

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.04.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.04.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/133207**
(33) Země priority: **JP**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 3/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/JP2002/004173**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/088121**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2937

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C07D 471/04
A61K 31/437
A61P 3/10
A61P 25/18

(71) Přihlašovatel:

EISAI CO. LTD., Tokyo, JP

(72) Původce:

Hibi Shigeki, Tsukuba-shi, JP
Kikuchi Koichi, Tsuchiura-shi, JP
Hoshino Yorihi, Tsukuba-shi, JP
Soejima Motohiro, Tsukuba-shi, JP
Yoshiuchi Tatsuya, Moriya-shi, JP
Shin Kogyoku, Tsukuba-shi, JP
Ono Mutsuko, Ushiku-shi, JP
Takahashi Yoshinori, Tsukuba-shi, JP
Shibata Hisashi, Ushiku-shi, JP
Ino Mitsuhiro, Ushiku-shi, JP
Hirakawa Tetsuya, Tsukuba-shi, JP

(74) Zástupce:

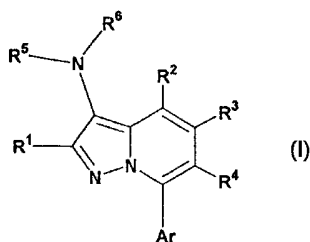
Jirotková Ivana Ing., Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název přihlášky vynálezu:

Pyrazolo[1,5-a]pyridiny a léčiva s jejich obsahem

(57) Anotace:

Sloučeniny představované obecným vzorcem I, její soli a její hydráty a hydráty jejích solí, kde R¹ je methoxyskupina, ethyl, methylthioskupina atd.; R², R³ a R⁴ jsou vždy vodík, halogen atd.; R⁵ a R⁶ jsou vždy skupina představovaná obecným vzorcem: -X⁵-X⁶-X⁷ (kde X⁵ je jednoduchá vazba nebo CO-; X⁶ je jednoduchá vazba, -NR^{3a}- atd.; X⁷ a R^{3a} jsou vždy vodík, C₁₋₁₀ alkyl atd.); a Ar je fenyl, pyridyl atd..



Pyrazolo[1,5- a]pyridiny a léčiva s jejich obsahem

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových sloučenin, které mají antagonistickou aktivitu vůči receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin, jejich solí a hydrátů, způsobu jejich přípravy a jejich použití v lékařství.

Oblast techniky

Faktor uvolňující kortikotropin (dále uváděn jako „CRF“) je neuropeptid skládající se z 41 aminokyselin, který byl poprvé izolován z ovčího hypothalamu [Science, 213, 1394 (1981)], načež byla jeho přítomnost potvrzena také u krys [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 4851 (1983)] a také u lidí [EMBO. J., 5, 775 (1983)]. Největší výskyt CRF je v hypofýze a v hypothalamu a je také hojně obsažen v mozkové kůře, mozečku a ostatních oblastech mozku. Jeho přítomnost byla také potvrzena v periferních tkáních jako jsou placenta, nadledvinky, plíce, játra, pankreas a v zažívacím traktu [J.Clin. Endocrinol. Metab., 65, 176, (1987), J.Clin. Endocrinol. Metab., 67, 768 (1988), Regul. Pept., 18, 173 (1987), Peptides, 5 (Suppl. 1), 71 (1984)]. Byly popsány dva podtypy CRF receptoru, CRF1 a CRF2. Je zaznamenán hojný výskyt CRF1 receptoru v mozkové kůře, mozečku, v bulbus olfactorius, hypofýze, nukleus amygdalé a jinde. V poslední době byly potvrzeny dva podtypy CRF receptoru, a to CRF2 α a CRF2 β , u kterých bylo zjištěno, že CRF2 α receptory se hojně vyskytují v hypothalamu, nucleus septalis a v plexus choroideus, zatímco CRF2 β receptory se primárně vyskytují v periferních tkáních jako jsou příčně pruhovaná svalovina nebo v mozkových cévách centrální nervové soustavy [J. Neuroscience, 15(10) 6340 (1995); Endocrinology, 137, 72 (1996); BBA 1352, 129 (1997)]. Fakt, že každý z těchto receptorů má rozdílnou lokalizaci svého výskytu naznačuje, že také jejich funkce jsou rozdílné. CRF je produkován a vylučován v hypothalamu a podporuje stresem indukované uvolnění adrenokortikotropního hormonu (ACTH) [Recent. Prog. Horm. Res., 39, 245 (1983)]. Navíc k jeho endokrinní funkci, CRF také funguje jako neurotransmitter nebo neuromodulátor v mozku, zahrnující změny elektrofyziologické, autonomní a změny v chování jako odpověď na stres [Brain Res. Rev., 15, 71 (1990); Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)].

CRF figuruje dosud také u řady nemocí, jak ukazují následující publikace.



