

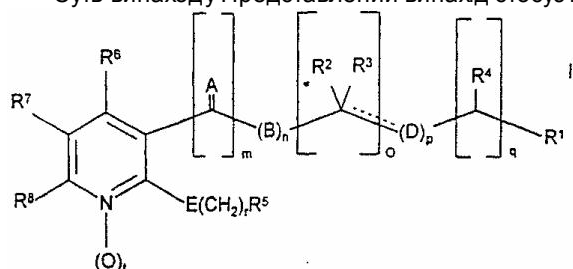
Представлений винахід стосується похідних нікотинамідів які являються селективними інгібіторами фосфодіестерази типу 4 (PDE4) і продукування фактору пухлинного некрозу (TNF), а також використання вказаних сполук при лікуванні респіраторних захворювань, алергій, ревматоїдних захворювань, регулювання ваги 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, мультиінфарктні стани і СНІД.

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

Одержані відомості, що циклічний аденозинтрифосфат (сАМР) 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 K_m 's і V_{max} 's показниках при гідролізі сАМР. Аналіз розподілу в тканинах мРНК PDE4 припускає, що кожний ізоензим може локалізуватись у клітинно-специфічному зразку. Наприклад, на відміну від людської скелетної мускулатури, людські лейкоцити периферійної крові не передають PDE4 повідомлення, а еозинофілія гвінейської свині швидко передає PDE4 повідомлення. Структурна і дісрубетивна 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 приматі 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 NR⁹, в якій R⁹ являє собою водень або (C₁-C₆)алкіл;

E представляє собою CH₂, O, NH або S(O)_a, в якій a дорівнює 0, 1 або 2;

R¹ являє собою водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкеніл, (C₆-C₁₀)арил, містковий (C₇-C₉)біциклоалкіл або насичена або ненасичена циклічна або біциклічна (C₃-C₇)гетероциклічна група;

в якій вищезгадана насичена або ненасичена циклічна або біциклічна (C₃-C₇)гетероциклічна група містить від одного до чотирьох гетероатомів вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ такий, як зазначено вище;

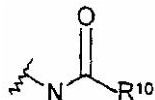
в якій вищезгадана R¹ циклоалкіл, циклоалкеніл, циклоалканон, арил, біциклоалкіл і гетероциклічна групи, необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, зміню, нітро, гідрокси, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₇)циклоалкіл, гідрокси (C₁-C₆)алкіл, гідрокси (C₁-C₆)алкіламіно, (C₁-C₆)алкокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C₁-C₆)ацил, (C₁-C₆)ациламіно, (C₁-C₆)ацилокси, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)гаміно, (C₁-C₆)алкіл-NH-(C≡), ((C₁-C₆)алкіл)₂-N-(C≡), аміносультоніл, (C₁-C₆)алкіламіносультоніл, або насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний (C₃-C₇)гетероцикл;

в якій вищезгадана насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний (C₃-C₇)гетероцикл у вищезгаданій R¹ 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 NR⁹, в якій R⁹ 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, (C₁-C₆)алкіл,

гідрокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, (С₁-С₆)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (С₁-С₆)ацил, (С₆-С₁₀)арил, (С₁-С₆)ациламіно, (С₁-С₆)ацилокси, (С₁-С₆)алкіламіно, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміно, (С₁-С₆)алкілсульфоніл, аміносульфоніл, (С₁-С₆)алкіламіносульфоніл, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміносульфоніл або (С₂-С₉)гетероарил;

в якій вищезгаданий алкільний, алкоксильний або циклоалкільний замісник у вищезгаданій R¹ 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, (С₁-С₆)алкіл, гідрокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, (С₁-С₆)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (С₁-С₆)ацил, (С₆-С₁₀)арил, (С₁-С₆)циламіно, (С₁-С₆)ацилокси, (С₁-С₆)алкіламіно, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміно, (С₁-С₆)алкілсульфоніл, аміносульфоніл, (С₁-С₆)алкіламіносульфоніл, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміносульфоніл або (С₂-С₉)гетероарил;

або вищезгаданий R¹ циклоалкіл, циклоалкеніл, арил, біциклоалкіл і гетероциклічна група, незалежно заміщена одним або більшою кількістю замісників (до трьох) формули;



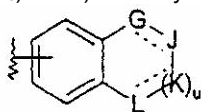
в якій R¹⁰ представляє собою водень, (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, (С₃-С₇)циклоалкіл, (С₃-С₇)циклоалкеніл, (С₆-С₁₀)%риламино, (С₆-С₁₀)арил, мостиковий(С₇-С₉)біциклоалкіл або насичена або ненасичену циклічну систему або біциклічний(С₃-С₇)гетероцикл;

в якій R¹⁰ вищезгадана насичена або ненасичена циклічна або біциклічна(С₃-С₇)гетероциклічна група, що містить від одного до чотирьох гетероатомів вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ 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, (С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, (С₃-С₇)циклоалкіл, гідрокси(С₁-С₆)алкіл, гідрокси(С₁-С₆)алкіламіно, (С₁-С₆)алкокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (С₁-С₆)ацил, (С₁-С₆)ациламіно, (С₁-С₆)ацилокси, (С₁-С₆)алкіламіно, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміно, аміносульфоніл, (С₁-С₆)алкіламіносульфоніл або насичену або ненасичену циклічну систему або біциклічний(С₃-С₇)гетероцикл;

в якій вищезгадана насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(С₃-С₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ 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, (С₁-С₆)алкіл, гідрокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, (С₁-С₆)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (С₁-С₆)ацил, (С₆-С₁₀)арил, (С₁-С₆)ациламіно, (С₁-С₆)ацилокси, (С₁-С₆)алкіламіно, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміно, (С₁-С₆)алкілсульфоніл, аміносульфоніл, (С₁-С₆)алкіламіносульфоніл, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміносульфоніл або (С₂-С₉)гетероарил;

в якій вищезгаданий алкільний, алкоксильний або циклоалкільний замісник у вищезгаданій R¹⁰ 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, (С₁-С₆)алкіл, гідрокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, (С₁-С₆)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (С₁-С₆)ацил, (С₆-С₁₀)арил, (С₁-С₆)ациламіно, (С₁-С₆)ацилокси, (С₁-С₆)алкіламіно, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміно, (С₁-С₆)алкілсульфоніл, аміносульфоніл, (С₁-С₆)алкіламіносульфоніл, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміносульфоніл або (С₂-С₉)гетероарил; або R¹ представляє собою групу формули:



в якій i дорівнює 0 або 1; i

G, J, K і L кожний незалежно один від одного кисень, сірка, азот, група NR⁹, в якій R⁹ такий, як зазначено вище, карбоніл або CHR¹⁶;

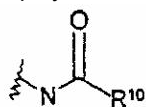
в якій пунктирна лінія необов'язково представляє собою подвійний зв'язок і це зрозуміло, що коли подвійний зв'язок існує між G та J, J та K або K та L, тоді R⁹ відсутній, >CHR¹⁶ представляє собою >CR¹⁶ і G, J, K або L не можуть бути карбонілом;

в якій R¹⁶ представляє собою водень, галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (С₁-С₆)алкіл (С₁-С₆)алкокси, (С₃-С₇)циклоалкіл, гідрокси(С₁-С₆)алкіл, гідрокси(С₁-С₆)алкіламіно, (С₁-С₆)алкокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (С₁-С₆)ацил, (С₁-С₆)ациламіно, (С₁-С₆)ацилокси, (С₁-С₆)алкіламіно, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміно, аміносульфоніл, (С₁-С₆)алкіламіносульфоніл або насичену або ненасичену циклічну систему або біциклічний(С₃-С₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ 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, (С₁-С₆)алкіл, гідрокси(С₁-С₆)алкіл, (С₁-С₆)алкокси, (С₁-С₆)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (С₁-С₆)ацил, (С₆-С₁₀)арил, (С₁-С₆)ациламіно, (С₁-С₆)ацилокси, (С₁-С₆)алкіламіно, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміно, (С₁-С₆)алкілсульфоніл, аміносульфоніл, (С₁-С₆)алкіламіносульфоніл, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміносульфоніл або (С₂-С₉)гетероарил;

в якій вищезгадана R¹⁶ 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, (C₁-C₆)алкіл, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C₁-C₆)ацил, (C₆-C₁₀)арил, (C₁-C₆)ациламіно, (C₁-C₆)ацилокси, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно, (C₁-C₆)алкілсульфоніл, аміносульфоніл, (C₁-C₆)алкіламіносульфоніл, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміносульфоніл або (C₂-C₉)гетероарил;

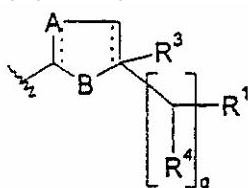
в якій кожний R², R³ і R⁴ представляють незалежно один від одного водень, гідрокси, галоген, ціано, карбокси, нітро, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно, гідроксиаміно, (C₁-C₆)алкіл, гідрокси(C₁-C₆)алкіл або групу формули:



в якій R¹⁰ такий, як зазначено вище;

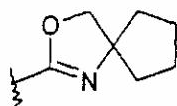
або R² і R³ можуть бути взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані і утворювати карбонільну групу або R² і R³ можуть бути взяті разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані і утворювати (C₃-C₇)циклоалکیلне кільце;

або коли m дорівнює 1, n дорівнює 1, o дорівнює 1 і p дорівнює 0, A і R² можуть бути взяті разом і утворювати групу формули:



в якій пунктирна лінія необов'язково представляє подвійний зв'язок і q, A, B, R¹, R³ і R⁴ такі, як зазначено вище, і коли подвійний зв'язок присутній при атомі вуглецю до якого приєднаний R³, тоді R³ відсутній;

або коли m дорівнює 1, n дорівнює 1, o дорівнює 1 and p дорівнює 0, A and R² узяті разом і R³ і -[R⁴]_q-R¹ узяті разом утворюють групу формули:

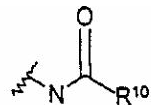


R⁵ насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C₃-C₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ такий, як зазначено вище, в якій гетероциклічна група необов'язково заміщена одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₇)циклоалкіл, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C₁-C₆)ацил, (C₁-C₆)ациламіно, (C₁-C₆)ацилокси, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно, (C₁-C₆)алкіл-МН-(C≡N)-, ((C₁-C₆)алкіл)₂-N-(C≡N)-, аміносульфоніл, (C₁-C₆)алкіламіносульфоніл, або насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C₃-C₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ такий, як зазначено вище;

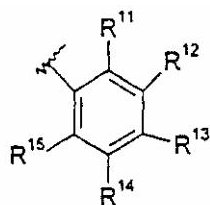
в якій гетероциклічний замісник у вищезгаданій R⁵ насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C₃-C₇)гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що містить галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C₁-C₆)алкіл, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C₁-C₆)ацил, (C₆-C₁₀)арил, (C₁-C₆)ациламіно, (C₁-C₆)ацилокси, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно, (C₁-C₆)алкілсульфоніл, аміносульфоніл, (C₁-C₆)алкіламіносульфоніл, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміносульфоніл або (C₂-C₉)гетероарил;

в якій алкіл, алкоксил або циклоалкіл у вищезгаданій R⁵ насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C₃-C₇)гетероцикл, необов'язково заміщений одним або більшою кількістю замісників (до трьох), незалежно вибраних з групи, що включає галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C₁-C₆)алкіл, гідрокси(C₁-C₆)алкіл, (C₁-C₆)алкокси, (C₁-C₆)алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C₁-C₆)ацил, (C₆-C₁₀)арил, (C₁-C₆)ациламіно, (C₁-C₆)ацилокси, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно, (C₁-C₆)алкілсульфоніл, аміносульфоніл, (C₁-C₆)алкіламіносульфоніл, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміносульфоніл або (C₂-C₉)гетероарил;

або вищезгадана R⁵ насичена або ненасичена циклічна система або біциклічний(C₃-C₇)гетероцикл, необов'язково заміщені групою формули:

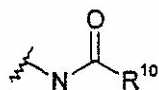


в якій R¹⁰ такий як зазначено вище; або R⁵ група формули



в якій кожний замісник R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} і R^{15} , незалежно вибирають з групи, що містить водень, галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C_1-C_6) алкіл (C_1-C_6) алкокси, (C_3-C_7) циклоалкіл, гідрокси (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C_1-C_6) ацил, (C_1-C_6) ациламіно, (C_1-C_6) алюл $(C=O)-NH-(C=O)-$, (C_6-C_{10}) арил $(C=O)-NH-(C=O)-$, (C_1-C_6) ацилокси, (C_1-C_6) алкіламіно, $((C_1-C_6)алкіл)_2$ аміно, $(C_1-C_6)алкіл-NH-(C=O)-$, $((C_1-C_6)алкіл)_2-T-(C=O)-$, аміноссульфоніл, $(C_1-C_6)алкіламіноссульфоніл$, $((C_1-C_6)алкіламіноссульфоніл$ або насичену або ненасичену циклічну систему 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 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_1-C_6) алкіл, гідрокси (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C_1-C_6) ацил, (C_6-C_{10}) арил, (C_1-C_6) ациламіно, (C_1-C_6) ацилокси, (C_1-C_6) алкіламіно, $((C_1-C_6)алкіл)_2$ аміно, $(C_1-C_6)алкілсульфоніл$, аміноссульфоніл, $(C_1-C_6)алкіламіноссульфоніл$, $((C_1-C_6)алкіл)_2$ аміноссульфоніл або (C_2-C_9) гетероарил;

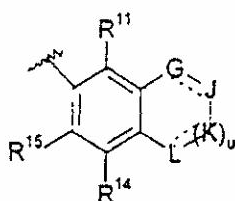
або R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} і R^{15} незалежно один від одного група формули:



в якій R такий, як зазначено вище;

в якій алкільна, алкоксильна або циклоалкільна групи вищезгаданих груп R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} і R^{15} , необов'язково заміщені одним або більшою кількістю замісників (до трьох) незалежно вибраних з галогену, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C_1-C_6) алкілу, гідрокси (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкілтіо, дифторметилу, трифторметилу, дифторметокси, трифторметокси, (C_1-C_6) ацилу, (C_6-C_{10}) арилу, (C_1-C_6) ациламіну, (C_1-C_6) ацилокси, (C_1-C_6) алкіламіну, $((C_1-C_6)алкіл)_2$ аміну, $(C_1-C_6)алкілсульфонілу$, аміноссульфонілу, $(C_1-C_6)алкіламіноссульфонілу$, $((C_1-C_6)алкіл)_2$ аміноссульфонілу або (C_2-C_9) гетероарилу;

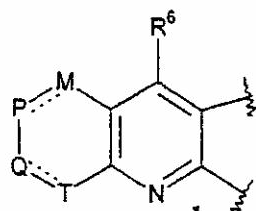
або R^{12} і R^{13} можуть бути взяті разом з атомом вуглецю до якого вони приєднані і утворювати групу формули:



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

R^6 , R^7 і R^8 кожний незалежно водень, галоген, ціано, карбокси, аміно, нітро, гідрокси, (C_1-C_6) алкіл, гідрокси (C_1-C_6) алкіл, (C_1-C_6) алкокси, (C_1-C_6) алкілтіо, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, (C_1-C_6) ацил, (C_6-C_{10}) арил, (C_1-C_6) ациламіно, (C_1-C_6) ацилокси, (C_1-C_6) алкіламіно, $((C_1-C_6)алкіл)_2$ аміно, $(C_1-C_6)алкілсульфоніл$, аміноссульфоніл, $(C_1-C_6)алкіламіноссульфоніл$, $((C_1-C_6)алкіл)_2$ аміноссульфоніл або (C_2-C_9) гетероарил;

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



II

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

M, P, Q і T кожний незалежно один від одного кисень, азот або група CR^{17} , в якій R^{17} представляє собою водень або (C_1-C_6) 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;

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

при умові, що коли t дорівнює одному, тоді сполука формули I є цв'єтерйонним N-оксидом,

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

при умові, що коли пунктирна лінія у формулі I представляє собою подвійний зв'язок, p дорівнює 0 і R^3 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 О-алкільну групу, в якій "алкіл" такий, як зазначено вище.

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, (С₁-С₆)алкокси, (С₆-С₁₀)арилокси, трифторметокси, дифторметокси і (С₁-С₆)алкіл.

Термін "ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(С₃-С₇)гетероцикл,

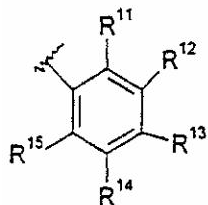
що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ такий, як зазначено вище", що використовується тут, принаймні, якщо не вказано інше, означає але не обмежується піролідиніл, тетрагідрофураніл, дигідрофураніл, тетрагідропіраніл, піраніл, тіопіраніл, азіридиніл, оксираніл, метилендіоксил, 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, тіеніл, 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, піридиніл, піридазиніл, 1,2,4-тріазиніл, 1,2,3-тріазиніл, 1,3,5-тріазиніл, піразоло[3,4-*b*]піридиніл, хінолініл, птеридиніл, пуриніл, 6,7-дигідро-5Н-[1]піриндиніл, бензо[*b*]тіофеніл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолін-3-іл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотіазоліл, бензізоксазоліл, бензімідазоліл, тіанафтеніл, ізотіанафтеніл, бензофураніл, ізобензофураніл, ізоіндоліл, індоліл, індолізиніл, індазоліл, ізохіноліл, хіноліл, фталазиніл, хіноксалініл, хіназолініл і бензоксазиніл. Переважно, гетероциклічні системи - фураніл, тіеніл, тіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, 1,2,3-тіадіазоліл, піридиніл, 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, ариалкіл або ариалалкокси і терміни "алкіл" або "арил" такі, як зазначено вище.

Термін "ацилокси", що використовується тут, означає О-ацильну 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.

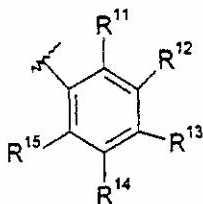
Переважаючі сполуками формули I є сполуки в яких *m* дорівнює 1; *n* дорівнює 1; *o* дорівнює 1; *p* дорівнює 0; *q* дорівнює 0; *r* дорівнює 0; *A* є киснем або азотом; *B* є NH; R² представляє собою водень або (С₁-С₆)алкіл; R³ представляє собою водень; R¹ представляє собою (С₆-С₁₀)арил, (С₃-С₇)циклоалкіл або ненасичену або насичену циклічну систему або біциклічний(С₃-С₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ водень або (С₁-С₆)алкіл, в якій арил, циклоалкіл і гетероциклічна група, необов'язково заміщені галогеном, (С₁-С₆)алкілом, (С₁-С₆)алкокси, гідрокси(С₁-С₆)алкілом, аміно, (С₁-С₆)алкіламіном, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміно або гідрокси(С₁-С₆)алкіламіно; *E* представляє собою кисень і R⁵ група формули:



або R⁵ ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(С₃-С₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ водень або (С₁-С₆)алкіл.

Більш переважно сполуки формули I це сполуки в яких R¹ необов'язково заміщений (С₆-С₁₀)арил і в яких вищезгаданий замісник представляє собою гідрокси(С₁-С₆)алкіл або в яких принаймні один з R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ або R¹⁵ представляє собою галоген або в яких R¹² і R¹³ узяті разом утворюють конденсовану біциклічну систему в якій *u* дорівнює нулю, *G* і *L* є киснями і *J* представляє собою CH₂;

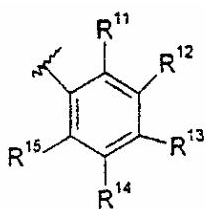
Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких *m* дорівнює 0; *n* дорівнює 0; *o* дорівнює 3; *p* дорівнює 0; *q* дорівнює 0; *r* дорівнює 0; *A* є киснем; R² і R³ є воднями, R¹ представляє собою (С₆-С₁₀)арил, необов'язково заміщений галогеном, (С₁-С₆)алкілом, (С₁-С₆)алкокси, гідрокси(С₁-С₆)алкілом, аміно, (С₁-С₆)алкіламіно, ((С₁-С₆)алкіл)₂аміно або гідрокси(С₁-С₆)алкіламіно, *E* представляє собою кисень і R⁵ група формули:



14 або R⁵ ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(С₃-С₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ водень або (С₁-С₆)алкіл.

