинамід,  
 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-нікотинамід,  
 (+)-2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N-[4-(1-гідроксіетил)-циклогексилметил]нікотинамід,  
 (-)-2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N-[4-(1-гідроксіетил)циклогексилметил]нікотинамід,  
 2-(2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил]нікотинамід,  
 2-(бензо[1,3]діоксол-5-ілокси)-N-[2-фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід,  
 10 N-[2-фтор-4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід.  
 4. Сполука згідно з пунктом 1, яка є 2-(4-фторфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамідом.  
 5. Сполука згідно з пунктом 1, яка є (S)-(+)-2-(4-фторфенокси)-N-[1-(4-метоксифеніл)етил]нікотинамідом.  
 6. Сполука згідно з пунктом 1, яка є 2-(4-фторфенокси)-N-(2,4,6-трифторбензил)нікотинамідом.  
 7. Сполука згідно з пунктом 1, яка є 2-(4-фторфенокси)-N-(1H-індол-5-ілметил)нікотинамідом.  
 15 8. Фармацевтична композиція для лікування або попередження респіраторних, алергійних, ревматоїдних розладів, запалення, розладів центральної нервової системи і регулювання ваги тіла у ссавця, включаючи людину, що містить ефективну для такого попередження або лікування кількість сполуки згідно з будь-яким з пунктів 1-7 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

9. Фармацевтична композиція для селективного інгібування ізоензимів PDE4D, які регулюють активацію і дегрануляцію еозинофілу людини, корисна для лікування або попередження респіраторних, алергійних, ревматоїдних розладів, запалення, розладів центральної нервової системи і регулювання ваги тіла у ссавця, включаючи людину, що містить сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-7 або її фармацевтично прийнятну сіль, яка інгібує ізоензим PDE4D, в кількості, ефективній для такого інгібування, і фармацевтично прийнятний носій.

25 10. Спосіб лікування респіраторних, алергійних, ревматоїдних розладів, запалення, розладів центральної нервової системи і регулювання ваги тіла у ссавця, включаючи людину, в якому вводять згаданому ссавцеві сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-7 або її фармацевтично прийнятну сіль, в кількості, ефективній для такого лікування.

30 11. Спосіб селективного інгібування ізоензимів PDE4D, які регулюють активацію і дегрануляцію еозинофілу людини і використовується при лікуванні або попередженні респіраторних, алергійних, ревматоїдних розладів, запалення, розладів центральної нервової системи і регулювання ваги тіла у ссавця, включаючи людину, в якому вводять згаданому ссавцеві сполуку згідно з будь-яким з пунктів 1-7 або її фармацевтично прийнятну сіль, в кількості, ефективній для такого інгібування.

12. Застосування похідної нікотинаміду загальної формули (I):



45 або її фармацевтично прийнятної солі, в якій:

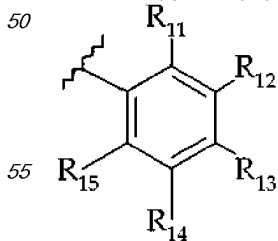
t є 0;

R<sup>6</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>2</sup> є воднями;

R<sup>7</sup> є воднем або метилом;

R<sup>1</sup> є фенілом, необов'язково, заміщеним одним або двома замісником(ами), що вибирають з (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкілу, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)алкокси і галогену; і

R<sup>5</sup> є групою формули:



60 в якій R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup> і R<sup>15</sup> є воднями і R<sup>14</sup> вибирають з галогену, (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)алкілу, трифторметилу і карбоетокси, як медикаменту.

65 Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 7, 15.07.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

У А 6 7 7 3 7

С 2