Byla publikována zvýšená koncentrace CRF v mozkomíšním moku u pacientů trpících velkou depresí při porovnání se zdravou skupinou pacientů [Am. J. Psychiatry, 144(7), 873 (1987)]; CRF-mRNA hladiny v hypothalamu u pacientů trpících depresí jsou vyšší než u zdravých jedinců [Am. J. Psychiatry, 152, 1372 (1995)]; CRF receptory v mozkové kůře jsou redukovány u sebevrahů [Arch. Gen. Psychiatry, 45, 577 (1988)]; nárůst plazmy ACTH je snížen podáním CRF pacientům trpícím depresí [N. Engl. J. Med., 314, 1329 (1986)]; CRF hladiny v mozkomíšním moku u některých anxiózních pacientů trpících obsedantně kompulzivní poruchou, posttraumatickou stresovou poruchou nebo Tourettovým syndromem jsou vyšší než u zdravých jedinců [Arch. Gen. Psychiatry, 51, 794 (1994); Am. J. Psychiatry, 154, 624 (1997); Biol. Psychiatry, 39, 776 (1996)]; nárůst plasmy ACTH je snížen podáním CRF pacientům s panickou poruchou [Am. J. Psychiatry, 143, 896 (1986)]; úzkostné chování bylo pozorováno u pokusných zvířat při centrálním podání CRF [Brain Res., 574, 70 (1992); J. Neurosci., 10(1), 176 (1992)]. Navíc je úzkostné chování častěji pozorováno u myši s nadměrným vylučováním CRF než u normálních myši [J. Neurosci., 14(5), 2579 (1994)] a hladiny CRF v locus coeruleus jsou redukovány podáním anxiolytik [J. Pharmacol. Exp. Ther., 258, 349 (1991)]. Také antagonistu peptidu CRF α -helikální CRF(9-41) vykazuje anxiolytický efekt u pokusných zvířat [Brain Res. 509, 80 (1990)]; Regulatory Peptides, 18, 37 (1987); J. Neurosci., 14(5), 2579 (1994)]; abnormální chování při abstinenci alkoholu nebo návykových drog (kokain) je inhibováno antagonistou CRF peptidu α -helikálního CRF (9-41) [Psychopharmacology, 103, 227 (1991)]; CRF inhibuje sexuální chování u krys [Nature, 305, 232(1983)]; CRF redukuje spánek u krys a tak způsobuje poruchy spánku [Pharmacol. Biochem. Behav., 26, 699 (1987)]; antagonistu peptidu CRF α -helikální CRF(9-41) potlačuje poškození mozku nebo elektroencefalografické vzruchy způsobené ischemií v mozku nebo aktivací NMDA receptorů [Brain Res., 545, 339 (1991), Brain Res., 656, 405 (1994)]; CRF vyvolává elektroencefalografický nálezy a způsobuje křeče [Brain Res., 278, 332 (1983)]; cerebrospinalní hladiny CRF jsou zvýšeny u schizofrenních pacientů při porovnání se zdravými jedinci [Am. J. Psychiatry, 144(7), 873 (1987)]; množství CRF je v mozkové kůře redukováno u pacientů trpících Alzheimerovou chorobou, Parkinsonovou chorobou a u pacientů s progresivní supranukleární obrnou [Neurology, 37, 905 (1987)]; dále je výskyt CRF redukován v gangliích u pacientů trpících Huntingtonovou chorobou [Brain Res., 437, 355 (1987), Neurology, 37, 905 (1987)]. Navíc při podávání CRF byla shledána podpora paměti a učení u krys [Nature, 378, 284 (1995); Neuroendocrinology, 57, 1071 (1993)] a hladina CRF v mozkomíšním moku je snížena u pacientů s amyotrofickou laterální sklerózou. Vysoká sekrece ACTH a adrenokortikosteroidů jsou pozorovány u myši se zvýšenou hladinou

CRF a u těchto myší jsou pozorovány podobné abnormality jako u Cushingova syndromu, včetně svalové atrofie, alopecie a neplodnosti [Endocrinology, 130(6), 3378 (1992)]; cerebrospinální hladiny CRF jsou zvýšeny u pacientů trpících anorexia nervosa při porovnání se zdravou skupinou lidí a při podání CRF pacientům trpícím anorexia nervosa je nárůst ACTH plasmy nízký [J. Clin. Endocrinol. Metab., 62, 319 (1986)]; CRF potlačuje chuť k jídlu u experimentálních zvířat [Neuropharmacology, 22(3A), 337 (1983)]. Navíc antagonistu peptidu CRF α -helikální CRF(9-41) neutralizuje stresem způsobenou redukcí příjmu potravy u zvířat [Brain Res. Bul., 17(3), 285 (1986)]; CRF potlačuje nárůst hmotnosti u geneticky podmíněných obezit zvířat [Physiol. Behav., 45, 565 (1989)]; je možná souvislost mezi nízkými hladinami CRF a syndromem obezity [Endocrinology, 130, 1931 (1992)]; anorektické působení a účinky na snížení tělesné hmotnosti způsobené inhibitory zpětného vychytávání serotoninu jsou možná spojené s uvolněním CRF [Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)]; CRF působí centrálně nebo periferně na inhibici žaludečních kontrakcí a redukuje vyprazdňování žaludku [Regulatory Peptides, 21, 173 (1988); Am. J. Physiol., 253, G241 (1987)]. Navíc chirurgickým zákrokem vyvolané snížení žaludeční funkce je sníženo působením antagonisty peptidu CRF α -helikální CRF(9-41) [Am. J. Physiol., 262, G616 (1992)]; CRF podporuje sekreci ionu bikarbonátu v žaludku, čímž snižuje sekreci žaludeční kyseliny a potlačuje vředy vyvolané omezujícím (restraint) chladovým stresem [Am. J. Physiol., 258, G152 (1990)]. Také podání CRF zvyšuje výskyt vředů u zvířat vyvolaných neomezujícím (non-restraint) stresem [Life Sci., 45, 907 (1989)] a CRF potlačuje pasáž tenkým střevem a naopak podporuje pasáž tlustým střevem čímž vyvolává defekaci. Navíc antagonistu peptidu CRF α -helikální CRF(9-41) má inhibiční účinek proti omezujícím stresem vyvolanému snížení gastrického vyprazdňování vlivem sekrece žaludeční kyseliny, pasáž tenkým střevem a zrychlení pasáže tlustým střevem [Gastroenterology, 95, 1510 (1988)]; psychický stres u zdravých jedinců zvyšuje úzkost, pocit plynatosti a navozuje bolesti břicha při městnání v tlustém střevě přičemž CRF snižuje práh tohoto dyskomfortu [Gastroenterol., 109, 1772 (1995); Neurogastroenterol. Mot., 8, 9 (1996)]; pacienti s dráždivým tračníkem (IBS syndrom) pociťovali při podání CRF nadměrné zrychlení motility tlustého střeva při porovnání se zdravým vzorkem jedinců (Gut, 42, 845 (1998)]; podání CRF zvyšuje krevní tlak, srdeční frekvenci a tělesnou teplotu, zatímco antagonistu peptidu CRF α -helikální CRF(9-41) potlačuje stresem vyvolané zvýšení krevního tlaku, srdeční frekvence a tělesné teploty [J. Physiol., 460, 221 (1993)]; produkce CRF je lokálně zvýšena v oblastech zánětu jak bylo pozorováno u pokusných zvířat a v synoviální tekutině u pacientů s revmatoidní artritidou [Science, 254, 421 (1991); J. Clin. Invest., 90, 2555 (1992); J. Immunol., 151, 1587