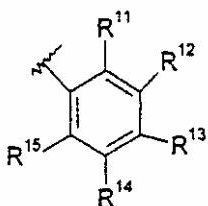
Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких *m* дорівнює 1; *n* дорівнює 0; *o* дорівнює 2; *p* дорівнює 0; *q* дорівнює 0; *r* дорівнює 0; *A* є киснем; R² і R³ є воднями, R¹ представляє собою (С₆-С₁₀)арил,

необов'язково заміщений галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкілом, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно або гідрокси(C₁-C₆)алкіламіно, E представляє собою кисень і R⁵ група формули:



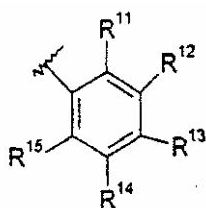
або R⁵ ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C₃-C₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ водень або (C₁-C₆)алкіл.

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; R² і R³ є воднями; D є киснем; R⁴ є воднем; R¹ представляє собою (C₆-C₁₀)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкілом, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно або гідрокси(C₁-C₆)алкіламіно, E представляє собою кисень і R⁵ група формули:



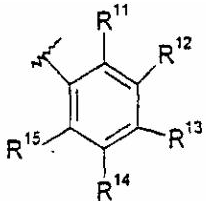
або R⁵ ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C₃-C₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ водень або (C₁-C₆)алкіл.

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; R² є воднем або гідроксигрупою; R³ є воднем; R¹ представляє собою (C₆-C₁₀)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкілом, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно або гідрокси(C₁-C₆)алкіламіно, E представляє собою кисень і R⁵ група формули:



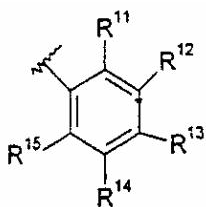
або R⁵ ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C₃-C₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ водень або (C₁-C₆)алкіл.

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; R² і R³ є воднями; D є киснем; R¹ представляє собою (C₆-C₁₀)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкілом, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно або гідрокси(C₁-C₆)алкіламіно, E представляє собою кисень і R⁵ група формули:



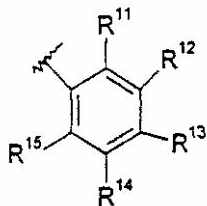
або R⁵ ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C₃-C₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ водень або (C₁-C₆)алкіл.

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 є киснем; B є киснем; R² і R³ є воднями; R¹ представляє собою (C₆-C₁₀)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкілом, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно або гідрокси(C₁-C₆)алкіламіно, E представляє собою кисень і R⁵ група формули:



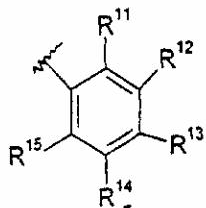
або R^5 ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C_3 - C_7)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR^9 , в якій R^9 водень або (C_1-C_6) алкіл.

Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 1; n дорівнює 1; o дорівнює 0; p дорівнює 1; q дорівнює 0; r дорівнює 0; A є киснем; B є NH; D представляє собою групу NR^8 , в якій R^8 є воднем або (C_1-C_6) алкілом; 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, $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміно або гідрокси (C_1-C_6) алкіламіно, E представляє собою кисень і R^5 група формули:



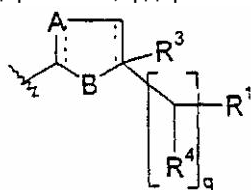
або R^5 ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C_3 - C_7)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR^9 , в якій R^9 водень або (C_1-C_6) алкіл.

Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 0; n дорівнює 1; o дорівнює 1; p дорівнює 0; q дорівнює 1; r дорівнює 0; R^2 і R^3 узяті разом утворюють карбонільну групу; R^4 є воднем; 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, $((C_1-C_6)$ алкіл)аміно або гідрокси (C_1-C_6) алкіламіно, E представляє собою кисень і R^5 група формули:

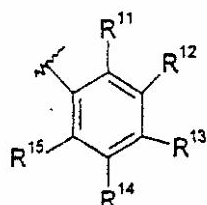


або R^5 ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C_3 - C_7)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR^9 , в якій R^9 водень або (C_1-C_6) алкіл.

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:



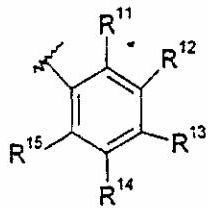
в якій A представляє собою азот; B є NH; R^1 представляє собою (C_6-C_{10}) арил, необов'язково заміщений галогеном, (C_1-C_6) алкілом, (C_1-C_6) алкокси, гідрокси (C_1-C_6) алкілом, аміно, (C_1-C_6) алкіламіно, $((C_1-C_6)$ алкіл) $_2$ аміно або гідрокси (C_1-C_6) алкіламіно, E представляє собою кисень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



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.

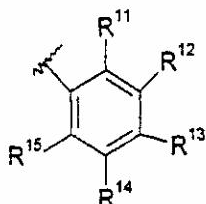
Іншими переважними сполуками формули I є сполуки в яких m дорівнює 0; n дорівнює 0; o дорівнює 1; p дорівнює 0; q дорівнює 2; r дорівнює 0; R^2 є воднем або гідроксигрупою; R^3 є воднем; R^4 незалежно є воднем або гідроксигрупою; R^1 представляє собою (C_6-C_{10}) арил, необов'язково заміщений галогеном, (C_1-C_6) алкілом, $(C_1-$

C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкілом, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно або гідрокси(C₁-C₆)алкіламіно; Е представляє собою кисень і R⁵ група формули:



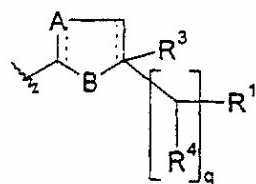
або R⁵ ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C₃-C₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ водень або (C₁-C₆)алкіл.

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; А представляє собою кисень; В представляє собою кисень; R², R³, R⁴ і R¹ є воднями; Е представляє собою кисень і R⁵ група формули:

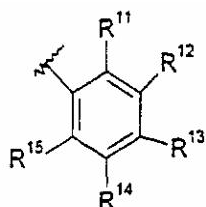


або R⁵ ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C₃-C₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ водень або (C₁-C₆)алкіл.

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 R² узяті разом утворюють групу формули:

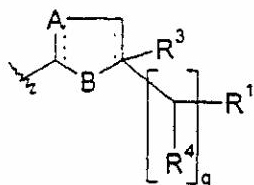


в якій А представляє собою азот; В представляє собою кисень; R¹ представляє собою (C₆-C₁₀)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкілом, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно або гідрокси(C₁-C₆)алкіламіно; Е представляє собою кисень і R⁵ група формули:

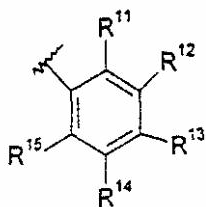


або R⁵ ненасичена або насичена циклічна система або бцишчний(C₃-C₇)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR⁹, в якій R⁹ водень або (C₁-C₆)алкіл.

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 R² узяті разом утворюють групу формули:

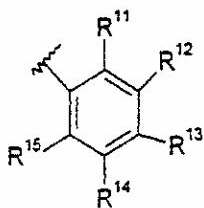


в якій А представляє собою кисень; В представляє собою кисень; R¹ представляє собою (C₆-C₁₀)арил, необов'язково заміщений галогеном, (C₁-C₆)алкілом, (C₁-C₆)алкокси, гідрокси(C₁-C₆)алкілом, аміно, (C₁-C₆)алкіламіно, ((C₁-C₆)алкіл)₂аміно або гідрокси(C₁-C₆)алкіламіно; Е представляє собою кисень і R⁵ група формули:



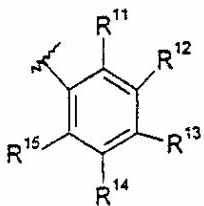
або R^5 ненасичена або насичена циклічна система або біциклічний(C_3 - C_7)гетероцикл, що містить від одного до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з групи, що містить атом кисню, сірки, азоту і групу NR^9 , в якій R^9 водень або (C_1 - C_6)алкіл.

Іншими переважними сполуками формули 1 є сполуки в яких m дорівнює 1; n дорівнює 0; o дорівнює 0; p дорівнює 0; q дорівнює 0; r дорівнює 0; A представляє собою кисень; R^1 є (C_6 - C_{10})арилом або ненасиченою або насиченою циклічною системою або біциклічний(C_3 - C_7)гетероциклом, 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, в якій арил або гетероциклічна група необов'язково заміщені 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)алкіл)₂аміно або гідрокси(C_1 - C_6)алкіламіно; E представляє собою кисень і R^5 група формули:



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 0; p дорівнює 0; q дорівнює 1; r дорівнює 0; A представляє собою кисень; B є NH ; R^4 є гідрокси(C_1 - C_6)алкілом; R^1 є (C_1 - C_6)алкілом; E представляє собою кисень і R^5 група формули:



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.

Найбільш переважними сполуками формули I є наступний перелік сполук:

- 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;
- 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;
- N-[2-(3-Ацетилфенокси)піридин-3-іл]-2-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]ацетамід;
- Метиловий естер 3-{3-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензилкарбомойл]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;
- 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-токсид)-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;
- (+)-2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N-[4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил]нікотинамід;
- (-)-2-(2,3-Дигідробензо[1,4]діоксин-6-ілокси)-N-[4-(1-гідроксиетил)циклогексилметил]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
 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;
 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;
 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, синдром 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.

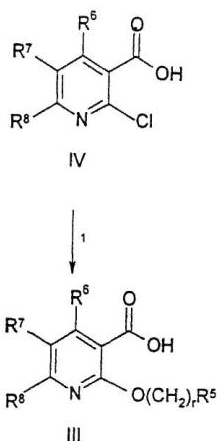
Представлений винахід також стосується способів лікування респіраторних захворювань, алергій, ревматоїдних захворювань, регулювання ваги тіла, запальних захворювань і захворювань центральної нервової системи, таких як, астма, хронічні обструктивні захворювання легень, синдрому вікових респіраторних захворювань, 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 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.

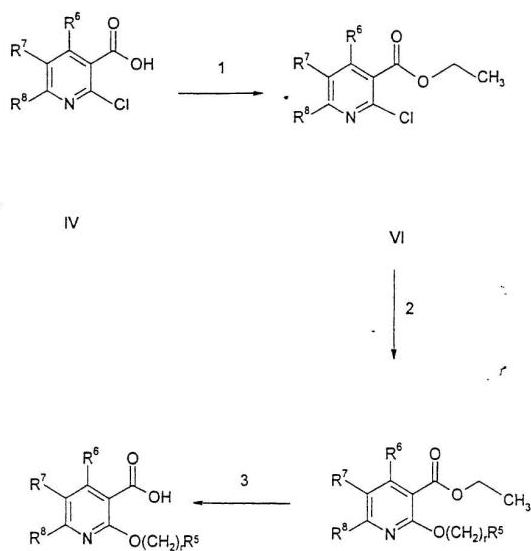
Представлений винахід також стосується способів селективного інгібування ізоензиму PDE4 D, який регулює активацію і дегрануляцію еозинофілу людини і використовуються при лікуванні респіраторних захворювань, алергій, ревматоїдних захворювань, регулювання ваги тіла, запальних захворювань і захворювань 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.

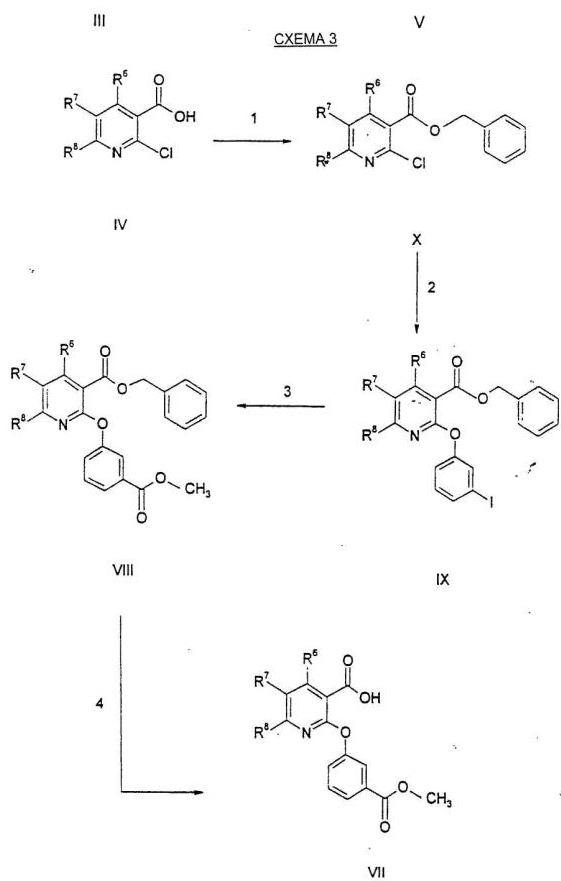
СХЕМА 1



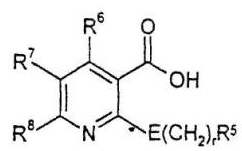
CXEMA 2



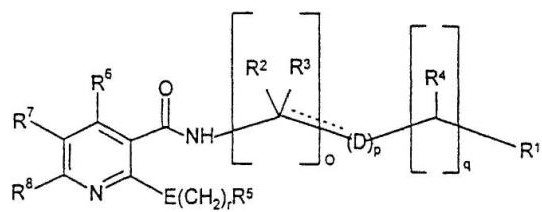
CXEMA 3



CXEMA 4

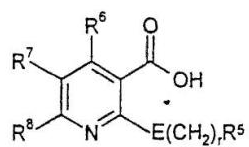


III

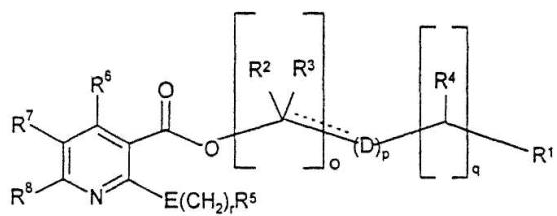


XI

CXEMA 5

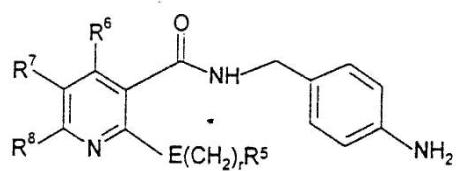


III

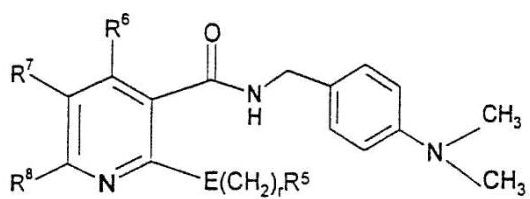
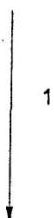


XIII

CXEMA 6

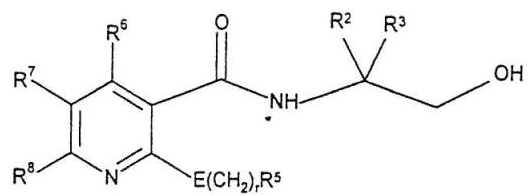


XVI

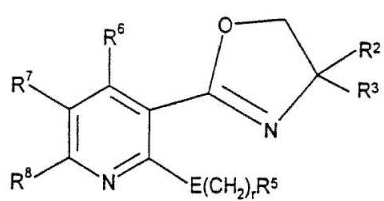


XV

CXEMA 7

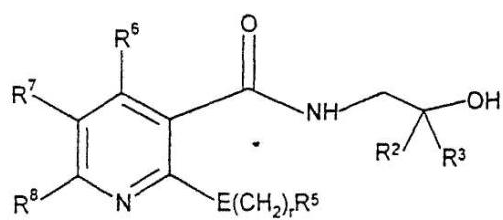


XVII

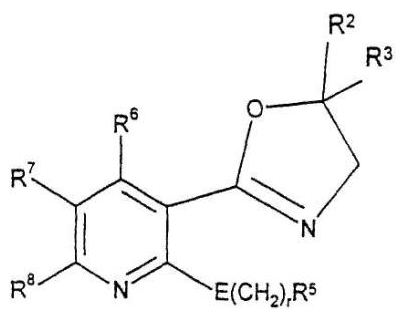


XVI

CXEMA 8

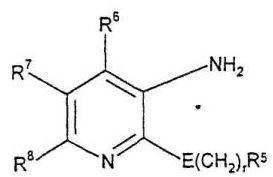


XIX

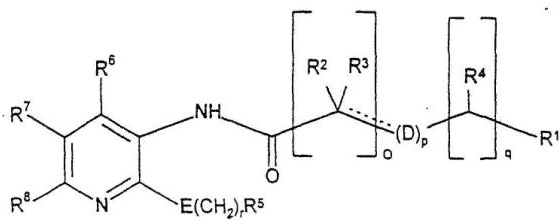


XVIII

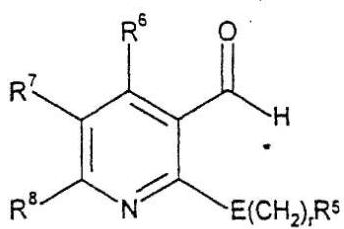
CXEMA 9



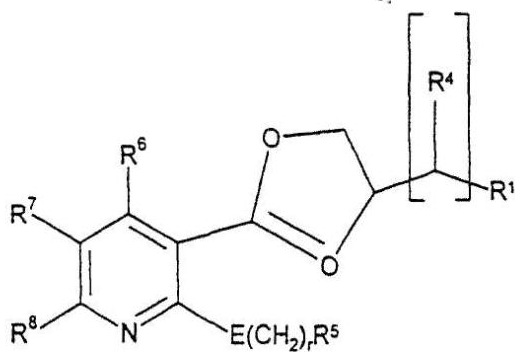
XXI



XX
CXEMA 10

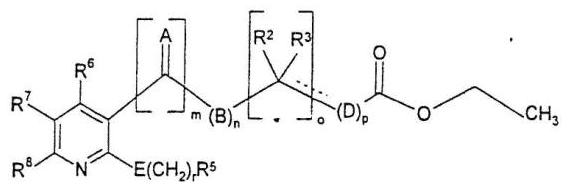


XXIII

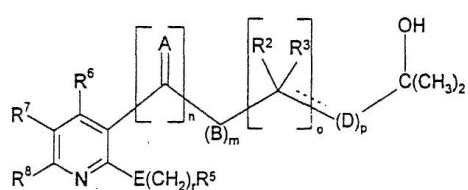
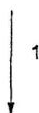


XXII

CXEMA 11

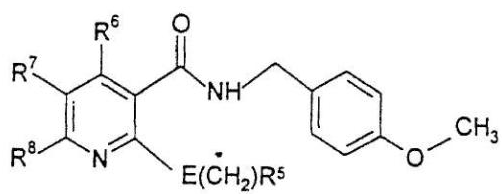


XXVI

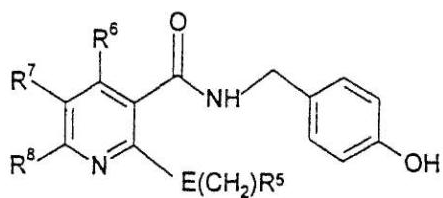


XXV

CXEMA 12

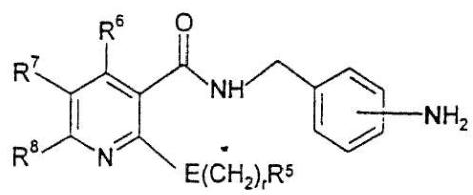


XXVIII

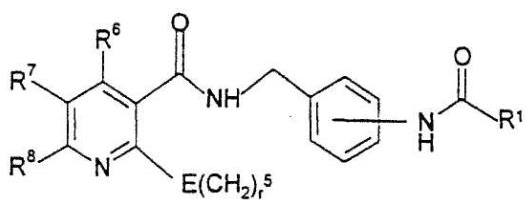
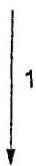