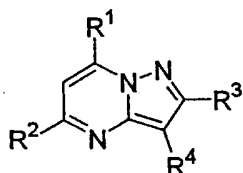
(1993)]; CRF provokuje degranulizaci žírných buněk a podporuje permeabilitu cév [Endocrinology, 139(1), 403 (1998); J. Pharmacol. Exp. Ther., 288(3), 1349 (1999)]; CRF byl nalezen u pacientů s autoimunitní thyroditis [Am. J. Pathol., 145, 1159 (1994)]; podávání CRF experimentálními krysám s autoimunitní encephalomyelitis výrazně potlačilo postup takových symptomů jako je např. paralýza [J. Immunol., 158, 5751 (1997)]; urocortin (analogický k CRF) zvyšuje sekreci růstového hormonu v hypofýzárním adenomu u pacienta s akromegalií [Endocri. J., 44, 627 (1997)]. Navíc CRF napodobuje produkci cytokinů jako jsou interleukin-1 a interleukin-2 leukocyty [J. Neuroimmunol., 23, 256 (1989); Neurosci Lett., 120, 151 (1990)]; jak podávání CRF tak působení stresu potlačují proliferaci T lymfocytů a přirozenou likvidaci buněčné aktivity (str.č.7). Antagonista peptidu CRF α -helikální CRF(9-41) zlepšuje sníženou funkci těchto imunitních buněk vyvolanou podáním CRF nebo působením stresu [Endocrinology, 128(3), 1329 (1991)], podání CRF také výrazně zvyšuje ventilaci [Eur. J. Pharmacol., 182, 405 (1990)]. Konečně byly potíže s dýcháním a insomnie pozorovány jako výsledek podání CRF starším pacientům napojeným na dýchací přístroj [Acta Endocrinol. Copenh., 127, 200 (1992)].

Závěry výzkumu zmíněného výše vyvozují, že od antagonistů CRF mohou být očekávány výborné výsledky při léčbě nebo prevenci deprese a depresivních symptomů jako je velká deprese, jednoepizodová deprese, rekurentní deprese, deprese vzniklá u zneužívaných dětí, poporodní deprese, mánie, úzkost, generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha, fobie, obsesivně kompulsivní poruchy, posttraumatická stresová porucha, Tourettův syndrom, autismus, afektivní porucha, dystymie, bipolární porucha, cyklotymní osobnost, schizofrenie, Alzheimerova nemoc, senilní demence alzheimerova typu, neurodegenerativní onemocnění typu Parkinsonovy nemoci a Huntingtonovy choroby, multiinfarktová demence, senilní demence, anorexia nervosa, zvýšená chuť k jídlu a jiné potíže související s příjmem potravy, obesita, diabetes, závislost na alkoholu, pharmacophilie, abstinční příznaky na drogy jako jsou kokain, heroin nebo benzodiazepiny, alkoholové abstinční příznaky, poruchy spánku, insomnie, migrény, stresem způsobené bolesti hlavy, svalovými stahy vyvolána bolest hlavy, ischemické neurální poškození, excitotoxické neurální poškození, mrtvice, progresivní supranukleární obrna, amyotrofická laterální skleróza, roztroušená skleróza, křeče svalů, chronický únavový syndrom, psychosociální nanismus, epilepsie, úrazy hlavy, úrazy míchy, cheirospasmy, spasmická tortikolis, cervikobrachiální syndrom, primární glaukom, Menierův syndrom, autonomická porucha rovnováhy, alopecie, neurózy jako kardiální neuróza, žaludeční neuróza, neuróza močového měchýře, peptický vřed, syndrom dráždivého tračníku (IBS syndrom), vředová colitis, Crohnova nemoc, diarreha,

konstipace, pooperační ileus, se stresem spojené gastrointestinální potíže, zvracení z nervozity, hypertenze, kardiovaskulární poruchy jako jsou angina pectoris nervosa, tachykardie, městnavé srdeční selhání, hyperventilační syndrom, astma bronchiale, apneusis, syndrom náhlé smrti novorozence, zánětlivá onemocnění (například: revmatická arthritida, osteoarthritis, lumbago atd.), bolest, alergie (například atopická dermatitis, ekzém, kopřivka, psoriáza atd.), impotence, menopauzální potíže, problémy s oplodněním, neplodnost, rakovina, HIV s infekcí související imunitní dysfunkcí, imunitní dysfunkce související se stresem, hemoragický stres, Cushingův syndrom, poruchy štítné žlázy, encefalomyelitis, akromegalie, inkontinence, osteoporóza, a podobné. Jako příklady CRF antagonistů byly uvedeny antagonisté peptidového CRF receptoru s modifikacemi nebo vymazáním části aminokyselinové sekvence lidské CRF nebo jiného savce. Tito antagonisté prokázali ACTH uvolňující-inhibující účinky nebo anxiolytické účinky [Science, 224, 889 (1984), J. Pharmacol. Exp. Ther., 269, 564 (1994), Brain Research Reviews, 15, 71 (1990)]. Nicméně deriváty peptidů mají malé využití jako léky z hlediska farmakokinetiky vzhledem k jejich chemické stabilitě v těle, orální absorpci, biologické dostupnosti, absorpci do tkání a migraci do mozkové tkáně.

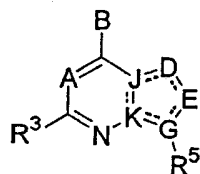
Na druhé straně mohou být také zmíněny následující nepeptidové antagonisty CRF:

[1] Sloučeniny představované obecným vzorcem:



[kde R^1 představuje NR^4R^5 , atd.; R^2 představuje C_{1-6} alkyl, atd.; R^3 představuje C_{1-6} alkyl, atd.; R^4 představuje C_{1-6} alkyl, atd.; R^5 představuje C_{1-8} alkyl, atd.; a Ar představuje fenylyl, atd.], jejich stereoizomery nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli (WO 97/29109);

[2] Sloučeniny představované obecným vzorcem:



[kde přerušovaná čára představuje jednoduché vazby nebo dvojné vazby; A představuje CR^7 , atd.; B představuje NR^1R^2 , atd.; J a K jsou stejné nebo různé a představují dusík, atd.; D a E

jsou stejné nebo různé a představují dusík, atd. G představuje dusík, atd; R¹ představuje C₁₋₆ alkyl, atd.; R² představuje C₁₋₁₂ alkyl, atd.; R₇ představuje vodík, atd.] nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli (WO 98/08847);

[3] Anilinopyrimidinové sloučeniny popsané ve WO 95/10506, pyrazolopyrimidinové sloučeniny popsané ve WO 95/34563, pyrazolové sloučeniny popsané ve WO 94/13661, pyrazolové sloučeniny a pyrazolopyrimidinové sloučeniny popsané ve WO 94/13643, aminopyrazolové sloučeniny popsané ve WO 94/18644, pyrazolopyrimidinové sloučeniny popsané ve WO 94/13677, pyrrolopyrimidinové sloučeniny popsané ve WO 94/13676, thiazolové sloučeniny popsané v EP-659747 a EP-611766, anilinopyrimidinové sloučeniny popsané v J. Med. Chem. 39, 4358 (1996), anilintriazinové sloučeniny popsané tamtéž, 39, 4354 (1996) a thienopyrimidinové sloučeniny popsané ve WO 97/29110; a

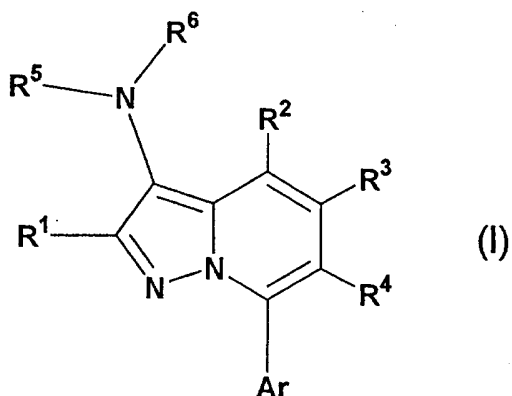
[4] jako pyrazolo[1,5-a]pyridinové sloučeniny, sloučeniny popsané například v EP 433 854, EP 433 853 nebo US 5 445 943.

Podstata vynálezu

Jak je uvedeno shora, je velmi žádoucí, poskytnout antagonisty receptoru CRF, které jsou užitečné jako léčiva, které jsou klinicky účinná činidla, vykazují vynikající antagonismus vůči receptoru CRF a splňují požadavky na farmakologickou účinnost, dávku a bezpečnost a které nebyly jako léčiva dosud popsány. Předmětem předkládaného vynálezu je výzkum a objevení takových vynikajících antagonistů receptoru CRF.

Předkládaný vynález poskytuje:

1) sloučeninu představovanou obecným vzorcem:



[kde R^1 představuje vodík, halogen, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo skupinu $-G^1-R^{1a}$ (kde G^1 představuje jednoduchou vazbu, methylen, kyslík, síru, sulfinyl, sulfonyl, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-NR^{1b}-$, $-C(O)-NR^{1b}-$, $-S(O)_2-NR^{1b}-$, $-NR^{1b}-C(O)-$ nebo $-NR^{1b}-S(O)_2-$; a každá skupina R^{1a} a R^{1b} nezávisle znamená vodík, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl nebo C_{5-8} cykloalkenyl);

každá skupina R^2 , R^3 a R^4 nezávisle znamená vodík, halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, hydroxyl, C_{6-14} aryl, 5- až 14-člennou heteroarylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-G^2-R^{2a}$ (kde G^2 znamená jednoduchou vazbu, C_{1-6} alkylen, kyslík, síru, sulfinyl, sulfonyl, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-NR^{2b}-$, $-C(O)-NR^{2b}-$, $-S(O)_2-NR^{2b}-$, $-NR^{2b}-C(O)-$ nebo $-NR^{2b}-S(O)_2-$;

každá skupina R^{2a} a R^{2b} nezávisle znamená vodík, C_{1-6} alkyl případně substituovaný 1-3 atomy halogenu, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl nebo C_{5-8} cykloalkenyl);

R^2 a R^3 nebo R^3 a R^4 mohou spolu být spojeny za vzniku 5- až 7-členného kruhu, případně obsahujícího 1 až 4 heteroatomy v kruhu, případně obsahující karbonylovou skupinu v kruhu; každá skupina R^5 a R^6 nezávisle znamená $-X^5-X^6-X^7$ (kde X^5 znamená jednoduchou vazbu nebo $-CO-$; X^6 znamená jednoduchou, $-NR^{3a}-$, kyslík, síru, sulfinyl, sulfonyl, C_{1-10} alkylen, C_{2-10} alkenylen nebo C_{2-10} alkynylen; a každá skupina X^7 a R^{3a} nezávisle znamená vodík, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{5-8} cykloalkenyl, C_{6-14} aryl, 5- až 14-člennou heteroarylovou skupinu, 4- až 14-člennou heterocyklickou skupinu, 9- až 11-člennou cyklickou benzenkondenzovanou skupinu, 8- až 11-člennou heteroarylkonenzovanou skupinu nebo bicyklickou 7- až 12-člennou uhlovodíkovou skupinu);

R^5 a R^6 mohou spolu tvořit 5- až 10-členný kruh, případně obsahující 1 až 4 heteroatomy v kruhu a případně obsahující karbonylovou skupinu v kruhu;

R^6 a R^2 mohou spolu tvořit 6- až 7-členný kruh, případně obsahující 1 nebo 2 heteroatomy v kruhu a případně obsahující karbonylovou skupinu v kruhu;

Ar znamená C_{6-14} aryl, 5- až 14-člennou heteroarylovou skupinu, 9- až 11-člennou benzenkondenzovanou kruhovou skupinu nebo 8- až 11-člennou heteroarylovou kondenzovanou kruhovou skupinu; s tím, že každá skupina R^{1a} , R^{1b} , R^{3a} , X^6 , X^7 a Ar může nezávisle mít 1 až 4 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A dále;

Substituenty skupiny A

Skupina se skládá ze souboru, který tvoří methylenedioxy skupina, ethylenedioxy skupina a skupina vzorce $-V^1-V^2-V^3$ (kde V^1 představuje jednoduchou vazbu, C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, kyslík, síru, karbonyl, $-CO-O-$, $-O-CO-$ nebo $-NR^{3b}-$; V^2 představuje jednoduchou vazbu nebo C_{1-6} alkylen; a každá skupina V^3 a R^{3b} nezávisle představuje C_{1-6}

alkyl, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl, C₃₋₈ cykloalkyl, C₅₋₈ cykloalkenyl, C₆₋₁₄ aryl, 5- až 14-člennou heteroarylovou skupinu, 4- až 14-člennou heterocyklickou skupinu, vodík, halogen, hydroxyl, kyanoskupinu, alkoxykupinu nebo skupinu obecného vzorce -N(R^{3c})R^{3d} (kde každá skupina R^{3c} a R^{3d} nezávisle znamená vodík nebo C₁₋₆ alkyl))),
nebo její sůl nebo hydrát.