XXVII

CXEMA 13

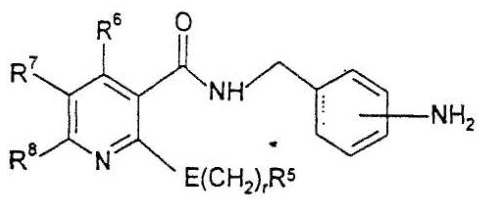


XXX

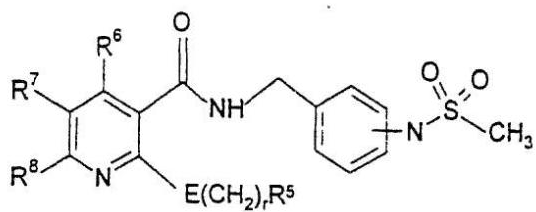
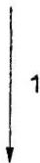


XXIX

CXEMA 14

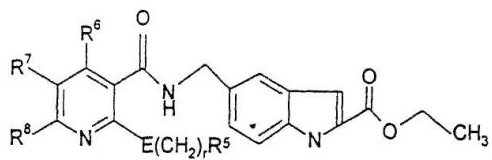


XXX

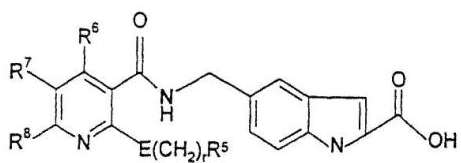


XXXII

CXEMA 15

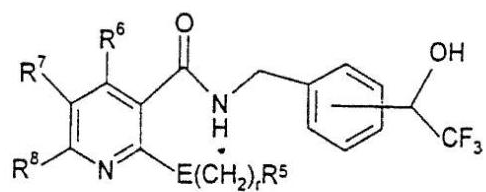


XXXV

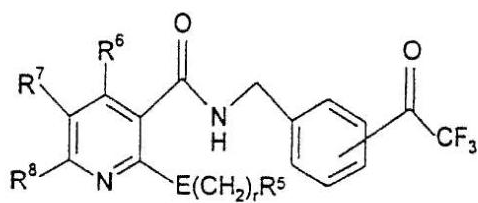


XXXIV

CXEMA 16

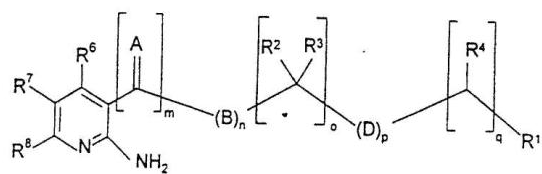


XXXVII

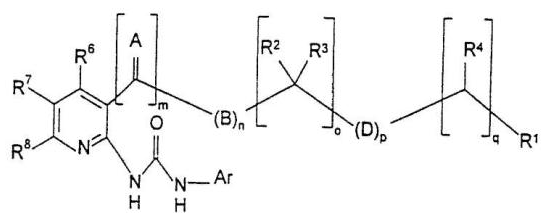


XXXVI

CXEMA 17

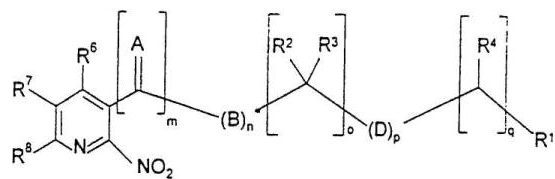


XXXIX

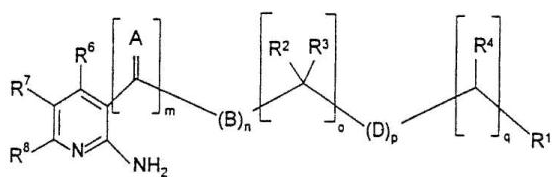


XXXVIII

CXEMA 18

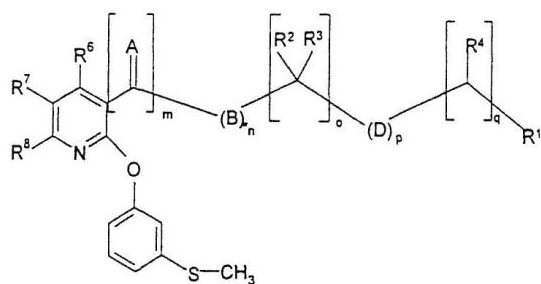


XLI

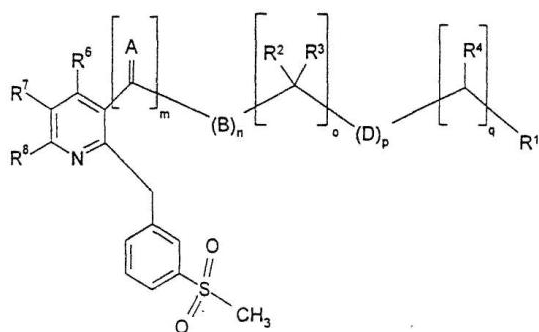


XL

CXEMA 19

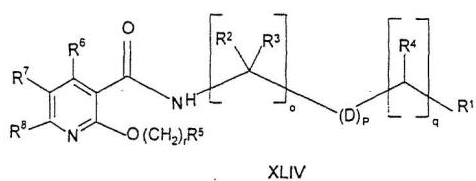
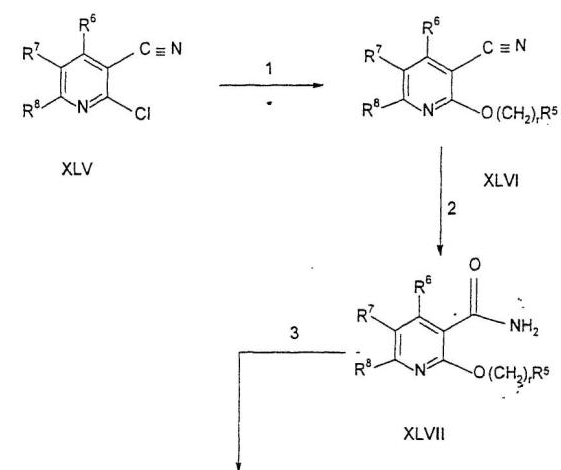


XLIII

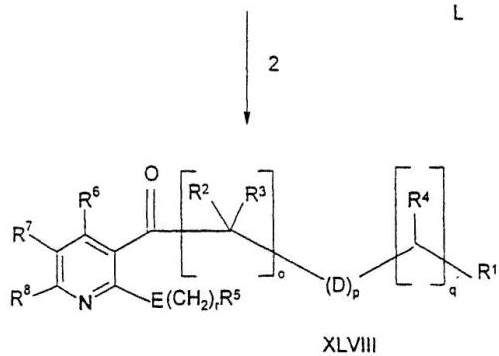
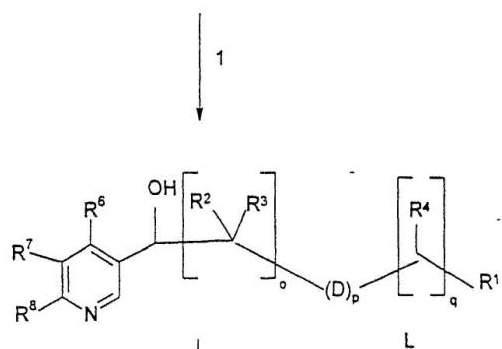
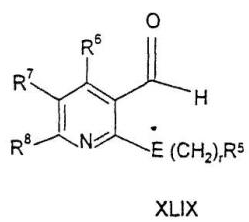


XLII

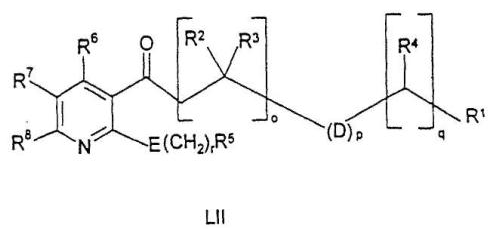
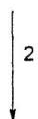
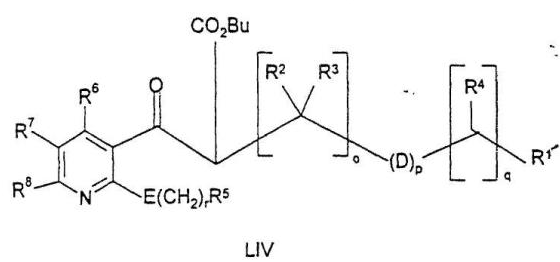
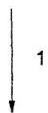
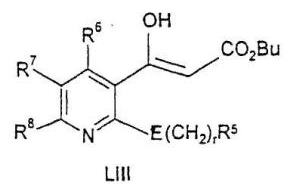
CXEMA 20



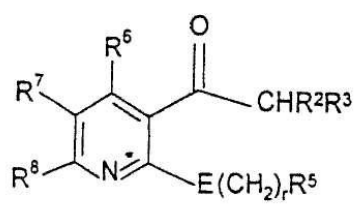
CXEMA 21



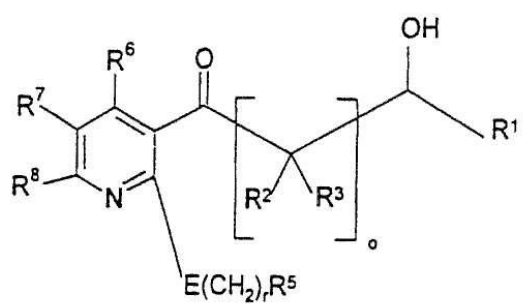
CXEMA 22



CXEMA 23

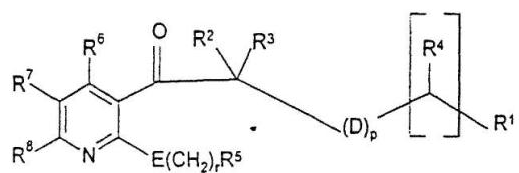


LVI

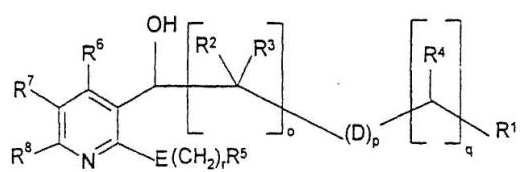
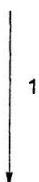


LV

CXEMA 24

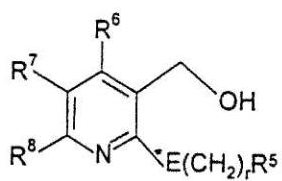


LVIII

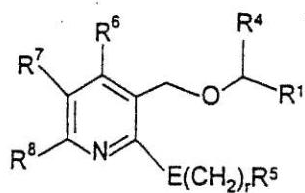
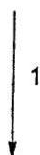


LVII

CXEMA 25

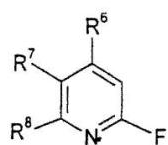


LX

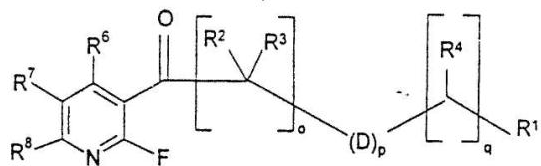
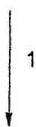


LIX

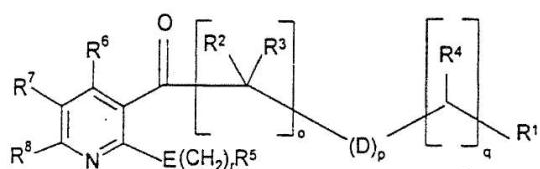
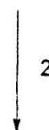
CXEMA 26



LXII



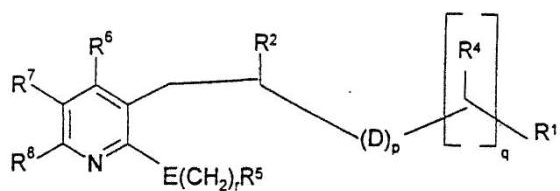
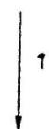
LXIII



XLVIII

CXEMA 27

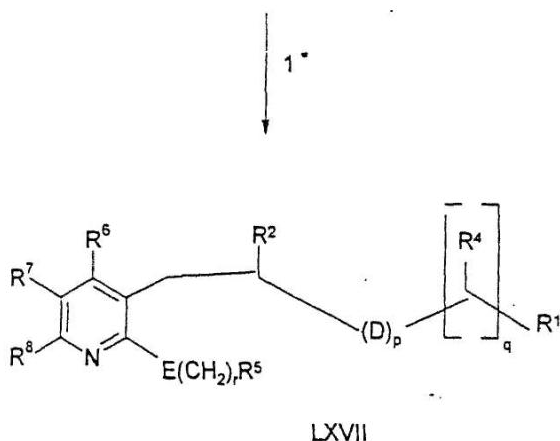
LXVI



LXVII

СХЕМА 28

LXVI



В реакції 1 Схема 1, 2-хлорпіридин, сполуку формули IV перетворювали у відповідну сполуку формули III взаємодією IV з сполукою формули $R^5(CH_2)_7-OH$ 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-карбовову 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 $R^5(CH_2)_7-OH$ 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-карбовову 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.

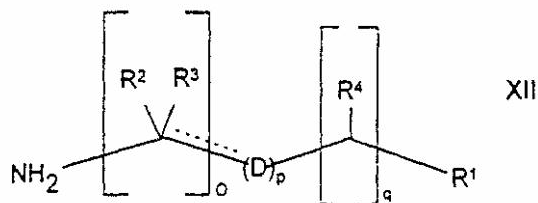
В реакції 1 Схема 3, 3-карбовову кислоту, сполуку формули IV перетворювали у відповідний бензиловий естер піридину сполуку формули X взаємодією IV з бензилбромідом в присутності карбонату калію і полярного апротонного розчинника, такого як, диметилформамід. Реакцію проводили при кімнатній температурі 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-йодфенололом 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, піридинкарбовову 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,

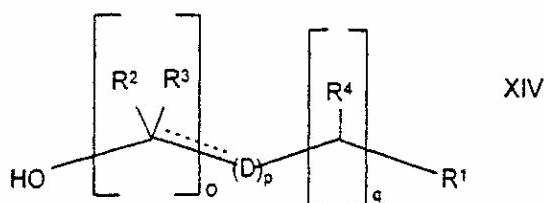
диметилформамід. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 24 годин, переважно приблизно 10 годин.

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:



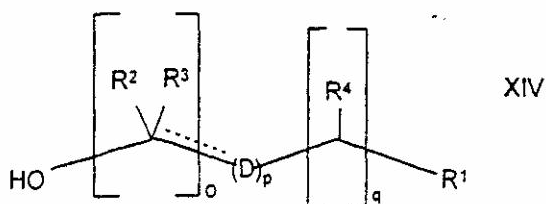
в присутності 4-диметиламінопіридину, гідрохлориду 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду, піридину і діетилового ефіру. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 3 годин, переважно приблизно 1 години.

В реакції 1 Схема 6, сполуку формули XVI перетворювали у відповідну сполуку формули XV взаємодією XVI з ацетонітрилом в присутності формальдегіду і ціаноборідриду 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.

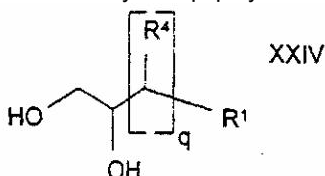
В реакції 1 Схема 8, сполуку формули XIX перетворювали у відповідну сполуку формули XVIII за методикою, що описана в реакції 1 Схема 7.

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:

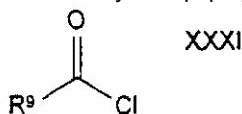


в присутності п-толуолсульфонової кислоти і апротонного розчинника, такого як, толуол. Реакційну кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 48 годин, переважно приблизно 24 години.

В реакції 1 Схема 11, сполуку формули XVII перетворювали у відповідну сполуку формули XXV взаємодією XXVI з метиллітєм 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 $R^5-N=C=O$.

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.

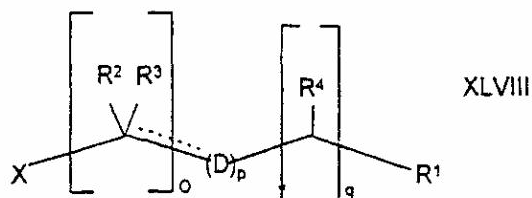
В реакції 1 Схема 18, 2-нітропіридин, сполуку формули XLI перетворювали у відповідний 2-амінопіридин, сполуку формули XL відновленням XLI за допомогою 10% оксиду платини на вугіллі, метанолу і тетрагідрофурану. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у межах від приблизно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

В реакції 1 Схема 19, сполуку формули XLII перетворювали у відповідну сполуку формули XLIII реакцією XLIII з MCPBA 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 $R^5(CH_2)_n-OH$ 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.

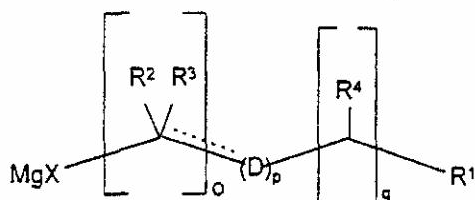
В реакції 2 Схема 20, 3-ціанопіридин, сполуку формули XLVI перетворювали у відповідну сполуку формули XLVII взаємодією XLVI з пероксидом водню в присутності гідроксиду калію і полярного апротонного розчинника, такого як, етанол. Реакцію проводили при кімнатній температурі на протязі часу, що лежав у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

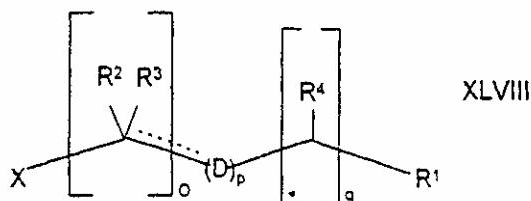
В реакції 1 Схема 21, сполуку формули XLIX перетворювали у відповідну сполуку формули L взаємодією XLIX з сполукою формули:



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 XLVII 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:



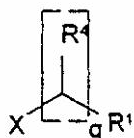
в присутності гідроксиду натрію і полярного апротонного розчинника, такого як, тетрагідрофуран. Реакцію проводили при температурі від приблизно 0°C до приблизно 60°C , переважно при 0°C на протязі часу, що лежав у межах від приблизно 1 години до приблизно 16 годин, переважно приблизно 4 години.

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^1CHO 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.

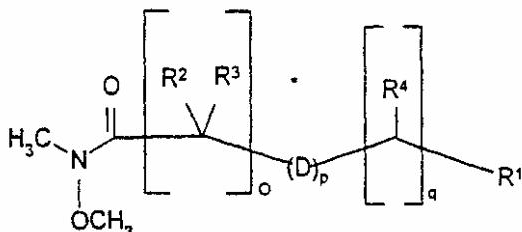
В реакції 1 Схема 24, сполуку формули LVIII перетворювали у відповідну сполуку формули LVII взаємодією LVIII з боргіридом натрію в присутності полярного протонного розчинника, такого як, метанол. Реакцію проводили при температурі від приблизно -10°C до приблизно 10°C , переважно при 0°C на протязі часу,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

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.

В реакції 2 Схема 26, сполуку формули LXIII перетворювали у відповідну сполуку формули XLVIII взаємодією LXIII з сполукою формули $\text{R}^5-(\text{CH}_2)_n\text{EH}$ 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 Бурреса, $\text{CH}_3\text{OOCNSO}_2\text{NCH}_2\text{CH}_3$ в присутності бензолу.

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 I гідрогенуванням LXVI в присутності паладію на вуглєці і етанолу.

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 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: гідрохлоридні (переважні), гідробромідні, сульфатні, гідросульфатні, фосфатні, гідрофосфатні, дигідрофосфатні, ацетатні, сукцинатні, цитратні, тартратні, лактатні, солі мигдалевої кислоти, метансульфонатні (мезилатні) і п-толуолсульфонатні (тозилатні) солі. Катіонні солі сполук формули I найпростіше одержувались за допомогою реакції карбоксигрупи, такої як, R₆ є карбоксигрупою, з придатним сілїоутворюючим катіонним реагентом, таким як, натрій, калій, кальцій, магній, амоній, N,N'-диметилетилєндіамін, N-метилглїюкамін (меглумін), етаноламін, трометанамін або діетаноламін.

Дози для орального призначення сполуки формули I 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, 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 понижатись або підвищуватись і всі такі дози не виходять за межі цього винаходу.

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 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.

На додаток, активні сполуки можуть призначатись типово 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 загальноживими тваринними кормами.

Здатність сполук цього винаходу або їх фармацевтично прийнятних солей у інгібуванні PDE₄ може бути визначено за слїдуючими 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 тюбиках Vacutainer #6480 (14,3 USP одиниць гепарину натрію/мл крові). Гепаринизовану кров поміщали в 50мл конічні тюбики центрифуги при температурі 22°C. Один мл крові поміщали в 12x75мм кварцовий скляний тюбик, що містив 1мкл ДМСО або 1мкл тестуємої сполуки в трьох екземплярах. Після перемішування, тюбики поміщали в ванну з водою, що коливається і витримували при температурі 37°C на протязі 15 хвилин. Один мкл PGE₁ в ДМСО додавали до всіх тюбиків, одержуючи кінцеву концентрацію 1мкМ. Після змішування в тюбики додавали 100мкл PBS (від'ємний контроль) або бусинки сефадексу G-15 в PBS (8,25-16,5мг/мл кінцева концентрація).

Після змішування всі тюбики 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 тюбик додавали 20мкл 15% розчину EDTA 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 LTE₄ вимірювання і ефективність сполук

Всі плазменні зразки було перевірено на наявність EDN (похідне еозинофільного нейротоксину) і рівень LTE₄ (лейкотрієну E₄). Широке дослідження показали, що бусинки сефадексу викликали з'явлення еозинофільно-посередників EDN і викид LTE₄ в людську цільну кров. Рівень EDN і LTE₄ визначали за методикою RIA (Kabi Pharmacia Diagnostics) і EIA (Cayman Chemical), відповідно. EDN і рівень LTE₄ розраховували і порівнювали із

стандартною кривою, використовуючи Microsoft Excell або інше програмне забезпечення. Процент від контрольного EDN і викиду LTE4 розраховано:

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

% Контрольного LTE4 = [LTE4 (сполука) - LTE4 (пробіл)] / [LTE4 (загальна кількість) - LTE4 (пробіл)]

де пробіл - рівень EDN або LTE4 за відсутності бусинок сефадексу, і загальна кількість - рівень EDN або LTE4 в присутності бусинок сефадексу. Значення IC₃₀ або IC₅₀ визначали за концентрацією сполуки, що специфічно інгібує EDN або викид LTE4 на 30 або 50%, відповідно.

Інгібування (+)- і (-)-енантіомерами PDE4 ізоензимів і активації еозинофілу

Для оцінки фармакології PDE4 ізоензиму(ів), які відповідають за активацію еозинофілу, ми підготували енантіомери, інгібітори PDE4 і порівняли ефективність інгібування цими енантіомерами активності PDE і активації еозинофілу. Дію PDE4 оцінювали, вимірюючи гідроліз 1мкМ cAMP індивідуальними людськими рекомбінантними PDE4 ізозимами (PDE4A, 4B, 4C або 4D). Активацію еозинофілу оцінювали, вимірюючи викликаний бусинками сефадексу, вивільнення одержаного нейтротоксину еозинофілу (EDN) і лейкотрієну E4 в людській цільній крові. Таблиця 1 ілюструє порівняння впливу одного прикладу (-)- і (+)-енантіомерів на активність індивідуального PDE4 ізоензиму і вивільнення EDN і LTE4. (+)-Енантіомер ((S)-(-)-2-(4-фторфенокси)-N-[1-(4-метоксифеніл)етил]нікотинамід) в 22 рази більш сильний інгібітор PDE4D, ніж (-)-енантіомер ((R)-2-(4-фторфенікси)-N-[1-(4-метоксифеніл)етил]нікотинамід); однак, вони - приблизно еквівалентні у інгібуванні трьох ізозимів, наприклад, PDE4A, 4B і 4C. Важливо, що (+)-енантіомер в 20-37 рази більш ефективний проти EDN і LTE4 відповіді. Одержані результати показують, що різна ефективність (+)- і (-)-енантіомерів по інгібуванню PDE4D ізоензиму ідентична до результатів по вивільненню еозинофілу EDN/LTE4, показуючи, що PDE4D ізозим виконує роль ключа в регулюванні еозинофілу.

Таблиця 1

Дія (+)- і (-)-енантіомерів на PDE4 ізоензимами і відповідь еозинофілу

	Ізоензим IC ₅₀ , мкМ				HWB еозинофіл IC ₃₀ або IC ₅₀ , мкМ	
	A	B	C	4D	EDN	LTE4
(+)-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 (-)-енантіомерів. Ілюстрацією цього може бути Таблиця 2, в якій показана енантіоселективна ефективність цих сполук у інгібуванні PDE4D ізоензиму, і одержані результати добре узгоджується з результатами відповіді EDN і LTE4.

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)

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 атопічного антигену мавпи *Mascas fascicularis* викликає значний приток запальних клітин, що спостерігається в бронховалеолярній (BAL) рідині цих мавп протягом 4-24 годин і реєструється 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.

Інгібування продукування TNF в ізолюваних 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*:

Периферійну кров (100мл) від людей добровольців збирали і поміщали в етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA). Ізолювали моноядерні клітини FICOLL/Нураке і промивали три рази в неповному HBSS. Клітини ресуспендували до кінцевої концентрації 1x10⁶ клітин на мл в попередньо нагрітому RPMI (що містив 5% FCS, глутамін, пен/шаг і ністатин). Моноцити розміщували на 24 пластини з концентрацією 1x10⁶ клітин на 1.0мл. Клітини інкубували при температурі 37°C (в атмосфері, що містила 5% діоксиду вуглецю) протягом 2 годин на жорстко закріплених пластини, 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_{50} для кожної сполуки виходячи з лінійного аналізу регресу.

Масспектри вимірювали використовуючи ГС-МС, АМРІ, АРСІ або термоспрей методи. Всі 1H ЯМР спектри знімали на приладі з частотою 400 МГц.

ПРИГОТУВАННЯ 1

2-(4-Фторфенокси)нікотинава кислота

До перемішувомого 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-хлорнікотинаву 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 ($M^+ + 1$).

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.

ПРИГОТУВАННЯ 2

2-(3-Фторфенокси)нікотинава кислота МВ 233,21; МС (м/е) 233 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 3

2-(2,4-Дифторфенокси)нікотинава кислота МВ 251,19; МС (м/е) 252 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 4

2-(3-Хлорфенокси)нікотинава кислота

МВ 249,65; МС (м/е) 250 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 5

2-(3-Метоксифенокси)нікотинава кислота

МВ 245,23; МС (м/е) 261 ($M^+ + 18$).

ПРИГОТУВАННЯ 6

2-(Піридин-3-ілокси)нікотинава кислота

Розчин етилового естеру 2-(піридин-3-ілокси)нікотинавої 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 ($M^+ + 1$),

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

ПРИГОТУВАННЯ 7

2-(5-Хлорпіридин-3-ілокси)нікотинава кислота МВ 250,65; МС (м/е) 251 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 8

2-(3-Нітрофенокси)нікотинава кислота

Тпл. 172-174Т; МВ 260; МС (м/е) 261 ($M^+ + 1$). Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_8N_2O_5$: С, 55,39; Н, 3,10; N, 10,77. Знайдено: С, 54,71; Н, 3,15; N, 10,65.

ПРИГОТУВАННЯ 9

2-(3-Ціанофенокси)нікотинава кислота Тпл. 220-222°C; МВ 240,22; МС (м/е) 240 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 10

2-(3-Диметиламінофенокси)нікотинава кислота

МВ 258,27; МС (м/е) 259 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 11

2-(3-Ацетиламінофенокси)нікотинава кислота

Тпл. 273-275°C; МВ 272,26; МС (м/е) 273 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 12

2-і 1 Н-Індол-4-ілокси)нікотинава кислота МВ 254; МС(м/е)255($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 13

2-(3-ТрифторметилФенокси)нікотинава кислота

Тпл. 148-150°C; МВ 283,05; Елементний аналіз розраховано для $C_{13}H_8NO_3F_3$: 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)нікотинава кислота

Тпл. 185-188°C; МВ 283,2; МС (м/е) 282 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 15

2-(3-Метилсульфанілфенокси)нікотинава кислота МВ 261,302; МС (м/е) 262 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 16

2-(3-Ацетилфенокси)нікотинава кислота МВ 257,248; МС (м/е) 256 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 17

2-(3-Трифторметоксифенокси)нікотинава кислота МВ 299,208; МС (м/е) 300 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 18

2-(3,4-Дифторфенокси)нікотинава кислота

МВ 251,20; МС(м/е)251 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 19

2-(3,5-Дифторфенокси)нікотинава кислота МВ 251,20; МС (м/е) 252 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 20

2-(3-Фторфенокси)нікотинава кислота

Тпл. 135-137°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{12}H_8NO_3F$: С, 61,79; Н, 3,46; N, 6,01. Знайдено: С, 61,51; Н, 3,69; N, 5,78.

ПРИГОТУВАННЯ 21

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

Тпл. 162-164°C; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 6,0 (2H, c), 6,5-8,3 (6H, m).

ПРИГОТУВАННЯ 22

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

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 2,88 (3H, c), 2,93 (3H, c), 7,08 (4H, m), 7,42 (1H, m), 8,22 (2H, m).

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°C 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^+).

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°C. 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°C; Елементний аналіз розраховано для; $C_{13}H_{11}ClN_2O_3$: С, 56,03; Н, 3,98; N, 10,05. Знайдено: С, 56,14; Н, 4,04; N, 10,16.

МВ 278,72; МС (м/е) 279 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 25

Етиловий естер 2-(3-нітрофенокси)нікотинової кислоти

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

ПРИГОТУВАННЯ 26

Етиловий естер 2-(3-ціанофенокси)нікотинової кислоти

МВ 268; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1,4 (3H, t), 4,39 (2H, k), 7,12-8,4 (7H, m).

ПРИГОТУВАННЯ 27

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

ПРИГОТУВАННЯ 28

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

ПРИГОТУВАННЯ 29

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

ПРИГОТУВАННЯ 30

Етиловий естер 2-(3-хлорфенокси)нікотинової кислоти

МВ 277,71; МС (м/е) 278 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 31

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

МВ 282; 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 5,9 (1H, c), 6,4-8,4 (7H, m), 11,20 (1H, шс).

ПРИГОТУВАННЯ 32

Етиловий естер 2-(3-трифторметилфенокси)нікотинової кислоти

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

ПРИГОТУВАННЯ 33

Етиловий естер 2-(3-тетразол-1-ілфенокси)нікотинової кислоти

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

ПРИГОТУВАННЯ 34

Етиловий естер 2-(3-Метилсульфанілфенокси)нікотинової кислоти

МВ 289,356; МС (м/е) 290 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 35

Етиловий естер 2-(3-ацетилфенокси)нікотинової кислоти

МВ 285,302; МС (м/е) 286 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 36

Етиловий естер 2-(3-трифторметоксифенокси)нікотинової кислоти

МВ 327,262; МС (м/е) 328 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 37

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

МВ 279,26; МС (м/е) 279 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 38

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

МВ 279,26; МС (м/е) 279 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 39

Етиловий естер 2-(3-Фторфенокси)нікотинової кислоти

МВ 261,26; МС(м/е) 262 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 40

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

МВ 286,28; МС (м/е) 286 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 41

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

МВ 287, ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*⁶) δ 1,2 (3Н, т), 4,30 (2Н, к), 6,0 (2Н, с), 6,5-8,4 (6Н, м).

ПРИГОТУВАННЯ 42

Етиловий естер 2-(3-диметилкарбамоілфенокси)нікотинової кислоти

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 1,36 (3Н, т), 3,00 (3Н, с), 3,07 (3Н, с), 4,38 (2Н, к), 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 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 44

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 Na₂SO₄, фільтрували і концентрували одержуючи жовту рідину (10,0г). МВ 185,61; МС (м/е) 185 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 45

2-(4-Ціанофенокси)нікотинова кислота

Розчин метилового естеру 2-(4-ціанофенокси)нікотинової кислоти (0,200грам, 0,787ммоль) в тетрагідрофурани (3мл) і 1М LiOH•H₂O (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; ¹Н ЯМР (ДМСО-*d*⁶) δ 7,2 (3Н, м), 7,90 (2Н, м), 8,35 (2Н, м), 13,5 (1Н, 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 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 47

2-(4-Амінометилфеніл)пропан-2-ол

До перемішуємого розчину 4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензонітрилу (20,9г, 0,13моль) в сухому тетрагідрофурани (300мл) при 0°C повільно по краплям додавали 1,0М літійалюмогідриду в тетрагідрофурани (388мл, 0,39моль). Суміш кип'ятили із зворотнім холодильником на протязі 30 хвилин і потім охолоджували до 0°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 MgSO₄ і концентрували одержуючи 16,2г світло-жовтої твердої речовини з Тпл. 64-6°C. ЯМР (CDCl₃) δ: 7,45 (д, 2Н), 7,26 (д, 2Н), 3,83 (с, 2Н), 1,57 (с, 6Н), ГС-МС (м/е, %): 164 (М⁺, 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 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 49

2-(3-Хлорфенокси)нікотинамід

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

ПРИГОТУВАННЯ 50

2-(3-ХлорФенокси)нікотинонітрил

Розчин 2-хлорнікотинонітрилу (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 температурі 80°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 і концентрували одержуючи білу тверду речовину (8,21г), Тпл. 88-90°C; Елементний аналіз розраховано для C₁₂H₇N₂OCl: 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°C; МВ 204,20; МС (м/е) 204 (М⁺).

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

МВ 187; МС (м/е) 188 ($M^+ + 1$).

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 температурі на протязі 2 годин. Суміш розводили 250мл води і екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали 1 Н NaOH, водою і насиченим водним розчином хлориду натрію, сушили над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували одержуючи жовту тверду речовину (7,16г), Тпл. 87-89°C; МВ 234,1; МС (м/е) 234 (M^+).

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 ($M^+ + 1$).

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 перемішуємої 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_2SO_4 , 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 ($M^+ + 1$).

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 ($M^+ + 1$).

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 літйалоомогідрид (0,4г) і перемішували на протязі 30 хвилин. Розчин нагрівали до кімнатної температури і перемішували на протязі ночі. Суміш гасили 1Н 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 ($M^+ + 1$).

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 ($M^+ + 1$).

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 ($\approx 0,100$ г). Цей розчин перемішували під тиском водню уся ніч. Каталізатор відділяли фільтруванням і розчин концентрували, одержуючи білу тверду речовину (0,364г). Тпл. 171-172°C; МВ 162,12; МС (м/е) 163 ($M^+ + 1$).

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_2SO_4 , 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^+).

ПРИГОТУВАННЯ 61

3-Метилсульфанілсренол

Крізь оцтову кислоту (200мл) охолоджену до -50°C пропускали газоподібний HBr (20г). Додавали м-метоксифенілметилсульфід (20грам, 130ммоль) і 48% водний розчин HBr (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_2SO_4 , фільтрували і концентрували одержуючи масло (11,5г). МВ 140,205; МС (м/е) 141 ($\text{M}^+ + 1$).

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_2SO_4 , фільтрували і концентрували одержуючи масло (1,3г). МВ 258,28; МС (м/е) 259 ($\text{M}^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 64

2-(3-Метоксикарбонілфенокси)нікотинова кислота

До розчину бензилового естеру 2-(3-метоксикарбонілфенокси)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 ($\text{M}^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 65

Бензиловий естер 2-(3-метоксикарбонілфенокси)нікотинової кислоти Крізь розчин бензилового естеру 2-(3-йодфенокси)нікотинової кислоти (1,7грам, 3,94ммоль), dppf (0,131грам, 0,24ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (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 ($\text{M}^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 66

Бензиловий естер 2-(3-йодфенокси)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 ($\text{M}^+ + 1$).

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^+).

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 літіїалюмогідрид (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_4Cl . 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^+).

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^+).

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 (M^+).

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

5-Метилфуран-2-карбальдегідоксим

Суміш E/Z ізомерів; МВ 125,11; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 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.

ПРИГОТУВАННЯ 75

Тіазол-2-карбальдегідоксим МВ 128,17.

ПРИГОТУВАННЯ 76

5-Хлорфуран-2-карбальдегід

Розчин 5-нітрофуран-2-карбальдегіду (14,1г) в концентрованій хлорводневій кислоті (60мл) випарювали до $\approx 150\text{мл}$. Суміш виливали в 150мл води і екстрагували діетиловим ефіром. Об'єднані екстракти промивали насиченим 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 ($\text{M}^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 77

2,4,6-Трифтор-бензиламін

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 підлговували 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 ($\text{M}^+ - \text{NH}_2$).

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

C-(5-Хлортіофен-2-іл)метиламін

МВ 147,64; МС (м/е) 147 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 79

C-(3,5-Дихлортіофен-2-іл)метиламін

МВ 182,08; МС (м/е) 181-186 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 80

C-(3,4-Дихлортіофен-2-іл)метиламін

До розчину аміду 3,4-дихлортіофен-2-карбонової кислоти (0,640грам, 3,3ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) по краплям додавали 1,0М літійалюмогідрид (7мл, 7ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до 0°C і гасили 3мл метанолу і додавали по краплям 5мл NH_4Cl . 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; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,01 (2H, c), 7,09 (1H, c).

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

C-(3-Хлортіофен-2-іл)метиламін

МВ 147,64; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,99 (2H, c), 6,86 (1H, д), 7,16 (1H, д).

ПРИГОТУВАННЯ 82

C-Бензо[б]тіофен-2-іл-метиламін

МВ 163,26; МС (м/е) 163 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 83

C-(5-Триформетилтіофен-2-іл)метиламін

МВ 181,20; МС (м/е) 181 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 84

2-(5-Амінометилтіофен-2-іл)пропан-2-ол

МВ 171,29.

ПРИГОТУВАННЯ 85

2-(5-Амінометил-3-хлортіофен-2-іл)пропан-2-ол

МВ 205,73; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,69 (6H, c), 3,92 (2H, c), 6,69 (1 H, c).

ПРИГОТУВАННЯ 86

2-(5-Амінометилфуран-2-іл)пропан-2-ол

МВ 155,22; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,56 (6H, c), 3,77 (2H, c), 6,02 (1H, д), 6,06 (1H, д).

ПРИГОТУВАННЯ 87

3-(5-Амінометилтіофен-2-іл)пентан-3-ол

МВ 199,35; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0,85 (6H, т), 1,82 (4H, к), 3,97 (2H, c), 6,67 (1H, д), 6,73 (1 H, д).

ПРИГОТУВАННЯ 88

2-(5-Амінометил-4-хлортіофен-2-іл)пропан-2-ол

МВ 205,73; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1,60 (6H, c), 3,92 (2H, c), 6,71 (1H, c).

ПРИГОТУВАННЯ 89

Амід 3,4-Дихлортіофен-2-карбонової кислоти

До перемішаної 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_3 після чого суміш 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 (M^+).

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

МВ 161; МС (м/е) 161

5-Триформетилтіофен-2-карбамід

МВ 195,18; МС (м/е) 196 ($\text{M}^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 92

5-(1-Гідрокси-1-метил етилфуран-2-карбамід

МВ 169,18; ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1,40 (6H, c), 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

До розчину 4-(2,2,2-трифторетокси)бензонітрилу (0,5грам, 2,48ммоль) в тетрагідрофурані (10мл) додавали 1,0М літіяллюмогідрид (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_4Cl (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% метанол/метиленхлорид, одержуючи масло (0,230г). МВ 205,18; МС (м/е) 206($\text{M}^+ + 1$).

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

4-Диформетокси-бензиламін

МВ 173,18; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 3,85 (2H, c), 6,48 (1H, т), 7,09 (2H, м), 7,30 (2 H, м).

ПРИГОТУВАННЯ 95

C-(1 H-1ндол-5-іл)метиламін

МВ 146,21; МС (м/е) 1

^1H ЯМР (CDCl_3): δ 6,47 (м, 1H), 6,26 (м, 1H), 3,91 (м, 2H). ГС-МС (м/е, %) 131 (M^+ , 100).