2) sloučeninu podle bodu 1) shora, její sůl nebo hydrát, kde R¹ znamená skupinu obecného vzorce -G¹⁰-R¹⁰ (kde G¹⁰ znamená jednoduchou vazbu, methylen, kyslík, síru, sulfinyl nebo sulfonyl a R¹⁰ znamená C₁₋₆ alkyl případně substituovaný 1 až 3 atomy halogenu, C₂₋₆ alkenyl, C₂₋₆ alkynyl nebo C₃₋₈ cykloalkyl);

3) sloučeninu podle bodu 2) shora, její sůl nebo hydrát, kde R¹⁰ je methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, trifluormethyl, difluormethyl, monofluormethyl, cyklopropyl nebo cyklobutyl;

4) sloučeninu podle bodu 1) shora, její sůl nebo hydrát, kde R¹ je metoxyskupina;

5) sloučeninu podle bodu 1) shora, její sůl nebo hydrát, kde R¹ je ethyl;

6) sloučeninu podle bodu 1) shora, její sůl nebo hydrát, kde R¹ je methylthioskupina;

7) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 6) shora, její sůl nebo hydrát, kde každá skupina R², R³ a R⁴ nezávisle znamená vodík, halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, hydroxyl nebo skupinu obecného vzorce -G²⁰-R²⁰ (kde G²⁰ znamená jednoduchou vazbu, kyslík, síru, sulfinyl nebo sulfonyl a R²⁰ znamená C₁₋₆ alkyl, případně substituovaný 1 až 3 atomy halogenu, C₂₋₁₀ alkenyl, C₂₋₁₀ alkynyl nebo C₃₋₈ cykloalkyl);

8) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 6) shora, její sůl nebo hydrát, kde každá skupina R², R³ a R⁴ znamená vodík;

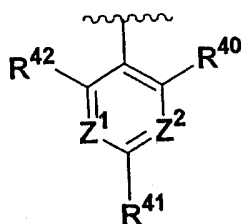
9) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 8) shora, její sůl nebo hydrát, kde Ar je fenyl, 1,3-benzodioxolyl, naftyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidyl, pyridazyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, thiazolyl, chinoliny, izochinoliny, indoliny, benzofuranyl, benzothienyl, oxazolyl nebo izoxazolyl a Ar může mít 1 až 4 skupiny vybrané ze skupiny substituentů B dále;
Substituenty skupiny B

Skupina se skládá ze souboru, který tvoří halogen, kyanoskupina, hydroxyl, nitroskupina, methylenedioxykupina, ethylenedioxykupina, skupina obecného vzorce $-V^4-V^5$ (kde V^4 znamená jednoduchou vazbu, kyslík, síru, sulfinyl nebo sulfonyl a V^5 znamená C_{1-6} alkyl, případně substituovaný 1 až 3 atomy halogenu nebo C_{3-8} cykloalkyl) a skupina obecného vzorce $-N(R^{5a})R^{5b}$ (kde R^{5a} a R^{5b} nezávisle znamená vodík nebo C_{1-6} alkyl);

10) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 9) shora, její sůl nebo hydrát, kde Ar je fenyl nebo pyridyl a Ar může případně mít 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny B v bodu 9);

11) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 9) nebo 10) shora, její sůl nebo hydrát, kde substituent skupiny B je vybrán ze souboru, který tvoří halogen, kyanoskupina, C_{1-6} alkyl případně substituovaný 1 až 3 atomy halogenu, C_{3-8} cykloalkyl, dimethylaminoskupina a C_{1-6} alkoxykupina, případně substituována 1 až 3 atomy halogenu;

12) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 8) shora, její sůl nebo hydrát, kde Ar má obecný vzorec



(kde každá skupina R^{40} a R^{41} nezávisle znamená methoxyskupinu, ethoxyskupinu, ethyl, methyl, dimethylaminoskupinu nebo halogen, R^{42} znamená vodík, methoxyskupinu, methyl, dimethylaminoskupinu nebo halogen a každá skupina Z^1 a Z^2 nezávisle znamená methin nebo dusík);

13) sloučeninu podle bodu 12) shora, její sůl nebo hydrát, kde Z^1 a Z^2 jsou methin;

14) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 13) shora, její sůl nebo hydrát, kde X^5 je jednoduchá vazba a X^6 je jednoduchá vazba, C_{1-6} alkylen, případně mající 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A, C_{2-6} alkenylen, případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A nebo C_{2-6} alkynylen, případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A;

15) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 13) shora, její sůl nebo hydrát, kde X^5 je jednoduchá vazba a X^6 je jednoduchá vazba nebo C_{1-6} alkylen případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze skupiny substituentů C dále;

Substituenty skupiny C

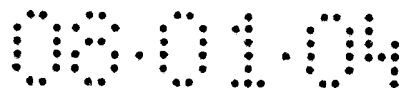
Skupina se skládá ze souboru, který tvoří halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy skupina, nitrilová skupina, C_{3-8} cykloalkyl a C_{1-6} alkyl;

16) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 13) shora, její sůl nebo hydrát, kde X^5 je jednoduchá vazba a X^6 je jednoduchá vazba, 1,2-ethylen nebo methylen;

17) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 16) shora, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je C_{1-10} alkyl případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A, C_{2-10} alkenyl, případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A, C_{2-10} alkynyl, případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A, C_{3-8} cykloalkyl případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A, C_{5-8} cykloalkenyl případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A, C_{6-14} aryl případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A, 5- až 14-členná heteroarylová skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A, 4- až 14-členná heterocyklická skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A nebo bicyklická 7- až 12-členná uhlovodíková skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A;

18) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 16) shora, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je C_{1-10} alkyl případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze skupiny substituentů A; C_{3-8} cykloalkyl případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A; 5- až 6-členná heteroarylová skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A; nebo 4- až 7-členná heterocyklická skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A;

19) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 16) shora, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je C_{1-10} alkyl případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze skupiny substituentů D dále; C_{3-8} cykloalkyl případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů D dále; 5- až 6-členná heteroarylová skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny



substituentů D dále; nebo 4- až 7-členná heterocyklická skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů D dále;

Substituenty skupiny D

Skupina se skládá ze souboru, který tvoří halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy skupina, nitrilová skupina, C_{3-8} cykloalkyl, dimethylaminoskupina a C_{1-6} alkyl;

20) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 16) shora, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je vodík, C_{1-10} alkyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, C_{3-8} cykloalkyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, tetrahydrofuranyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, tetrahydrothiofenyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, dihydropyranyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, tetrahydropyranyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, dioxolanyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, pyrrolidin-2-onyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, dihydrofuran-2-onyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, furanyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, thienyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, pyrrolidinyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, piperidyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, oxazolyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, izoxazolyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, thiazolyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, pyrrolyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, pyrazolyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, morfolinyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, dioxanyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále nebo pyridyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále.

Substituenty skupiny E

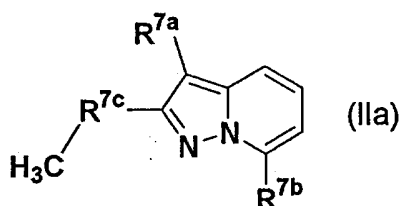
Skupina se skládá ze souboru, který tvoří hydroxyl, methyl, ethyl, methoxy skupina, dimethylaminoskupina, kyanoskupina, chlor a fluor;

21) sloučeninu podle bodu 20) shora, její sůl nebo hydrát, kde substituenty skupiny E tvoří methyl, methoxyskupina, dimethylaminoskupina, chlor a fluor;

22) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 16) shora, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je vodík, C_{1-10} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofenyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, dioxolanyl, pyrrolidin-2-onyl, dihydrofuran-2-onyl, furanyl, thienyl, pyrrolidinyl, piperidyl, oxazolyl, izoxazolyl, thiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, morfolinyl, dioxanyl nebo pyridyl;

23) sloučeninu podle kteréhokoliv bodu 1) až 16) shora, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je vodík, C_{1-10} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofenyl, tetrahydropyranyl, dioxolanyl, furanyl, thienyl, oxazolyl, dioxanyl, pyridyl, piperidyl nebo thiazolyl;

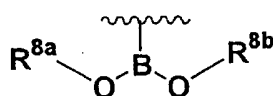
24) sloučeninu představovanou obecným vzorcem:



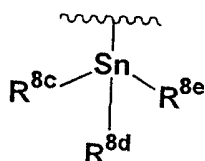
[kde R^{7a} znamená vodík, nitroskupinu, $-NO$ nebo $-NHR^{7d}$ (kde R^{7d} znamená vodík, terc-butoxykarbonyl nebo benzyloxykarbonyl);

R^{7c} znamená methylen, kyslík nebo síru; a

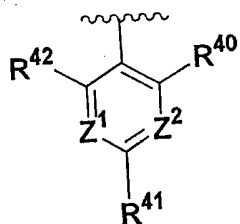
R^{7b} znamená vodík, halogen, skupinu vzorce:



(kde každá skupina R^{8a} a R^{8b} nezávisle znamená vodík, C_{1-6} alkyl nebo R^{8a} a R^{8b} mohou být spolu spojeny za vzniku 1,2-ethyleny, 1,3-propyleny nebo 2,3-dimethylbutan-2,3-diylu), skupinu vzorce:



(kde každá skupina R^{8c} , R^{8d} a R^{8e} nezávisle znamená C_{1-6} alkyl) nebo skupinu vzorce:



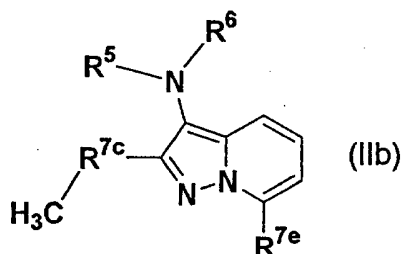
(kde každá skupina R^{40} a R^{41} nezávisle znamená methoxyskupinu, ethoxyskupinu, ethylovou skupinu, dimethylaminoskupinu, methylovou skupinu nebo atom halogenu, R^{42} znamená vodík, methoxyskupinu, methylovou skupinu nebo atom halogenu a každá skupina Z^1 a Z^2 znamená nezávisle methinovou skupinu nebo dusík), s podmínkou, že sloučeniny, které splňují následující podmínky 1), 2) nebo 3) nejsou zahrnuty do shora uvedených definic:

1) R^{7c} je kyslík, R^{7b} je vodík a R^{7a} je vodík, nitroskupina, -NO nebo -NH₂, 2) R^{7c} je síra, R^{7b} je vodík a R^{7a} je nitroskupina nebo -NH₂, nebo 3) R^{7c} je methylen, R^{7b} je vodík a R^{7a} je -NO], její sůl nebo hydrát;

25) sloučeninu podle bodu 24) shora, její sůl nebo hydrát, kde R^{7a} a R^{7b} jsou vodík;

26) sloučeninu podle bodu 26) shora, její sůl nebo hydrát, kde R^{7b} není vodík;

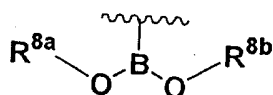
27) sloučeninu představovanou obecným vzorcem:



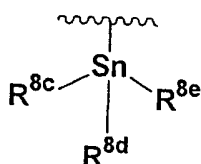
[kde R^5 a R^6 mají stejné definice jako R^5 a R^6 v bodě 1);