ПРИГОТУВАННЯ 97

4-Амінометил-2,6-дитретбутилФенол

МВ 235; МС (м/е) 235 (M^+).

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^+).

ПРИГОТУВАННЯ 100

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

МВ 199,70; МС (м/е) 198/200 ($\text{M}^+ + 1$). ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,54 (6H, c), 3,89 (2H, c), 7,31 (2H, м), 7,48(1 H,д).

ПРИГОТУВАННЯ 101

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

ПРИГОТУВАННЯ 102 1-(4-Амінометилфеніл)проп-2-ін-1-ол МВ 161,22; МС (м/е, %) 160(M^+ , 15), 115 (20), 106 (100).

ПРИГОТУВАННЯ 103

4-(2-Метил-[1,3діоксолан-2-іл)бензиламін МВ 193,248; МС (м/е) 178 ($\text{M}^+ - \text{NH}_3$).

ПРИГОТУВАННЯ 104

C-(1,4-Діоксаспіро[4,5]дек-8-іл)метиламін МВ 171,241; МС.(м/е) 172-($\text{M}^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 105

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

ПРИГОТУВАННЯ 106

2-(4-Амінометил-3-фторфеніл)пропан-2-ол ^1H ЯМР (CDCl_3): 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 перемішаного 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 pH-3 щавлевою кислотою і потім екстрагували етилацетатом (2x500мл). Об'єднані органічні екстракти промивали водою (2x100мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (100мл), сушили (MgSO_4) 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. $45-7^\circ\text{C}$.

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_4 , 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^+).

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

С-(5-Метилтіофен-2-іл)метиламін

МВ 127,23; МС (м/е) 127 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 111

С-(3-Метилтіофен-2-іл)метиламін

МВ 127,23; МС (м/е) 127 (M^+).

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_2 (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^+).

ПРИГОТУВАННЯ 113

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

Розчин 3,3-дибром-2-оксо-2,3-дигідро-1H-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-1H-індол-5-карбонітрил

До розчину 1H-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 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 115

6-Аміно-3H-бензооксазол-2-он

Розчин 6-нітро-3H-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, підлюговували

до pH 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 ($M^+ + 1$).

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 $Bu_4N^+BH_3^-$ 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 pH7. 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^+).

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 pH1 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 ($M^+ + NH_4^+$).

ПРИГОТУВАННЯ 119

3,5-Дітретбутил-4-гідроксибензальдегідоксим

Розчин 3,5-дітретбутил-4-гідроксибензальдегід (10,0грам, 42,67ммоль), $NH_2OH \cdot HCl$ (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^+).

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-Гідрокси-3,5-диметилбензальдегідоксим

МВ 165; МС (м/е) 166 ($M^+ + 1$).

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, підлюговували 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 (M^+).

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 ($M^+ + 18$).

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_3 (20мл) і метанолі (10мл) перемішували при кімнатній температурі в герметизованій 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 ($M^+ + 18$) 220 ($M^+ + 1$).

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 (M^+),

ПРИГОТУВАННЯ 125

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

МВ 186,63; ^1H ЯМР (CDCl_3): δ 1,63 (6H, c), 6,85 (1H, c).
ПРИГОТУВАННЯ 126

Метилловий естер 4-хлор-5-(1-гідрокси-1-метилетилтіофен-2-карбонової кислоти

До розчину діізопропіламіну (6мл, 38,9ммоль) в тетрагідрофурані (15мл) при температурі 0°C по краплям додавали 2,5М н-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 pH 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_2N_2 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 ($\text{M}^+ + 1$).

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 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 128

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

МВ 228,34; МС (м/е) 228 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 129

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

МВ 234,70; ^1H ЯМР (CDCl_3): 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 ($\text{M}^+ + 1$).

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 ($\text{M}^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 132

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 нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години. Суміш виливали в 200мл води, підкислювали щавлевою кислотою до pH 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 ($\text{M}^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 133

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_3MgCl (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 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^+).

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

ПРИГОТУВАННЯ 134

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

МВ 195,60; МС (м/е) 195/197 (M^+).

ПРИГОТУВАННЯ 135

Метилловий естер 2-хлор-4-ціанобензойної кислоти

Розчин метилловий естер 4-бром-2-хлорбензойної кислоти (3,1грам, 12,0ммоль), $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,875грам, 7,0ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (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 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⁺).

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-трифторметансульфоніоксибензойної кислоти. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 24 годин.

ПРИГОТУВАННЯ 136

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

ПРИГОТУВАННЯ 137

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

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

ПРИГОТУВАННЯ 138

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, 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⁺).

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.

ПРИГОТУВАННЯ 139

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

ПРИГОТУВАННЯ 140

4-Оксохроман-7-карбонітрил

Розчин 4-оксохроман-7-іловий естер трифторметансульфонової кислоти (2,0грам, 6,80ммоль), Zn(CN)₂ (0,476грам, 4,1ммоль) і Pd(PPh₃)₄ (0,314грам, 0,27ммоль) в диметилформаміді (20мл) нагрівали до температури 80°C і підтримували її протягом ночі. Реакційну суміш виливали в 200 мл 1/1 насиченого NaHCO₃/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⁺).

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⁺, 25), 164 (100).

ПРИГОТУВАННЯ 142

4-(1-Гідроксициклобутил)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⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 143

4-(1-Гідроксипроп-2-ініл)бензонітрил

До розчину 4-формілбензонітрилу (1,5грам, 10,0ммоль) в тетрагідрофурані (20мл) при температурі -78°C по краплям додавали 0,5М етіллітмагнійбромід (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⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 144

Метиловий естер 3-хлор-4-трифторметансульфоніоксибензойної кислоти

До розчину метилового естеру 3-хлор-4-гідроксибензойної кислоти (15,0грам, 80,0ммоль), триетиламіні (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^+).

ПРИГОТУВАННЯ 145

4-(1-Азетединіл)бензонітрил

Суміш 6,34г (52,5ммоль) 4-фторбензонітрилу, 3,00г (52,5ммоль) азетидину, 7,26г (52,5ммоль) K_2CO_3 , 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_2SO_4) 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.

1H ЯМР ($CDCl_3$) 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), АМРІ МС (м/е) 159 ($M^+ + 1$).

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 and Goldberg, S.D.; J. Am. Chem. Soc. 1939, 61, 3526, відповідно. Температура проведення реакції лежала у межах 90-115°C. Масспектри вимірювали за допомогою АМРІ метода.

ПРИГОТУВАННЯ 146

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

Тпл. 75-78°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,37 (1H, д, J = 7 Гц), 4,04 (4H, ABX, $J_{AB} = 8$ Гц, $J_{AX} = 7$ Гц, $J_{BX} = 4$ 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; 1H ЯМР ($CDCl_3$): 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 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 148

4-Піперидин-1-ілбензонітрил

1H ЯМР ($COCl_3$): 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).

ПРИГОТУВАННЯ 149

4-Морфолін-4-ілбензонітрил

Тпл. 81-82°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$): 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 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 150

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

Тпл. 133-134°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{14}H_{16}N_2O_2$: 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

1H ЯМР ($COCl_3$): 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 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 152

1-[4-(Амінометил)среніл]азетидин

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 $CHCl_3$:MeOH:концентрований водний розчин IMH_3 , 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. 1H ЯМР ($COCl_3$): 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, \bar{J} =8Гц).

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

1H ЯМР ($CDCl_3$): 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 ($M^+ + 2$ -18 (H_2O)).

ПРИГОТУВАННЯ 154

1-(4-Амінометилфеніл)азетидин-3-ол

Тпл. 108-110°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$): 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 ($M^+ + 2$ -18).

ПРИГОТУВАННЯ 155

4-Піперидин-1-ілбензиламін

Тпл. 108-110°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$): 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

Тпл. 53-54°C; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,51 (2 Н, с), 3,11-3,14 (4 Н, м), 3,78 (2 Н, с), 3,83-3,86 (4 Н, м), 6,88 (2 Н, д, J = 8 Гц), 7,22 (2 Н, д, J = 8 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 157

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

Тпл. 107-110°C; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,81 (4 Н, т, J = 6 Гц), 3,07 (2 Н, шс), 3,29 (4 Н, т, J = 6 Гц), 3,80 (2 Н, с), 3,98 (4 Н, с), 6,89 (2 Н, д, J = 8 Гц), 7,22 (2 Н, д, J = 8 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 158

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

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,26 (6 Н, с), 1,97 (3 Н, шс), 2,97 (3 Н, с), 3,25 (2 Н, с), 3,78 (2 Н, с), 6,80 (2 Н, д, J = 9 Гц), 7,20 (2 Н, д, J = 9 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 159

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

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 C₁₃H₁₀NO₃F: 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 діізобутиламонійгідриду в CH₂Cl₂. Коли додавання закінчували, до суміші додавали 200мл води і потім 200мл 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. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 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-піридинкарбоксальдегід

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% EtOAc-гексан, одержуючи 735мг (вихід 80%), вказаної в заголовку сполуки, у вигляді білої твердої речовини, Тпл. 61-62°C. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 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-гііридиніл]-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. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 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)-β-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 NH₄Cl і 200мл 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% CH₂Cl₂-гексан, одержуючи 226мг (вихід 82%) вказаної в заголовку сполуки у вигляді масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 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 бензилгалоїдом. У випадку ПРИГОТУВАНЬ 165-

168 один еквівалент KI негайно додавався після додавання бензилгалоїду. Всі одержані сполуки малі вигляд масла. Масспектри вимірювали за допомогою термострей методу.

ПРИГОТУВАННЯ 164

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

МС (м/е) 440 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,27 (9 H, c), 3,17-3,44 (2 H, м), 4,80 (1 H, дд, J = 7, 8 Гц), 6,85-7,30 (9 H, м), 8,08 (1 H, дд, J = 2, 8 Гц), 8,23-8,25 (1 H, м).

ПРИГОТУВАННЯ 165

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

МС (м/е) 490 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,24 (9 H, c), 3,36 (2 H, ABX, $J_{AB} = 14$ Гц, $J_{AX} = 7$ Гц, $J_{BX} = 8$ Гц), 4,83 (1 H, дд, J = 7, 8 Гц), 6,99-7,50 (9 H, м), 8,02-8,22 (2 H, м).

ПРИГОТУВАННЯ 166

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

МС (м/е) 506 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,25 (9 H, c), 3,32-3,46 (2 H, м), 4,82 (1 H, т, J = 7 Гц), 7,03-7,28 (9 H, м), 8,09 (1 H, дд, J = 2, 8 Гц), 8,24 (1 H, 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 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,25 (9 H, c), 3,28 (2 H, ABX, $J_{AB} = 14$ Гц, $J_{AX} = 7$ Гц, $J_{BX} = 8$ Гц), 4,79 (1 H, дд, J = 7, 8 Гц), 6,55-7,18 (8 H, м), 8,09 (1 H, дд, J = 2, 8 Гц), 8,23 (1 H, дд, J = 2, 4 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 168

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

МС (м/е) 476 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,22 (9 H, c), 3,22-3,35 (2 H, м), 4,82 (1 H, J = 8 Гц), 6,56 (2 H, т, J = 8 Гц), 7,02-7,12 (5 H, м), 8,11 (1 H, дд, J = 2, 8 Гц), 8,22 (1 H, 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.; Quere, 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°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°C. Елементний аналіз розраховано для $C_{11}H_{12}O_3$: 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°C і по краплям додавали 21,67мл (65,03ммоль) 3М розчину метилмагнійїодиду 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°C, гасили додаванням 200мл насиченого водного розчину NH_4Cl і нагрівали до кімнатної температури. Водний шар підкислювали до pH 1 водним 1N розчином хлорводневої кислоти і органічний шар екстрагували $EtOAc$ (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 перекристалізовували з суміші гексан- $EtOAc$, одержуючи 2,20г (вихід 40%) вказаної в заголовку сполуки, у вигляді біло-жовтої твердої речовини, Тпл. 92-94°C. 1H ЯМР ($DMFSO-d_6$) δ 1,36 (6 H, c), 2,47 (2 H, т, J = 7 Гц), 2,74 (2 H, т, J = 7 Гц), 4,90 (1 H, c), 7,21 (4 H, AB кватет, J = 7 Гц), 12,09 (1 H, c).

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 CH_2Cl_2 охолоджували до 0°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 $EtOAc$ 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. 1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 2,70 (2 H, т, J = 8 Гц), 2,91 (2 H, т, J = 8 Гц), 3,15 (3 H, c), 3,59 (3 H, c), 6,92-6,97 (2 H, м), 7,15-7,19 (2 H, м); APCIMS (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 APCI.

ПРИГОТУВАННЯ 171

N-Метокси-N-метил-3-Фенілпропіонамід

Елементний аналіз розраховано для $C_{11}H_{15}NO_2$: С, 68,37; Н, 7,82; N, 7,25. Знайдено: С, 68,65; Н, 8,11; N, 7,18.

ПРИГОТУВАННЯ 172

N-Метокси-N-диметил-3-Фенілпропіонамід

1H ЯМР ($CDCl_3$): δ 1,16 (3 H, д, J = 7 Гц), 2,83-3,28 (2 H, ABX, $J_{AB} = 13$ Гц, $J_M = 7$ Гц, $J_{BX} = 8$ Гц), 3,08-3,18 (1 H, м), 3,14 (3 H, c), 3,48 (3 H, c), 7,15-7,32 (5 H, м); МС (м/е) 208 ($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 173

N-Метокси-N-метил-3-Фенілбутирамід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,31 (3 H, д, J = 7 Гц), 2,59-2,78 (2 H, м), 3,14 (3 H, с), 3,32-3,44 (1 H, м), 3,58 (3 H, с), 7,14-7,32 (5 H, м); МС (м/е) 208 (M⁺+1).

ПРИГОТУВАННЯ 174

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

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,56 (6 H, с), 1,71 (1 H, с), 2,72 (2 H, т, J = 8 Гц), 2,93 (2 H, т, J = 8 Гц), 3,17 (3 H, с), 3,60 (3 H, с), 7,30 (4 H, АВ-квартет, J = 8 Гц); МС (м/е) 234 (M⁺+1-18 (H₂O)).

ПРИГОТУВАННЯ 175

N-Метокси-N-метил-2-фенілацетамід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,18 (3 H, с), 3,54 (3 H, с), 3,78 (2 H, с), 7,20-7,34 (5 H, м); МС (м/е) 180 (M⁺-1).

ПРИГОТУВАННЯ 176

N-Метокси-N-метил-2-феноксиацетамід

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,22 (3 H, с), 3,74 (3 H, с), 4,79 (2 H, с), 6,92-6,97 (3 H, м), 7,24-7,29 (2 H, м); МС (м/е) 196 (M⁺+1).

ПРИГОТУВАННЯ 177

N-Метокси-N-метил-3-фенілакриламід

Тпл. 40-42°C; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,30 (3 H, с), 3,76 (3 H, с), 7,02 (1 H, д, J = 16 Гц), 7,34-7,39 (3 H, м), 7,55-7,57 (2 H, м), 7,72 (1 H, д, J = 16 Гц); МС (м/е) 192 (M⁺+1).

ПРИГОТУВАННЯ 178

Метоксиметиламід бензофуран-3-карбонової кислоти

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,41 (3 H, с), 3,82 (3 H, с), 7,24-7,43 (2 H, м), 7,50 (1 H, с), 7,59 (1 H, дд, J = 1, 8 Гц), 7,66 (1 H, дд, J = 1, 8 Гц); МС (м/е) 206 (M⁺+1).

ПРИГОТУВАННЯ 179

Метоксиметиламід 1H-індол-3-карбонової кислоти

Тпл. 136-137°C; Елементний аналіз розраховано для C₁₁H₁₂N₂O₂: 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

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,21 (3 H, с), 3,74 (3 H, с), 4,88 (2 H, с), 6,89-6,93 (2 H, м), 7,15-7,19 (1 H, м), 7,34-7,36 (1 H, м).

ПРИГОТУВАННЯ 181

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

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) соду PRIГОТУВАННЯ 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. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,02 (2 H, т, J = 7 Гц), 3,29-3,36 (2 H, м), 6,91-6,99 (2 H, м), 7,17-7,33 (3 H, м), 8,29-8,38 (2 H, м); АРС!МС(м/е)248(M⁺+1).

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

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,05 (2 H, т, J = 7 Гц), 3,32-3,64 (2 H, м), 7,17-7,33 (6 H, м), 8,29-8,38 (2 H, м).

ПРИГОТУВАННЯ 183

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

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,18 (3 H, д, J = 7 Гц), 2,88 (2 H, АВХ, J_{AB} = 14 Гц, J_M = 6 Гц, J_{BX} = 8 Гц), 3,63-3,72 (1 H, м), 7,14-7,29 (6 H, м), 8,14-8,19 (1 H, м), 8,33-8,35 (1 H, м); МС (м/е) 244

ПРИГОТУВАННЯ 184

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

Тпл. 51-53°C; Елементний аналіз було розраховано для C₁₅H₁₄FNO: 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

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 1,56 (6 H, с), 3,03 (2 H, т, J = 7 Гц), 3,31-3,36 (2 H, м), 7,20-7,25 (2 H, м), 7,30-7,34 (1 H, м), 7,40-7,42 (2 H, м), 8,30-8,38 (2 H, м); МС (м/е) 270 (M⁺+1-18 (H₂O)).

ПРИГОТУВАННЯ 186

1-(2-Фторпіридин-3-іл)-2-фенілетанон

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 4,31 (2 H, c), 7,19-7,34 (6 H, м), 8,27-8,37 (2 H, м); МС (м/е) 216 (M⁺+1).

ПРИГОТУВАННЯ 187

1-(2-Фторпіридин-3-іл)-2-феноксietанон

Тпл. 82-83°C; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 5,21 (2 H, д, J = 3 Гц), 6,91-7,01 (3 H, м), 7,27-7,31 (2 H, м), 7,37-7,40 (1 H, м), 8,41-8,45 (2 H, м); МС (м/е) 232 (M⁺+1).

ПРИГОТУВАННЯ 188

2-(2-Хлорфенокси)-1-(2-Фторпіридин-3-іл)етанон

Тпл. 84-86°C; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 5,34 (2 H, д, J = 3 Гц), 6,85-7,45 (5 H, м), 8,42-8,50 (2 H, м); МС (μ/θ) 266, 268 (M⁺+1).

ПРИГОТУВАННЯ 189

1-(2-Фторпіридин-3-іл)-3-фенілпропенон

Тпл. 83-84°C; ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,34-7,37 (1 H, м), 7,41-7,47 (4 H, м), 7,62-7,65 (2 H, м), 7,90 (1 H, д, J = 15 Гц), 8,29-8,31 (1 H, м), 8,38-8,41 (1 H, м).

ПРИГОТУВАННЯ 190

Бензофуран-3-іл-(2-фторпіридин-3-іл)метанон

Тпл. 110-111°C; Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₈FO₂: 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)-(1H-індол-3-іл)метанон

Тпл. 195-198°C; Елементний аналіз розраховано для C₁₄H₉FN₂O₂: 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 ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,67 (3 H, д, J = 0,5 Гц), 7,30-7,33 (1 H, м), 8,30-8,38 (2 H, м).

ПРИГОТУВАННЯ 193

1-(2-Фторпіридин-3-іл)-2-(метилфеніламіно)етанон

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 3,10 (3H, c), 4,72 (2 H, д, J = 3 Гц), 6,63-6,74 (3 H, м), 7,18-7,24 (2 H, м), 7,32-7,36 (1 H, м), 8,30-8,42 (2 H, м); МС (μ/θ) 245 (M⁺+1).

ПРИГОТУВАННЯ 194

1-[2-(4-Фторфенокси)-3-піридиніл]етанон

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,75 (3 H, c), 7,07-7,12 (5 H, м), 8,20 (1 H, дд, J = 2, 7 Гц), 8,24 (1 H, дд, J = 2, 5 Гц).

ПРИГОТУВАННЯ 195

1-[2-(3-Піридинілокси)-3-піридиніл]етанон

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,76 (3 H, c), 7,13-7,15 (1 H, м), 7,39 (1 H, дд, J = 5, 9 Гц), 7,53-7,56 (1 H, м), 8,22-8,24 (2 H, м), 8,50-8,53 (2 H, м).

ПРИГОТУВАННЯ 196

2-Фтор-а-Феніл-3-піридинметанол

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 2,61 (1 H, шс), 6,03 (1 H, c), 7,14-7,38 (6 H, м), 7,97-8,08 (2 H, м).

ПРИГОТУВАННЯ 197

(2-Фтор-3-піридиніл)фенілметанон

¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,32-7,38 (1 H, м), 7,47-7,50 (2 H, м), 7,61-7,67 (1 H, м), 7,78-7,82 (2 H, м), 7,98-8,07 (1 H, м), 8,38-8,42 (1 H, м).

ПРИГОТУВАННЯ 198

4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензонітрил

До перемішувомої 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), яку додавали повільно по краплям. Суміш виливали в 200мл води і екстрагували етилацетат (2х200мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали розчином бікарбонату натрію (1х40мл), водою (2х40мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1х40мл), 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%) 4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензонітрилу, у вигляді чистого масла. ¹H ЯМР (CDCl₃): δ 7,60 (м, 4H), 1,58 (м, 6H); ГС-МС (м/е, %): 161 (M⁺, 2), 146 (100).

ПРИГОТУВАННЯ 199

2-Фтор-5-гідроксибензонітрил

До розчину 2-фтор-5-метоксибензонітрилу (4,0грам, 26,5ммоль) в CH₂Cl₂(100мл) при температурі 0°C по краплям додавали 1,0М розчин BBr₃ (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(M⁺).

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 (M⁺, 30), 121 (100).

ПРИГОТУВАННЯ 201

2-Фтор-5-метоксибензонітрил

Розчин 2-хлор-1-фтор-4-метоксибензолу (10,4грам, 65,0ммоль), CuCN (6,4грам, 71,0ммоль) і N-метилпіролідинону (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 (M^+).

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 т-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 ($\text{M}^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 203

C-(4,5-дихлортіофен-2-іл)метиламін

До перемішувомої 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 гіразингідрат (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 перемішувомого 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 викристалізовувався 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 ($\text{M}^+ + 1$).

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 ($\text{M}^+ + 1$).

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_2 . 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 $80-90^\circ\text{C}$. Цю температуру підтримували на протязі 30 хвилин. Суміш виливали в 500мл води. Одержану суміш екстрагували діетиловим ефіром і обробляли одним розчином NaHSO_3 і потім підкислювали до рН 1 концентрованою хлорводневою кислотою. Одержаний залишок фільтрували і сушили одержуючи білу тверду речовину (5,7г). МВ 197,04; ^1H ЯМР (DMSO-d^6) δ 7,731 (1 H, c).

ПРИГОТУВАННЯ 207

1-(4,5-Дихлортіофен-2-іл)етанол

До розчину 1-тіофен-2-ілетанолу (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 1M розчин Cl_2 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 ($\text{M}^+ + 1$).

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 ($\text{M}^+ + 1$).

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_2Cl_2 . 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 (ММ).

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 билу тверду речовину ізолювали, і потім перекриталізовували з суміші етилацетат/гексан (3,8г). Тпл. 220-224°C; Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4$: 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-диметилбензаміш

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 (М⁺).

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), 0,5M 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 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 213

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

До перемішуючої суспензії CeCl_3 (4,7грам, 19,0ммоль) в тетрагідрофурані (30мл) при температурі 0°C по краплям додавали 3,0M 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 (М⁺).

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), dppr (0,453грам, 1,1ммоль), ацетат талію (5,8грам, 22,0ммоль) і $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,224грам, 1,0ммоль) в диметилформаміді (50мл) в атмосфері N_2 і нагрівали при температурі 90°C протягом 3 годин. Додавали додаткову порцію dppr 0,453г і 0,244г $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 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). $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 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 перемішуючого 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 (М⁺-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 перемішувомого розчину 2-(4-гідроксиметилциклогекс-3-еніл)пропан-2-олу (5,765грам, 34,270ммоль), фталіміду (6,50грам, 44,208ммоль) і трифенілфосфіну (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 (М⁺-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 підлговували 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 використовувся 6-гідроксиіндан-1-он (Phialas et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1,4, 1984, 687-695). МС (м/е): 297 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 221

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

При одержанні використовувся 2-метил-5-бензотіазол. МС (м/е): 314 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 222

Етиловий естер 2-(2-метилбензотіазол-6-ілокси)нікотинової кислоти При одержанні використовувся 2-метил-6-бензотіазол. (Tardieu et. al. Helv. Chim. Acta, 75, 4, 1992, 1185-1197). МС (м/е): 314 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 223

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

При одержанні використовувся бензотіазол-6-ол. (Ei'tsov et. al. J. Gen. Chem. USSR 51, 1981, 1822-1831). МС (м/е): 301 (М⁺+1, 100).

ПРИГОТУВАННЯ 224

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

При одержанні використовувся бензоксазол-6-ол. (Cole et al. Aust. J. Chem. 39, 2, 1986, 295-301). МС (м/е): 284 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 225

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

При одержанні використовувся 3-ацетил-4-хлорфенол. МС (м/е): 319 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 226

При одержанні використовувся 1-(3-хлор-5-гідроксифеніл)етанон. МС (м/е): 319 (М⁺).

ПРИГОТУВАННЯ 227

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

При одержанні використовувся 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 використовувся 7-гідрокси-3-метилбензо-(d)ізоксазол. МС (м/е): 298 (М⁺)

ПРИГОТУВАННЯ 229

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

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

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^+ , 100).

ПРИГОТУВАННЯ 231

7-Гідрокси-3-метилбенз(d)ізоксазол

Суміш 7-метокси-3-метилбенз(d)ізоксазолу (2,9г, 0,017моль) (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^+ +HBr), 149 (M^+).

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^+).

ПРИГОТУВАННЯ 233

1-(3-Хлор-5-метоксифеніл)етанон

Суміш 3-хлор-5-метоксифенілового естеру трифторметансульфонової кислоти (26,5г, 0,091моль), бутилвінілєтер (59мл, 0,46моль), 1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан (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^+).

ПРИГОТУВАННЯ 234

3-Хлор-5-метоксифеніловий естер трифторметансульфонової кислоти

До перемішаного 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^+).

ПРИГОТУВАННЯ 235

5-Гідрокси-3-метилбензо(d)ізоксазол

Суміш 5-метокси-3-метилбензо(d)ізоксазол (4,9г, 0,03моль) in 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^+).

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 хлорводневою кислотою 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^+).

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^+ +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^+ +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^+).

ПРИГОТУВАННЯ 240

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

МС (м/е): 287 (M^+ +1,100).

ПРИГОТУВАННЯ 241

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

МС(м/е):287($M^+ + 1$, 100).

ПРИГОТУВАННЯ 242

2-(Бензотіазол-6-ілокси)нікотинова кислота

МС(м/е):273($M^+ + 1$).

ПРИГОТУВАННЯ 243

2-(бензоксазол-6-ілокси)нікотинова кислота

МС (м/е): 256 (M^+), 211(100).

ПРИГОТУВАННЯ 244

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

МС (м/е): 292/290 (M^+ , 100).

ПРИГОТУВАННЯ 245

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

МС (м/е): 292/290 (M^+ , 100).

ПРИГОТУВАННЯ 246

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

МС(м/е): 270 ($M^+ + 1$, 100).

ПРИГОТУВАННЯ 247

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

МС(м/е):270($M^+ + 1$, 100).

ПРИГОТУВАННЯ 248

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

МС: м/е 274($M^+ + 1$).

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 літіялюмогідриду 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. α_D (CHCl₃)-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 тетрагідрофурані (50мл) при кімнатній температурі по краплям додавали 2,0М розчин бордиметилсульфідного комплексу в тетрагідрофурані (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. α_D (CHCl₃)-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-оксазаборолідину в толуолі за умов аналогічних до описаних в ПРИГОТУВАННІ 248.

ПРИГОТУВАННЯ 252

Транс-2-(амінометилциклоксил)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 тетрагідрофурані кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 10 хвилин, охолоджували до 0°C, і по краплям додавали розчин етилового естеру транс-(4-бензилоксикарбоніламінометил)циклогексанкарбонової кислоти (35,8г, 0,11моль) в тетрагідрофурані (200мл) після чого по краплям додавали 3,0М розчин метилмагнійхлориду (121мл, 0,363моль) в тетрагідрофурані. 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)-циклогексанкарбонової кислоти

До перемішуємого розчину етилового естеру транс-4-амінометилциклогексанкарбонової 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 (2х800мл). 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. α_D ($CHCl_3$)-1,6°.

ПРИГОТУВАННЯ 256

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

До перемішувомого 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 (2х200мл). 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, α_D ($CHCl_3$)-0,8°.

ПРИГОТУВАННЯ 257

Бензиловий естер (транс-4-ацетилциклогексилметил)карбамінової кислоти

До перемішувомого розчину бензилового естеру (транс-4-(метоксиметилкарбамоїл)-циклогексилметил)карбамінової кислоти (5,8г, 0,017ммоль) в тетрагідрофурани (100мл) при температурі 0°C, по краплям додавали 3,0М розчин метилмагнійхлориду в тетрагідрофурани (13мл, 0,038ммоль). 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 (2х300мл). 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 ($M^+ + NH_3$, 100).

ПРИГОТУВАННЯ 258

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

До перемішувомого розчину транс-4-(бензилоксикарбоніламінометил)циклогексан-карбонової кислоти (16,7г, 0,057ммоль), гідрохлорид N,O-диметилгідроксиамін (6,2г, 0,063ммоль), триетиламін (9мл, 0,063ммоль) і 1-гідроксибензотріазолгідрат (8,5г, 0,063ммоль) в диметилформаміді (200мл) при кімнатній температурі додавали гідрохлорид 1-(3-(диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіїмід (13,1г, 0,068ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 72 годин, виливали у воду (800мл) і екстрагували етилацетатом (2х800мл). 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 ($M^+ + NH_3$, 100).

ПРИГОТУВАННЯ 259

транс-4-(Бензилоксикарбоніламінометил)циклогексанкарбонової кислоти

До перемішувомого розчину транс-4-(амінометил)циклогексанкарбонової кислоти (10,0г, 0,063ммоль) і карбонату калію (30,5г, 0,22ммоль) в діоксані (200мл) і воді (200мл) при кімнатній температурі додавали бензилхлорформіат (11мл, 0,08ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі 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 ($M^+ + NH_3$, 100).

Масспектри вимірювали використовуючи GC-MS, API, API або термоспрей методи.

Всі 1H ЯМР спектри знімали на приладі з частотою 400 МГц.

ПРИКЛАД 1

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

До перемішувомого розчину 2-(4-фторфенокси)нікотинової кислоти (0,300грам, 1,29ммоль) і NMM (0,137грам, 1,35ммоль) в сухому метиленхлориді (15мл) при температурі -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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білі кристали (0,326г). Тпл. 89-91°C; МС(м/е)329($M^+ + 1$).

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 $C_{17}H_{13}NO_3F$: 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 $C_{21}H_{19}N_2O_3F$: 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]нікотинамід

Тпл. 97-99°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{19}N_2O_3F$: С, 68.84; Н, 5.23; N, 7.65. Знайдено: С, 68.84; Н, 5.17; N, 7.71. $\alpha_D^{+54.2^\circ}$ (С=0,2, хлороформ).

ПРИКЛАД 5

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

Тпл. 115-118°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{13}N_2O_2F_2Cl$: 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)нікотинамід

Тпл. 59-61°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{15}N_2SO_2F$: С, 63.14; Н, 4.42; N, 8.18. Знайдено: С, 63.21; Н, 4.34; N, 8.16. $\alpha_D^{-26.5^\circ}$ (С=0,3, хлороформ).

ПРИКЛАД 7

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

Тпл. 60-62°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{15}N_2SO_2F$: С, 63.14; Н, 4.42; N, 8.18. Знайдено: С, 62.75; Н, 4.27; N, 8.06. $\alpha_D^{+26.2^\circ}$ (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 перемішаного 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. Перекристалізовували 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 перемішаного 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. Перекристалізовували 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-токси)нікотинамід

До перемішаного 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. Перекристалізовували 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 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 18
N-(5-Метилтіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-токси)нікотинамід
Тпл. 111-113°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{15}N_3SO_2$: 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
Тпл. 65-67°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{15}N_3O_2$: 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 °C; Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{15}N_3SO_2$: С, 62.75; Н, 4.65; N, 12.91. Знайдено: С, 62.71; Н, 4.64; N, 12.80.

ПРИКЛАД 21
N-(4-Хлортіофен-2-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід
Тпл. 118-120°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{16}H_{12}N_3SO_2Cl$: С, 55.57; Н, 3.50; N, 12.15. Знайдено: С, 55.50; Н, 3.89; N, 11.37.

ПРИКЛАД 22
N-Бензо[б]тіофен-2-ілметил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід
Тпл. 93-95°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{15}N_3SO_2$: 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 для $C_{16}H_{12}N_3O_3Cl$: 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 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 25
2-(Піридин-3-ілокси)-N-[4-(2,2,2-трифторетокси)бензил]нікотинамід
Тпл. 98-100°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{16}N_3O_3F_3$: 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
Тпл. 90-92°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{14}N_3O_2F$: 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
Тпл. 91-93°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{15}N_3O_3F_2$: 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 $C_{18}H_{14}N_3O_2F$: С, 66.87; Н, 4.36; N, 13.00. Знайдено: С, 66.63; Н, 4.42; N, 13.04.

ПРИКЛАД 29
N-(4-Метоксибензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід
Тпл. 62-64°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{17}N_3O_3$: С, 68.05; Н, 5.11; N, 12.53. Знайдено: С, 68.20; Н, 4.96; N, 12.58.

ПРИКЛАД 30
2-(Піридин-3-ілокси)-N-(5-трифторметилтіофен-2-ілметил)нікотинамід
Тпл. 122-124°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{17}H_{12}N_3O_2SF_3$: 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
Тпл. 174-176°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{14}N_3O_2Cl \cdot HCl$: 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 $C_{16}H_{12}N_3O_2SF$: С, 58.35; Н, 3.67; N, 12.76. Знайдено: С, 58.35; Н, 3.55; N, 12.71.

ПРИКЛАД 33
N-(2-Оксо-2,3-дигідро-1Н-індол-5-ілметил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід
Тпл. 109-111 °С; Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{16}N_4O_3$: С, 66.66; Н, 4.47; N, 15.55. Знайдено: С, 65.92; Н, 4.56; N, 14.84.

ПРИКЛАД 34
N-(3,5-Дитретбутил-4-гідроксибензил)-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід
Тпл. 42-44 °С; 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 °С; 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 °С; 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 °С; 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 (400 МГц, $CDCl_3$) δ 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 (400 МГц, $CDCl_3$) δ 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 °С; 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 °С; 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-іл)бензил]-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід
МС (м/е) 360/344 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 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 °С; 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 перемішаної суспензії 2-(піридин-3-ілокси)нікотинової кислоти (0.300грам, 1.39ммоль) і NMM (0.155грам, 1.53ммоль) в сухому метиленхлориді (15мл) при температурі -10 °С додавали ізобутилхлорформіат (0.208грам, 1.53ммоль). Через 20 хвилин при -10 °С 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/метиленхлорид, одержуючи тверду речовину. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.191г). Тпл. 90-92 °С; 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 °С; 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. $\alpha_D^{20} + 28.3^\circ$ (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. $\alpha_D = +17.9^\circ$ (С=0.1, метанол).

ПРИКЛАД 48

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

До перемішувомого 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-метилтіосбен-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 перемішувомого 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 $C_{17}H_{12}N_2O_2SFCI$: C, 56.28; H, 3.33; N, 7.72. Знайдено: C, 56.34; H, 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 $C_{17}H_{12}N_2SO_2FCI$: C, 56.28; H, 3.33; N, 7.72. Знайдено: C, 56.40; H, 3.38; N, 7.60.

ПРИКЛАД 63

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

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

ПРИКЛАД 64

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

Тпл. 71-73°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{15}H_{13}N_2O_2F_3$: C, 63.69; H, 3.66; N, 7.82. Знайдено: C, 63.60; H, 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 $C_{21}H_{15}N_2O_2SF$: C, 66.65; H, 4.00; N, 7.40. Знайдено: C, 66.52; H, 4.02; N, 7.24.

ПРИКЛАД 66

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

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

ПРИКЛАД 67

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

Тпл. 128-130°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{12}N_2O_2F_4$: C, 60.64; H, 3.21; N, 7.44. Знайдено: C, 60.83; H, 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 $C_{17}H_{11}N_2SO_2Cl_2F$: C, 51.40; H, 2.79; N, 7.05. Знайдено: C, 51.36; H, 2.86; N, 7.05.

ПРИКЛАД 69

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

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

ПРИКЛАД 70

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

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

ПРИКЛАД 71

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

Тпл. 128-130°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{16}N_3O_2F$: C, 69.80; H, 4.46; N, 11.63. Знайдено: C, 69.46; H, 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, $CDCl_3$) δ 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-дигідро-1H-індол-5-ілметил)нікотинамід

Тпл. 180-182°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{16}N_3O_3F$: C, 66.84; H, 4.27; N, 11.13. Знайдено: C, 66.31; H, 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 $C_{19}H_{12}N_3O_4F$: C, 62.47; H, 3.31; N, 11.50. Знайдено: C, 61.83; H, 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 $C_{24}H_{20}N_3O_4F$: C, 66.51; H, 4.65; N, 9.98. Знайдено: C, 66.61; H, 4.66; N, 9.55.

ПРИКЛАД 76

N-(3,5-Дитретбутил-4-гідроксибензил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 45-47°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{27}H_{31}N_2O_3F$: C, 71.98; H, 6.93; N, 6.22. Знайдено: C, 72.05; H, 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: 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
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
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
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 ($CDCl_3$) δ 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, 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 ($CDCl_3$) δ 1.50 (6 Н, с), 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
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
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: 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 ($CDCl_3$) δ 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), 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 ($CDCl_3$) δ 1.93-2.03 (4 Н, м), 3.21-3.30 (4 Н, м), 4.59 (2 Н, д, J = 5 Гц), 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 ($CDCl_3$) δ 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 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 91
2-(4-Фторфенокси)-N-(4-морфолін-4-ілбензил)нікотинамід
Тпл. 163-165°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{23}H_{23}N_3O_3F$: 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 $C_{24}H_{23}N_3O_3F$: 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
 1H ЯМР ($DMFO-d^6$) 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 (м/е) 424 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 94

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

Тпл. 76-80°C; МС (м/е) 408 (M⁺).

ПРИКЛАД 95

N-(1,4-Діоксаспіро[4.5]дец-8-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 88-90°C; МС (м/е) 487 (M⁺+1).

ПРИКЛАД 96

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

Тпл. 127-129°C; Елементний аналіз розраховано для C₁₇H₁₁N₂O₂FSCl₂: 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 (м/е) 397 (M⁺).

ПРИКЛАД 98

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

До перемішувомого 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-гідроксibenзотриазолгідрату (0.119грам, 0.88ммоль) в сухому диметилформаміді (3мл) 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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.163г). Тпл. 105-107°C; Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₄N₃O₂Cl: 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: м/е 422 (M⁺+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), бензинового спирту (0.052грам, 0.44ммоль), 4-DMAP (-3;мг), гідрохлорид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду (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 C₁₈H₁₃ClN₂O₃: МС м/з [M⁺] 341; ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 4.58 (с, 2H), 7.45 (м, 7H), 7.71 (с, 1 H), 8.28 (м, 2 H), 8.38 (м, 2 H).

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 C₁₈H₁₂N₂O₃ClF; МС м/з [M⁺] 359; ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 4.56 (с, 2H), 7.88 (м, 2H), 7.29 (м, 2 H), 7.47 (м, 2 H), 7.72 (с, 1 H), 8.37 (м, 3 H).

ПРИКЛАД 102

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

Елементний аналіз розраховано для C₁₈H₁₁N₂O₃ClF₂; МС м/з [M⁺] 377; ¹H ЯМР (CD₃OD) δ 4.59 (с, 2H), 6.77 (м, 2H), 6.85 (м, 3 H), 7.07 (м, 1 H), 7.30 (м, 1 H), 8.35 (м, 2 H).