R^{7c} znamená methylen, kyslík nebo síru; a

R^{7e} znamená halogen, skupinu vzorce:



(kde každá skupina R^{8a} a R^{8b} nezávisle znamená vodík nebo C₁₋₆ alkyl nebo R^{8a} a R^{8b} mohou být spojeny za vzniku 1,2-ethylenu, 1,3-propylenu nebo 2,3-dimethylbutan-2,3-diylu) nebo skupinu vzorce:



(kde každá skupina R^{8c} , R^{8d} a R^{8e} nezávisle znamená C_{1-6} alkyl)],
její sůl nebo hydrát;

28) antagonistu receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF) obsahující sloučeninu podle bodu 1);

29) antagonistu receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF)-1 nebo antagonistu receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF)-2 obsahující sloučeninu podle bodu 1);

30) terapeutické nebo profylaktické činidlo pro nemoc spojenou s faktorem uvolňujícím kortikotropin (CRF), obsahující sloučeninu podle bodu 1);

31) terapeutické nebo profylaktické činidlo pro depresi, depresivní syndrom, máni, úzkost, generalizovanou úzkostnou poruchu, panickou poruchu, fobii, obsesivně kompulsivní poruchu, posttraumatickou stresovou poruchu, Tourettův syndrom, autismus, afektivní poruchu, dystymii, bipolární poruchu, cyklotymní osobnost nebo schizofrenii, obsahující sloučeninu podle bodu 1);

32) terapeutické nebo profylaktické činidlo pro depresivní symptom jako je velká deprese, jednoepizodová deprese, rekurentní deprese, deprese vzniklá u zneužívaných dětí nebo poporodní deprese, obsahující sloučeninu podle bodu 1);

33) terapeutické nebo profylaktické činidlo pro peptický vřed, syndrom dráždivého tračníku (IBS syndrom), vředovou colitis, Crohnovu nemoc, diarrehu, konstipaci, pooperační ileus, se stresem spojené gastrointestinální potíže, zvracení z nervozity, obsahující sloučeninu podle bodu 1);

34) terapeutické nebo profylaktické činidlo pro Alzheimerovu nemoc, senilní demenci alzheimerova typu, neurodegenerativní onemocnění multiinfarktovou demenci, senilní demenci, anorexia nervosa, zvýšenou chuť k jídlu, obezitu, diabetes, závislost na alkoholu, pharmacophilii, symptomy při odvykání na léčiva, alkoholové abstinenční příznaky, poruchy spánku, insomnii, migrénu, stresem způsobené bolesti hlavy, svalovými stahy vyvolanou bolest hlavy, ischemické neurální poškození, excitotoxické neurální poškození, mrtvici, progresivní supranukleární obrnu, amyotrofickou laterální sklerózu, roztroušenou sklerózu,

křeče svalů, chronický únavový syndrom, psychosociální dwarfismus, epilepsii, úraz hlavy, úraz míchy, cheirospasmus, spasmický tortikolis, cervikobrachiální syndrom, primární glaukom, Menierův syndrom, autonomickou poruchu rovnováhy, alopecii, neurózu, hypertenzi, kardiovaskulární poruchy, tachykardii, městnavé srdeční selhání, hyperventilační syndrom, astma bronchiale, apneusis, syndrom náhlé smrti novorozence, zánětlivou chorobu, bolest, alergii, impotenci, menopauzální potíže, problémy s oplodněním, neplodnost, rakovinu, HIV infekci související s imunitní dysfunkcí, hemoragický stres, Cushingův syndrom, poruchu štítné žlázy, encefalomyelitis, akromegalii, inkontinenci nebo osteoporózu, obsahující sloučeninu podle bodu 1);

35) použití sloučeniny podle bodu 1) nebo její soli pro přípravu antagonisty receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF);

36) použití sloučeniny podle bodu 1) nebo její soli pro přípravu antagonisty receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF)-1 nebo antagonisty receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF)-2 ;

37) použití sloučeniny podle bodu 1 nebo její soli pro přípravu terapeutického nebo profylaktického činidla pro depresi, depresivní syndrom, mánii, úzkost, generalizovanou úzkostnou poruchu, panickou poruchu, fobii, obsesivně kompulsivní poruchu, posttraumatickou stresovou poruchu, Tourettův syndrom, autismus, afektivní poruchu, dystymii, bipolární poruchu, cyklotymní osobnost, peptický vřed, syndrom dráždivého tračníku, vředovou colitis, Crohnovu nemoc, diarrehu, konstipaci, pooperační ileus, se stresem spojené gastrointestinální potíže, zvracení z nervozity, obsahující sloučeninu podle bodu 1);

38) terapeutickou nebo profylaktickou metodu pro nemoc spojenou s receptorem faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF), obsahující podání v jedné dávce nebo v několika dávkách terapeuticky účinného množství sloučeniny podle bodu 1) nebo její sůl pacientovi s nemocí spojenou s receptorem faktoru uvolňujícího kortikotropin.

Nejllepší způsob provedení vynálezu

Předkládaný vynález bude nyní vysvětlen podrobněji.

Některé strukturní vzorce uvedené pro sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou výhodně představovány specifickým izomerem, vynález však není omezen na takové specifické izomery a zahrnuje všechny izomery a izomerní směsi, včetně geometrických izomerů, optických izomerů odvozených od asymetrického atomu uhlíku, stereoizomery a tautomery, zahrnuté strukturami sloučenin, z nichž se může použít jakýkoliv izomer nebo jejich směs. Sloučeniny podle předkládaného vynálezu tak mohou zahrnovat ty sloučeniny, které mají ve své molekule asymetrické atomy uhlíku a které existují jako opticky aktivní formy nebo racemické formy a všechny takové sloučeniny jsou zahrnuty do předkládaného vynálezu bez omezení. Rovněž neplatí žádné omezení pro jakýkoli krystalický polymorfismus sloučenin podle vynálezu a jakékoliv krystalické formy se mohou použít samotné nebo směsi, přičemž sloučeniny podle vynálezu také zahrnují anhydridy a hydráty. Do nároků předkládaného vynálezu jsou rovněž zahrnuty metabolity sloučenin podle vynálezu, vznikající v těle.