ПРИКЛАД 103

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

Розчин 1M бортриброміду (1.7мл, 1.7ммоль) в метиленхлориді додавали протягом 2 хвилин до розчину 2-(4-фторфенокси)-[N-(4-метоксибензил)нікотинамід] (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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білі кристали (0.058г) Тпл. 185-187°C, Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₅N₂O₃F: 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 C₁₈H₁₅N₃O₃: 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 перемішаного 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 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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.340г). Тпл. 90-92°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{16}N_3O_5F_3$: 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-1H-індол-5-ілметил)нікотинамід

Тпл. 190-192°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{16}N_4O_5$: 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 $C_{22}H_{21}N_3O_5$: 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 $C_{21}H_{19}N_3O_5$: 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 $C_{17}H_{12}N_3O_4SCl$: 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 перемішаного 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-етилкарбодіімід (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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.067г). Тпл. 135-137°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$: 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 $C_{18}H_{12}N_3O_2ClS$: 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 $C_{21}H_{18}N_3O_3SCl$: 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, $CDCl_3$) δ 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. Перекристалізовували 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 твердої речовини (0.075г). Тпл. 85-87°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{20}N_3O_2Cl \cdot HCl$: C, 60.30; H, 5.06; N, 10.04. Знайдено: C, 60.58; H, 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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.139г). Тпл. 112-114°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{14}N_3O_2Cl$: C, 66.03; H, 3.88; N, 11.55. Знайдено: C, 65.90; H, 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 $C_{23}H_{21}N_3O_3$: C, 71.30; H, 5.46; N, 10.85. Знайдено: C, 70.95; H, 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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи тверду речовину (0.562г). 1H ЯМР (400МГц, $CDCl_3$) δ 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 перемішаного 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). 1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) 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 $C_{21}H_{18}N_3O_3F$: C, 66.48; H, 4.78; N, 11.08. Знайдено: C, 66.14; H, 4.47; N, 11.08.

ПРИКЛАД 125

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

До перемішаного 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 $C_{21}H_{18}N_3O_3Cl$: C, 63.72; H, 4.58; N, 10.62; Знайдено: C, 63.47; H, 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 $C_{24}H_{25}N_3O_4$: 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 $C_{20}H_{17}N_2O_3Cl$: С, 65.13; Н, 4.65; N, 7.60. Знайдено: С, 65.20; Н, 4.78; N, 7.38; МС m/z [M+]⁺ 369, ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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 $C_{20}H_{17}N_2O_2Cl$: 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; $\alpha_D^{25} = +24.1^\circ$ с = 5.6 мг/мл в метиленхлориді; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) 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-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+]⁺ 317; $\alpha_D^{25} = +21.3^\circ$ с = 8.3мг/мл в метиленхлориді; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4.30 (т, J = 8.3 Гц, 1H), 4.82 (дд, J = 8.5, 10.2 Гц, 1H), 5.43 (дд, J = 8.2, 10.3 Гц, 1H), 7.06 (м, 1H), 7.29 (м, 10H), 8.28 (м, 2H).

ПРИКЛАД 130

4-({[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-карбоніл]аміно}метил)феніловий естер 2,2-диметилпропіонової кислоти

Розчин 2-(4-фторфенокси)-N-(4-гідроксибензил)нікотинамід (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. Перекристалізовували 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)нікотинамід (0.150грам, 0.445ммоль) і триетиламіну (0.089г, 0.89ммоль) в метиленхлориді (5мл) додавали ангідрид метансульфонові 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. Перекристалізовували 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; $\alpha_D^{25} = -63.2^\circ$ с = 11.0мг/мл в метиленхлориді; ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 2.47 (т, J = 5.9 Гц, 1H), 3.96 (м, 2H), 5.33 (м, 1H), 7.23 (м, 9H), 8.23 (м, 1H), 8.58 (м, 2H).

Сполуку описану в ПРИКЛАДІ 133 одержували відповідно до методики описаній в ПРИКЛАДІ 132 замінюючи (3)-2-фенілгліцин 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)нікотинамід (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 біло-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)нікотинамід (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 біло-жовте масло (0.102г). МС 351.0897; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 4.06 (дд, J = 8.1, 15.0 Гц, 1 H), 4.56 (дд, J = 10.3, 15.0 Гц, 1H), 5.66 (дд, J = 8.0, 10.3 Гц, 1H), 7.24 (м, 10H), 8.8.27 (м, 2H).

ПРИКЛАД 136

2-(2-Хлорфеніл)-N-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл)ацетамід

До перемішаного розчину 2-хлорбензонзойної кислоти (0.228г, 1.34ммоль), 2-(4-фторфенокси)піридин-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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.230г). Тпл. 73-75°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{14}N_2O_2ClF$: 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-фторфеноксі)піридин-3-іл]ацетамід

Тпл. 118-120°C, Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{17}N_2O_3F$: 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-(2-метоксифеніл)уреїдо]Фенокси]нікотинамід

Розчин 2-(3-амінофенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинамід (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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/ гексан одержуючи тверду речовину (0.083г). Тпл. 180-182°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{27}H_{23}N_4O_4Cl$: 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)Фенікси]нікотинамід

Тпл. 121-123°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{30}H_{23}N_4O_3Cl$: 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-Фторфенокси)нікотинамід

N-[1-(5-Хлортіофен-2-іл)етил]-2-(4-фторфенокси)нікотинамід (0.750г) розділяли на Chiral Cel AS Column використовуючи в якості елюенту 95% гексан/ізопропанол.

Тпл. 78-80°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{14}N_2O_2ClSF$: С, 57.37; Н, 3.74; N, 7.42. Знайдено: С, 57.32; Н, 3.68; N, 7.42. $\alpha_D = -53.9^\circ$ (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-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 78-80°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{18}H_{14}N_2O_2ClSF$: С, 57.37; Н, 3.74; N, 7.42. Знайдено: С, 57.31; Н, 3.80; N, 7.39. $\alpha_D = +52.8^\circ$ (С=0.3, хлороформ).

ПРИКЛАД 142

цис-2-(3-Хлорфенокси)-3-(4-феніл[1.3]діоксолан-2-іл)піридин

Розчин 2-(3-хлорфенокси)піридин-3-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 $C_{20}H_{16}NO_3Cl$: С, 67.90; Н, 4.56; N, 3.96. Знайдено: С, 68.57; Н, 5.16; N, 3.52; $\alpha_D = +49.5^\circ$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.97 (дд, J = 7.0. 7.8 Гц, 1H), 4.41 (дд, J = 7.1, 7.7 Гц, 1H), 5.24 (т, J = 7.0 Гц, 1H), 6.36 (с, 1H), 7.25 (м, ЮН), 8.09 (м, 1H), 8.19 (м, 1H).

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-Хлорфенокси)-3-(4-Феніл[1.3]діоксолан-2-іл)піридин

Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{16}NO_3Cl$; МС 354.0894; $\alpha_D = +40.5^\circ$; 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 3.91 (т, J = 8.1 Гц, 1H), 4.57 (дц, J = 6.2, 8.3 Гц, 1H), 5.27 (т, J = 7.0 Гц, 1H), 6.52 (с, 1H), 7.25 (м, 10H), 8.05 (м, 1H) 8.17 (м, 1H).

ПРИКЛАД 144

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

До розчину 2-(3-нітрофенокси)-N-(2-хлорбензил)нікотинаміду (0.530г, 1.38ммоль) в метанолі (15мл) і тетрагідрофурані (20мл) додавали 10% PtO_2 (0.050г). 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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи кристалічний продукт (0.327г). Тпл. 101-103°C: Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{16}N_3O_2Cl$: 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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/ гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.217г). Тпл. 82-84°C; $\alpha_D = -51.5^\circ$ (с=0.2, $CHCl_3$).

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; $\alpha_D = +49.8^\circ$ (с=0.3, $CHCl_3$).

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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.393г). Тпл. 133-135°C; $\alpha_D = -48.8^\circ$ (с = 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; $\alpha_D = +40.6^\circ$ (с = 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; $\alpha_D = +63.9^\circ$ 12.3мг/мл в метиленхлориді. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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; $\alpha_D = +21.2^\circ$, 9.5мг/мл в метиленхлориді. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 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-дигідроксазол-2-іл)-2-(піридин-3-ілокеи)піридин

МС 318.1267; $\alpha_D = -19.2^\circ$, 11.2мг/мл в метиленхлориді; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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; $\alpha_D = -69.2^\circ$ с = 6.2 мг/мл в метиленхлориді; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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 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; $\alpha_D = +6.1^\circ$, 8.7мг/мл в метиленхлориді. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.00 (дд, J = 14.9 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 Гц, 1H), 8.18 (дд, J = 4.8 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, $\alpha_D = -6.3^\circ$, 10.4мг/мл в метиленхлориді. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.00 (дд, J=14.9 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 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; $\alpha_D = -10.8^\circ$, 10.0мг/мл в метиленхлориді. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 0.91 (т, J = 7.3 Гц, 3H), 0.99 (д, J = 8.8 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 Гц, 4.57 Гц, 1H), 7.55-7.58 (м, 1H), 8.00 (д, J = 7.3 Гц, 1H), 8.19 (дд, J = 4.8 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; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 1.41 (с, 6H), 3.70 (д, J = 5.6 Гц, 2H), 4.54 (шс, 1H), 7.19 (дд, J = 6.6 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 Гц, 2.1 Гц, 1H), 8.53-8.59 (м, 3H).

ПРИКЛАД 157

N-(2-Хлорбензил)-2-(1H-індол-4-ілокси)нікотинамід

До перемішувомого 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-етилкарбодіімиду (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 $^\circ\text{C}$; 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 $^\circ\text{C}$. 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)-нікотинамід (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 $^\circ\text{C}$; 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 перемішувомої 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 NH_4Cl (=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; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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 $[\text{M}^+]$ 284; $\alpha_D = +47.1^\circ$, 5.5мг/мл в метиленхлориді; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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; $\alpha_D = -52.7^\circ$, 10.0мг/мл в метиленхлориді. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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, 1H), 8.50 (д, J = 2.7 Гц, 1H).

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; $\alpha_D = -42.9^\circ$, 11.2мг/мл в метиленхлориді. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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 pTSA (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; $\alpha_D = -46.3^\circ$, 9.2мг/мл в метиленхлориді; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 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 (Р)-1-фенілетан-1,2-діол відповідним діолом. Час проведення реакції лежав у межах від 1. до 24 годин.

ПРИКЛАД 167

(3)-3-(4-Феніл(1.31діоксолан-2-іл)-2-(піридин-3-ілокси)піридин Елементний аналіз розраховано для С-шН-¹гОз: С, 71.24; Н, 5.03; N, 8.74. Знайдено: С, 71.02; Н, 5.32; N, 8.03; α_D = -48.8°, 12.8 мг/мл в метиленхлориді; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.90-4.00 (м, 1Н), 4.42 (дд, J = 7.9 Гц, 7.1 Гц, 1/2Н), 4.56-4.58 (м, 1/2Н), 5.20-5.28 (м, 1Н), 6.40 (с, 1/2Н), 6.57 (с, 1/2Н), 7.08-7.12 (м, 1Н), 7.32-7.41 (м, 6Н), 7.53-7.55 (м, 1Н), 8.10-8.15 (м, 2Н), 8.44-8.54 (м, 2Н).

ПРИКЛАД 168

(S)-3-[4-(2-Хлорфеніл-[1.3]діоксолан-2-іл)-2-(піридин-3-ілокси)піридин

Елементний аналіз розраховано для C₁₉H₁₅N₂O₃Cl; МС 355.0864; α_D = +55.5°, 12.1 мг/мл в метиленхлориді; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.80-3.96 (м, 1Н), 4.56-4.60 (м, 1/2Н), 4.78-4.82 (м, 1/2Н), 5.58-5.62 (м, 1Н), 6.39 (с, 1/2Н), 6.53 (с, 1/2Н), 7.11-7.15 (м, 1Н), 7.20-7.38 (м, 5Н), 7.53-7.60 (м, 1Н), 8.06-8.18 (м, 2Н), 8.44-8.54 (м, 2Н).

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 C₁₉H₁₅N₂O₃Cl: С, 64.32; Н, 4.26; N, 7.90. Знайдено: С, 64.31; Н, 4.42; N, 7.72; α_D = -61.1°, 10.2 мг/мл в метиленхлориді; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 3.82 (дд, J = 8.2 Гц, 7.3 Гц, 1/2 Н), 3.95 (дд, J = 7.2 Гц, 6.2 Гц, 1/2 Н), 4.58 (дд, J = 8.0 Гц, 7.3 Гц, 1/2 Н), 4.80 (дд, J = 8.5 Гц, 6.4 Гц, 1/2 Н), 5.58-5.62 (м, 1Н), 6.39 (с, 1/2Н), 6.53 (с, 1/2Н), 7.10-7.15 (м, 1Н), 7.24-7.38 (м, 4Н), 7.55-7.68 (м, 2Н), 8.06-8.18 (м, 2Н), 8.45-8.55 (м, 2Н).

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)нікотинаміду (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, ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1.65-1.74 (м, 4Н), 1.86-1.91 (м, 2Н), 1.96-2.03 (м, 2Н), 4.25 (с, 2Н), 7.08 (дд, J = 7.5 Гц, 5.0 Гц, 1Н), 7.32 (дд, J = 8.3 Гц, 4.8 Гц, 1Н), 7.51-7.54 (м, 1Н), 8.15-8.22 (м, 2Н), 8.43-8.50 (м, 2Н).

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 (40μл, 0.486ммоль) і одержаний розчин перемішували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш гасили 10μл 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°C; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0.98 (т, J = 7.3 Гц, 3Н), 1.61-1.70 (м, 2Н), 3.45-3.50 (м, 2Н), 7.19 (дд, J = 7.5 Гц, 4.8 Гц, 1Н), 7.38-7.41 (м, 1Н), 7.52-7.55 (м, 1Н), 7.72 (шс, 1Н), 8.16 (дд, J = 4.8 Гц, 2.1 Гц, 1Н), 8.52-8.63 (м, 3Н).

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

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 1.27 (д, J = 6.4 Гц, 6Н), 4.29-4.34 (м, 1Н), 7.18 (дд, J = 7.7 Гц, 4.8 Гц, 1Н), 7.39-7.42 (м, 1Н), 7.51 (шс, 1Н), 7.53-7.57 (м, 1Н), 8.16 (дд, J = 4.8 Гц, 2.1 Гц, 1Н), 8.53-8.62 (м, 3Н).

ПРИКЛАД 173

n-Ізобутил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₇N₃O₂; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0.97 (д, J = 6.6 Гц, 6Н), 1.71-1.95 (м, 1Н), 3.35 (дд, J = 6.6 Гц, 5.8 Гц, 2Н), 7.19 (дд, J = 7.8 Гц, 4.8 Гц, 1Н), 7.39-7.42 (м, 1Н), 7.53-7.56 (м, 1Н), 7.76 (шс, 1Н), 8.16 (дд, J = 4.8 Гц, 1.9 Гц, 1Н), 8.52-8.63 (м, 3Н).

ПРИКЛАД 174

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

Тпл. 55-56°C: Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₇N₃O₂; ¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 0.93 (т, J = 7.5 Гц, 3Н), 1.37-1.44 (м, 2Н), 1.57-1.65 (м, 2Н), 3.48-3.53 (м, 2Н), 7.16-7.19 (м, 1Н), 7.38-7.42 (м, 1Н), 7.52-7.55 (м, 1Н), 7.70 (шс, 1Н), 8.15 (дд, J = 4.8 Гц, 1.9 Гц, 1Н), 8.51-8.63 (м, 3Н).

ПРИКЛАД 175

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

Тпл. 61-62°C; Елементний аналіз розраховано для C₁₆H₁₉N₃O₂; 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°C; Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₇N₃O₂; С, 66.40; Н, 6.32; N, 15.49. Знайдено: С, 66.66; Н, 6.48; N, 14.89. α_D = +9.0°, 10.9 мг/мл в метиленхлориді.

ПРИКЛАД 177

(R)-N-втор-Бутил-2-(піридин-3-ілокси)нікотинамід

Тпл. 55-56°C; Елементний аналіз розраховано для C₁₅H₁₇N₃O₂; С, 66.40; Н, 6.32; N, 15.49. Знайдено: С, 67.14; Н, 6.37; N, 14.70. α_D = -8.48° 12.5 мг/мл в метиленхлориді.

ПРИКЛАД 178

2-(Піридин-3-ілокси)-N-(4-сульфоілбензил)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-сульфаміопіперидин-4-ілметил)нікотинамід
Тпл. 165-166°C; МС 392.1382.

ПРИКЛАД 180
N-(1Н-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 перемішувомого розчину 2-(3-трифторметилфенокси)нікотинової кислоти (0.311г, 1.1ммоль), 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.200грам, 1.21ммоль) і 1-гідроксibenзотриазолгідрату (0.178грам, 1.32ммоль) в сухому диметилформаміді (15мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіміду (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, $CDCl_3$) δ 1.56 (6 Н, с), 4.69 (2 Н, д, J = 5.81 Гц), 7.2-7.6 (9 Н, м), 8.02 (1 Н, с), 8.20 (1 Н, м), 8.64 (1 Н, 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 перемішувомого розчину 2-хлорбензойної кислоти (0.200г, 1.17ммоль), 2-(піридин-3-ілокси)піридин-3-іламіну (0.239грам, 1.28ммоль) і 1-гідроксibenзотриазолгідрату (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 магнію, фільтрували і концентрували, одержуючи масло, яке очищали за допомогою хроматографії на силікагелі. Перекристалізовували 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 кислоту. 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 ($CDCl_3$) δ 2.6 (3 Н, с), 3.90 (2 Н, с), 7.0-8.7 (12Н, м).

ПРИКЛАД 187
2-(3-Хлорфенокси)-N-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензил]нікотинамід
До перемішувомого розчину 2-(3-хлорфенокси)нікотинової кислоти (0.301г, 1.21ммоль) 2-(4-амінометилфеніл)пропан-2-олу (0.200грам, 1.21ммоль) і 1-гідроксibenзотриазолгідрату (0.178грам, 1.32ммоль) в сухому диметилформаміді (15мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіміду (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.

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-хлорфенокси)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: С, 61.07; Н, 3.73; N, 7.51.

ПРИКЛАД 190
(S)-2-(4-(2-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-[1,3]діоксолан-4-іл)Феніл)пропан-2-ол

До розчину етилового естеру (S)-4-{2-[2-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]-[1,3]діоксолан-4-іл}бензойної 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 етилацетат/гексан, одержуючи безбарвне масло (0.45г). Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{F}$: С, 69.86; Н, 5.61; N, 3.54. Знайдено: С, 70.85; Н, 6.22, N, 3.15; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 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 замінюючи етиловий естер (5)-4-{2-[2-(4-фторфенокси)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-Фторофенокси)піридин-3-іл]-[1.3]діоксолан-4-іл}феніл)-пропан-2-ол

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{F}$; $\alpha = -45.3^\circ$, 15.2мг/мл в метилеихлориді; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 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-Фторофенокси)піридин-3-іл]-[1.3]діоксолан-4-іл}Феніл)-пропан-2-ол

Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{F}$; ^1H ЯМР (400МГц, CDCl_3) δ 1.58 (с, 6 Н), 3.92 (т, J = 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-Фторфенокси)-N-(4-сульфамойлбензил)нікотинамід

До розчину 2-(4-фторфенокси)нікотинової кислоти (0.110г 0.470ммоль), ВОР (0.205грам, 0,470ммоль) і DIEA (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. 222-223°C; Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4\text{SF}$: 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 замінюючи 4-амінометилбензолсульфонамід відповідним аміном. Час проведення реакції лежав у межах від 1 до 3 годин.

ПРИКЛАД 194

2-(4-Фторфенокси)-N-(1-сульфамойлпіперидин-4-ілметил)нікотинамід

Тпл. 225-226°C; Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_4\text{SF}$: С, 52.93; Н, 5.18; N, 13.72. Знайдено: С, 52.73; Н, 5.16; N, 13.72.

ПРИКЛАД 195

N-(3,4-Дигідро-2Н-піран-2-ілметил)-2-(4-фторфенокси)нікотинамід

Тпл. 55-57°C; МС 329.1324.

ПРИКЛАД 196

2-(3-ціанофенокси)-N-(4-сульфамойлбензил)нікотинамід

До розчину 2-(3-ціанофенокси)нікотинової кислоти (0.140г 0.600ммоль), ВОР (0.260грам, 0.600ммоль) і DIEA (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. 179-180°C; Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$: С, 58.81; Н, 3.95; N, 13.72. Знайдено: С, 57.47; Н, 4.15; N, 13.45.

ПРИКЛАД 197

N-(4-Сульфамойлбензил)-2-(3-тетразол-1-ілфенокси)нікотинамід

До перемішувомого 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/метилеихлорид, одержуючи білу тверду речовину (0.013г). Тпл. 72-74°C; ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4.55 (д, J = 6.0 Гц, 2Н), 6.74-6.84 (м, 2 Н), 7.21-7.37 (м, 4Н), 7.49 (д, J = 8.5 Гц, 2Н), 7.72 (д, J = 8.3 Гц, 2Н), 8.10-8.21 (м, 2Н), 9.05 (т, J = 6.0 Гц, 1Н).

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 1.4М 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_4Cl 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 біло-жовту тверду речовину (0.077г). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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}метил)-циклогексанкарбонової кислоти (0.220грам, 0.53ммоль) в тетрагідрофурані (5мл) при температурі -78°C по краплям додавали 1.4М 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_4Cl 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). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) 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-сульфамоілбензил)нікотинамід

До розчину 2-(3-метоксифенокси)нікотинової кислоти (0.200г 0.820ммоль), ВОР (0.360грам, 0.820ммоль) і DIEA (425 μl , 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. $142-143^\circ\text{C}$; Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$: 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. $69-71^\circ\text{C}$. Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: 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 перемішувомого 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. $106-108^\circ\text{C}$; Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$: 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°C через шприц додавали 1.0М розчин метиллітію в тетрагідрофурані (1.63мл, 1.63ммоль) і одержаний розчин перемішували при -78°C протягом 75 хвилин. Додавали додаткову порцію 0.8мл метиллітію і суміш нагрівали при 0°C протягом 10 хвилин і потім охолоджували до -78°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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи тверду речовину (0.032г). Тпл. $135-137^\circ\text{C}$; Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{F}$: 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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.070г). Тпл. $85-87^\circ\text{C}$; Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: С, 60.83; Н, 8.82; N, 11.82. Знайдено: С, 55.38; Н, 4.68; N, 10.82. $\alpha = -7.02^\circ$.

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. $88-90^\circ\text{C}$; Елементний аналіз розраховано для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: С, 60.83; Н, 8.82; N, 11.82. Знайдено: С, 57.80; Н, 5.06; N, 11.21. $\alpha = +7.73^\circ$.

ПРИКЛАД 206

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

До перемішуємого 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-етилкарбодімід (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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.550г). Тпл. 107-109°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°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°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 (47μl, 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°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°C. Через 1.5 години 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°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 ($CDCl_3$) δ 1.21 (3H, т, 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°C додавали 1.0M розчин метиллітію в тетрагідрофурані (1.123мл, 1.123ммоль) і одержаний розчин перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, після чого Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури на 30 хвилин і потім охолоджували до -78°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°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°C через шприц додавали 1.4M розчин метиллітію в діетиловому ефірі (186μl, 0.26ммоль) і одержаний розчин перемішували при -78°C протягом 2 годин. Додавали 200μl 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 ($CDCl_3$) δ 1.21 (6H, м), 1.51 (3 H, м), 1.67 (2 H, м), 3.52 (2 H, μ), 4.10 (1 H, к, J = 7.17, 14.30), 7.17 (4 H, μ), 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-Аетилфенокси)піридин-3-іл]-2-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)феніл]ацетамід

До розчину 2-(4-ацетилфеніл)-N-[2-(3-іанофенокси)-піридин-3-іл]ацетаміду (0.250грам, 1.484ммоль) в тетрагідрофурані (15мл) при температурі -78°C додавали 1.0M розчин метиллітію в тетрагідрофурані (5.2мл, 5.2ммоль) і одержаний розчин перемішували при -78°C протягом 1 години. Додавали додаткову порцію 2.0мл

метиллітію і одержаний розчин перемішували на протязі 5 хвилин нагрівачи 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°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]-циклогексанкарбонової кислоти (0.180грам, 0.46ммоль) в тетрагідрофурані (6мл) при температурі -78°C через шприц додавали 1.4М розчин метиллітію в діетиловому ефірі (980μл, 1.37ммоль) і одержаний розчин перемішували при -78°C на протязі 2 годин. Реакційну суміш гасили 200μл 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°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

Метиловий естер 3-{3-[4-(1-гідрокси-1-метилетил)бензилкарбамоіл]піридин-2-ілокси}-бензойної кислоти

До перемішаного 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 ($CDCl_3$) δ 1.50 (6 Н, с), 3.90 (3 Н, с), 4.70 (2 Н, д, J = 5.60 Гц), 7.20-8.65 (12 Н, м).

ПРИКЛАД 216

2-(4-Фторфенокси)-N-(5-оксоморфолін-2-ілметил)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 перемішаного розчину додавали 2-(4-фторфенокси)нікотинову 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. Перекристалізовували 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-2-ілметил)нікотинамід

Розчин 2-(3-ціанофенокси)нікотинової кислоти (0.0067грам, 0.03ммоль) в тієнілхлориді (500μл, 6.9ммоль) перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин і концентрували при пониженому тиску, одержуючи білу тверду речовину. До одержаного залишку додавали піридин (300μл) 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-іл]-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. Перекристалізовували 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 перемішаного розчину 2-(піридин-3-ілокси)-N-[4-(2,2,2-трифтор-1-гідроксиетил)бензил]нікотинаміду (0.350грам, 0.87ммоль), НМО (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 кризь 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-етилкарбодімід (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. Перекристалізовували 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-гидрокси-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-сульфоілбензил)нікотинамід

Тпл. 162-164°C; МС (м/е) 425 (M^+); 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 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 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.58 (6H, с), 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 години 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 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.60 (6H, с), 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 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.54 (6H, с), 1.57 (6H, с), 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 ($M^+ + 1$); 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.50 (6H, с), 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]-циклогексанкарбонової 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 μ л насиченого розчину NH_4Cl 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 стоянні (0.3500г). Тпл. 110-111°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{23}N_2O_3F$: 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-етилкарбодііміду (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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.336г). Тпл. 92-94°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{22}H_{20}N_2O_3F_2$: С, 66.32; Н, 5.06; N, 7.03. Знайдено: С, 66.28; 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-гідроксибензотриазолгідрату (0.177грам, 1.31ммоль) в сухому диметилформаміді додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодііміду (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. Перекристалізовували 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-диметиламіно)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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білі кристали (0.680г). Тпл. 118-120°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.02 (2H, к, J = 12.866 Гц), 1.2 (3H, т), 1.4 (2H, к), 1.6 (1H, м), 1.85 (2H, д, J = 12.5 Гц), 2.0 (2H, д, J = 12.5 Гц), 2.2 (1H, м), 2.6 (3H, с), 3.4 (2H, м), 4.10 (2H, т), 7.2-8.7 (7H, 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 (м/е) 423 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 238

2-(3,5-Дифторфенокси)-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-етилкарбодііміду (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. Перекристалізовували 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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.207г). Тпл. 92-94°C; Елементний аналіз розраховано для C₂₂H₂₆N₂O₃F₂: C, 65.33; H, 6.48; N, 6.93. Знайдено: C, 65.27; H, 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)-метил)циклогексанкарбонової 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 перемішувомого 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 (CDCl₃) δ 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. Перекристалізовували одержуючи тверду речовину (0.055г). Тпл. 105-107°C; Елементний аналіз розраховано для C₂₄H₃₀N₂O₄: C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Знайдено: C, 68.43; H, 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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.276г). Тпл. 147-149°C; Елементний аналіз розраховано для C₂₃H₂₀N₃O₃F: C, 68.14; H, 4.97; N, 10.36. Знайдено: C, 67.77; H, 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 C₂₃H₁₉N₃O₃FCI: C, 62.80; H, 4.35; N, 9.55. Знайдено: C, 63.16; H, 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 (171μл, 0.24 ммоль) і одержаний розчин перемішували при -78°C на протязі 2 годин. Реакційну суміш гасили 200μл насиченого розчину NH₄Cl 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 C₂₂H₂₇N₂O₃F: C, 68.37; H, 7.04; N, 7.25. Знайдено: C, 68.32; H, 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-етилкарбодіміду (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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білі кристали (0.116г). Тпл. 91-93°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{16}N_3O_2Cl$: С, 64.50; Н, 4.56; N, 11.88. Знайдено: С, 64.38; Н, 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) $NaCNBH_3$. Після перемішування на протязі 16 годин при кімнатній температурі, суміш підкислювали, руйнуючи залишок $NaCNBH_3$ і частково відганяли ацетонітрил. Залишок доводили до рН 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_2SO_4) 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 затверділо 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 $C_{21}H_{20}N_3O_2F$: С, 69.03; Н, 5.51; N, 11.50. Знайдено: С, 69.32; Н, 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-піридинкарбоксальдегіду 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_4Cl . 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_2SO_4) 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 ($M^+ + 1$).

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 5мл ацетону охолоджували до 0°C і обробляли 1.6мл (2.00ммоль) 1.25М 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_2SO_4) і розчинник відганяли під вакуумом. Залишок розтирали з гексаном, одержуючи 271мг (вихід 77%) вказаної в заголовку сполуки, Тпл. 73-74°C. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.03 (2 Н, т, J = 7 Гц), 3.43 (2 Н, т, J = 7 Гц), 3.78 (3 Н, с), 6.75-7.18 (9 Н, м), 8.17 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8.25 (1 Н, дд, J = 2, 4 Гц); Елементний аналіз розраховано для $C_{21}H_{18}NO_3F \cdot 0.25 H_2O$: С 70.87; Н, 5.10; N, 3.94. Знайдено: С, 70.88; Н, 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)- β -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_2SO_4) 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. 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.20 (2 Н, т, J = 8 Гц), 3.49 (2 Н, т, J = 8 Гц), 7.06-7.32 (9 Н, м), 8.19 (1 Н, дд, J = 2, 7 Гц), 8.25 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц); МС (m/e) 356, 358 ($M^+ + 1$).

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 термострей методу.

ПРИКЛАД 251

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-3-(4-фторфеніл)пропан-1-он 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 3.07 (2 Н, т, J = 7 Гц), 3.45 (2 Н, т, J = 7 Гц), 6.92-7.20 (9 Н, м), 8.18 (1 Н, дд, J = 2, 8 Гц), 8.25 (1 Н, дд, J = 2, 5 Гц); МС (m/e) 340 ($M^+ + 1$).

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 гібриду натрію одержаного промиванням 351мг (7.73ммоль) 50% дисперсії гібриду 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 (1х50мл), насиченим водним розчином хлориду натрію (1х100мл), 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 ($CDCl_3$) δ 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 ($COCl_2$) δ 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 ($CDCl_3$) δ 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 ($COCl_2$) δ 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 ($CDCl_3$) δ 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
Тпл. 105.5-106.5°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 5.34 (2 Н, с), 6.73-7.28 (10 Н, м), 8.28-8.33 (2 Н, м); МС(м/е)324($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 266
2-(2-Хлорфенокси)—1-[2-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]етанон
Тпл. 92-93°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{19}H_{13}NO_3Cl$: С, 63.79; Н, 3.66; N, 3.91. Знайдено: С, 63.43; Н, 3.52; N, 3.94.

ПРИКЛАД 267
1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-3-фенілпропанон
Тпл. 110-111°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) 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 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 268

Бензофуран-2-іл-[2-(4-фторфенокси)піридин-3-іл]метанон

Тпл. 102-103°C; Елементний аналіз розраховано для $C_{20}H_{12}NO_3F$: 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

Тпл. 169-170°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) 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 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 270

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-2-(метилфеніламіно)етанон

Тпл. 126-128°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) 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 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 271

1-[2-(4-Фторфенокси)-3-піридиніл]-3-гідрокси-3-феніл-1-пропанон

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_4Cl і поступово нагрівали до кімнатної температури. Суміш розділяли між 50мл насиченого водного розчину NH_4Cl 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. 1H ЯМР ($CDCl_3$) 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 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 272

1-[2-(3-Піридилокси)-3-піридинілі]-3-гідрокси-3-Феніл-1-пропанон

1H ЯМР ($CDCl_3$) 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 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 273

А-[2-(2-Хлорфеніл)етил]-2-(4-фторфенокси)-3-піридинметанол

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) $NaBH_4$. 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. 1H ЯМР ($CDCl_3$) 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 ($M^+ + 1$).

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

Тпл. 90-91°C; 1H ЯМР ($CDCl_3$) 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 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 275

1-[2-(4-Фторфенокси)піридин-3-іл]-1~3-Фенілпропан-1-ол

1H ЯМР ($CDCl_3$) 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); АРСІ МС (м/е) 324 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 276

3-Феніл-1-(2-піридин-3-ілокси)піридин-3-іл]пропан-1-ол

1H ЯМР ($CDCl_3$) 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); АРСІ МС (м/е) 307 ($M^+ + 1$).

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. 1H ЯМР ($CDCl_3$) 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

1H ЯМР ($CDCl_3$) 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); АРСІ МС (м/е) 306 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 279

сін-3-[1,2-Дигідрокси-3-(4-метоксибеніл)пропіл]-2-(4-фторфенокси)піридин

До суміші 161мг (1.19ммоль) N-метилморфолш-N-оксиддврату, 0.175г (0.0175ммоль) 2.5% розчину OsO₄ в т-бутанолі, 0.6мл ацетону і 0.4мл води додавали 200мг (0.596ммоль) (Е)-2-(4-фторфенокси)-3-[3-беніл-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 (Na₂SO₄) 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°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2.13 (1 H, д, J = 4 Гц), 2.87 (2 H, д, J = 6 Гц), 2.94 (1 H, д, J = 6 Гц), 3.78 (3 H, с), 4.05-4.14 (1 H, м), 5.02 (1H, т, J = 5 Гц), 6.80-7.16 (9 H, м), 7.89 (1 H, дд, J = 2, 7 Гц), 8.08 (1 H, 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-бенілпропіл)-2-(4-Фторфенокси)піридин

Тпл. 125-126°C; Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₁₈NO₃F: С, 70.78; Н, 5.35; N, 4.13. Знайдено: С, 70.68; Н, 5.19; N, 4.24.

ПРИКЛАД 281

3-[(Бензілокси)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) KI. 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 (Na₂SO₄) 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 речовини, Тпл. 49-50°C. Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₁₈NO₃F: 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-метоксибеніл)пропан

До розчину 60мг (0.18ммоль) (Е)-2-(4-фторфенокси)-3-[3-(4-метоксибеніл)-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. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.92-2.06 (2 H, м), 2.67 (2 H, т, J = 8 Гц), 2.75 (2 H, т, J = 8 Гц), 3.80 (3 H, с), 6.82-7.14 (9 H, м), 7.52 (1 H, дд, J = 2, 7 Гц), 7.99 (1 H, дд, J = 2, 5 Гц); термоспрей MS: m/e 338 (M⁺+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-етилкарбодіміду (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 C₂₀H₁₇N₂O₃Cl: 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-амінометилбеніл)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-етилкарбодіміду (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 тверду речовину (0.078г). Тпл. 145-147°C; Елементний аналіз розраховано для C₂₅H₂₄N₂O₄: 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 перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.780г). Тпл. 106-108°C; Елементний аналіз розраховано для C₂₁H₁₇N₂O₃F: 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)-т-[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)нікотинамиду (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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи тверду речовину (0.180г). Тпл. 112-114°C; Елементний аналіз розраховано для C₂₁H₁₇N₂O₃F: 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/е 345 (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-етилкарбодіміду (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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан одержуючи білу тверду речовину (0.239г). Тпл. 153-155°C; Елементний аналіз розраховано для C₂₀H₁₆N₃O₃Cl: 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 диметилформаміді (5мл) додавали гідрохлорид (1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіміду (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). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.54 (6 H, c), 3.00(3 H, c), 3.08 (3 H, c), 4.66 (2 H, d), 7.20 (3 H, m), 7.29 (4 H, m), 7.43 (2 H, m), 8.08 (1 H, μ), 8.18 (1 H, dd), 8.63 (1 H, dd); МС: μ/θ 433 (M⁺).

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). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.54 (6 H, c), 4.69 (2 H, d), 7.50-7.15 (9 H, m), 8.16 (1 H, m), 8.64 (1 H, m); МС: м/е 458 (M⁺).

ПРИКЛАД 292

N-[4-(1-Гідрокси-1-метилетил)бензил]-2-[3-(2,2,2-трифтор-1-пдроксиетил)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-етилкарбодіміду (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). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.54 (6 H, c), 3.53 (1 H, d), 4.66 (2 H, d), 4.92 (1 H, m), 7.46-7.15 (9 H, m), 8.12 (1 H, m), 8.16 (1 H, dd) 8.62 (1 H, dd). МВ 313.25; МС (м/е) 313 (M⁺).

ПРИКЛАД 293

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

До перемішуємого розчину 2-(бензо[1,3]діоксол-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-етилкарбодімід (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. Перекристалізовували з суміші етилацетат/гексан, одержуючи білу тверду речовину (0.323г). Тпл. 118-120°C; МС 407 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 294

До перемішаного 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_2SO_4 , 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 ($M^+ - 18$).

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-карбамоїлфеноксипіридин-3-карбоніл)аміно]метил)-циклогексанкарбонової кислоти

Тпл. 160-162°C; МС (м/е) 426 ($M^+ + 1$).

ПРИКЛАД 296

2-(3-Ацетилфенокси)-N-(4-сульфамойлбензил)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 перемішаного 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^+).

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)нікотиннову 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; МС 385 ($M^+ + 1$).

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 ($M^+ + NH_3$), 417 ($M^+ + 1$), 400 (100). ЯМР ($CDCl_3$): 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 $C_{24}H_{23}N_3SO_3$: 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-амінометилфеніл)пропан-2-олу. Тпл. 131-3°C.

Елементний аналіз розраховано для $C_{24}H_{23}N_3SO_3$: 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 $C_{23}H_{21}N_3SO_3$: 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 $C_{23}H_{21}N_3O_4$: 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 ($M^+ + NH_3$, 100). ЯМР ($CDCl_3$): 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 $C_{24}H_{23}N_3O_4$: 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-пдрокси-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 $C_{24}H_{23}N_2O_4Cl$: 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. α_D ($CHCl_3$) -13.8°.

Елементний аналіз розраховано для $C_{23}H_{22}N_2O_4$: 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. α_D ($CHCl_3$) +14.0°.

Елементний аналіз розраховано для $C_{23}H_{22}N_2O_4$: С, 70.75; Н, 5.68; N, 7.17. Знайдено: С, 70.30; Н, 5.71; N, 7.10.

ПРИКЛАД 308

2-(3-Ацетил-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 $C_{24}H_{29}N_2O_4Cl$: 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 $C_{24}H_{29}N_2O_4Cl$: 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. α_D ($CHCl_3$) -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. α_D ($CHCl_3$) +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 $C_{24}H_{23}N_2O_4F$: 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 $C_{24}H_{22}N_2O_4Cl_2$: 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 ($M^+ + NH_3$, 100). ЯМР ($CDCl_3$): 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 $C_{24}H_{29}N_3O_4$: 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⁺+1).

ПРИКЛАД 317

N-(4-(1-Гідрокси-1-метилетил)циклогексилметил)-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 C₂₄H₂₉N₃O₄: 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). ¹НЯМР (CDCl₃) 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⁺+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.

¹НЯМР (CDCl₃) 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⁺+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⁺+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⁺+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⁺+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⁺+1). ¹НЯМР (CDCl₃) 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, м), 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⁺+1); ¹НЯМР (CDCl₃) 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⁺+1); ¹НЯМР (CDCl₃) 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⁺+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 °C; МС: м/е 425 (M⁺+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⁺+1).