Nyní budou podrobněji popsány symboly a výrazy použité v popise předkládaného vynálezu.

Výraz „antagonista receptoru CRF“ jak se používá v popise předkládaného vynálezu se týká substance, která je schopná inaktivovat receptory CRF. Takové substance také zahrnují ty, které jsou schopné zeslabit nebo inhibovat fyziologickou aktivitu CRF.

Pokud se týká nemocí zahrnutých mezi „nemoci spojené s CRF“ nebo „nemoci spojené s receptory CRF“ podle předkládaného vynálezu, mohou zde být uvedeny deprese a depresivní symptomy jako je velká deprese, jednoepizodová deprese, rekurentní deprese, deprese vzniklá u zneužívaných dětí, poporodní deprese, mánie, anxieta, generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha, fobie, obsesivně kompulsivní porucha, posttraumatická stresová porucha, Tourettův syndrom, autismus, afektivní porucha, dystymie, bipolární porucha, cyklotymní osobnost, schizofrenie, vředová colitis, Crohnova nemoc, diarrhea, konstipace, pooperační ileus, se stresem spojené gastrointestinální potíže, zvracení z nervozity, Alzheimerova nemoc, senilní demence alzheimerova typu, neurodegenerativní onemocnění, multiinfarktová demence, senilní demence, anorexia nervosa, zvýšená chuť k jídlu a jiné potíže související s příjmem potravy, obesita, diabetes, závislost na alkoholu, pharmacophilie, abstinční příznaky na drogy, alkoholové abstinční příznaky, poruchy spánku, insomnie, migréna, stresem způsobené bolesti hlavy, svalovými stahy vyvolána bolest hlavy, ischemické neurální poškození, excitotoxické neurální poškození, mrtvice, progresivní supranukleární obrna, amyotrofická laterální skleróza, roztroušená skleróza, křeče svalů, chronický únavový syndrom, psychosociální dwarfismus, epilepsie, úrazy hlavy, úrazy míchy, cheirospasmy, spasmická tortikolis, cervikobrachiální syndrom, primární glaukom,

Menierův syndrom, autonomická porucha rovnováhy, alopecie, neurózy, hypertenze, kardiovaskulární poruchy, tachykardie, městnavé srdeční selhání, hyperventilační syndrom, astma bronchiale, apneusis, syndrom náhlé smrti novorozence, bolest, alergie, impotence, menopauzální potíže, problémy s oplodněním, neplodnost, rakovina, HIV s infekcí související s imunitní dysfunkcí, imunitní dysfunkce související se stresem, hemoragický stres, Cushingův syndrom, poruchy štítné žlázy, encefalomyelitis, akromegalie, inkontinence, osteoporóza, a podobné. Sloučeniny podle vynálezu jsou účinné pro léčbu nebo prevenci shora uvedených nemocí.

Výraz „neurodegenerativní nemoc“ jak se používá v předkládaném popisu se týká buď akutní degenerativní nemoci nebo chronické degenerativní nemoci a specificky zahrnuje například neuropatii jako je subarachnoidní hemoragie, akutní stav cerebrovaskulární choroby, atd., Alzheimerovu nemoc, Parkinsonovu nemoc, Huntingtonovu choreu, amyotrofní laterální sklerózu, spinocerebellární degeneraci, atd. Výraz „stravovací choroba“ jak se používá v předkládaném vynálezu, se týká zvýšené chuti, cibofobie a podobně. Výraz „kardiovaskulární choroba“ jak se používá v předkládaném vynálezu se týká angina pectoris nervosa a podobně. Výraz „zánětlivá choroba“ jak se používá v předkládaném dokumentu se týká například revmatické artritidy, osteoartritidy, lumbaga a podobně a výraz „alergóza“ se týká například dermatitidy, ekzému, kopřivky, psoriázy a podobně.

V předkládaném popise „n-“, znamená „normální“, „sek-“ znamená „sekundární“ a „terc-“ znamená terciární.

Halogen, jak se používá v předkládaném popisu, znamená fluor, chlor, brom, jod a podobně, přičemž fluor, chlor a brom jsou výhodné.

Výraz „C₁₋₆ alkyl“ a „C₁₋₁₀ alkyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená lineární nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a lineární nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku. Výhodně se uvádí methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, n-butyl, izobutyl, sek-butyl, terc-butyl, n-pentyl, 1,1-dimethylpropyl, 1,2-dimethylpropyl, 2,2-dimethylpropyl, 1-ethylpropyl, 2-ethylpropyl, n-hexyl, 1-methyl-2-ethylpropyl, 1-ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2-trimethylpropyl, 1-propylpropyl, 1-methylbutyl, 2-methylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl nebo podobně, výhodněji methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl nebo terc-butyl, ještě výhodněji methyl, ethyl nebo izopropyl.

Výraz „C₂₋₆ alkenyl“ a „C₂₋₁₀ alkenyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená lineární nebo rozvětvenou alkenylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo lineární

nebo alkenylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku. Výhodně se uvádí vinyl, allyl, 1-propenyl, 2-propenyl, izopropenyl, 2-methyl-1-propenyl, 3-methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 3-methyl-2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1-pentenyl, 1-hexenyl, 1,3-hexandienyl a 1,6-hexandienyl.

Výraz „C₂₋₆ alkynyl“ a „C₂₋₁₀ alkynyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená lineární nebo rozvětvenou alkynylovou skupinu obsahující 2 až 6 atomů uhlíku nebo lineární nebo alkynylovou skupinu obsahující 2 až 10 atomů uhlíku. Výhodně se uvádí ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-methyl-1-propynyl, 1-ethyl-2-propynyl, 2-methyl-3-propynyl, 1-pentylnyl, 1-hexynyl, 1,3-hexandiynyl a 1,6-hexandiynyl.

Výraz „C₁₋₆ alkylen“ jak se používá v předkládaném popise znamená dvojmocnou skupinu získanou odstraněním dalšího atomu vodíku z kterékoliv polohy shora uvedeného „C₁₋₆ alkylu“. Jako specifické příklady se uvádějí methylen, ethylen, methylethylen, propylen, ethylethylen, 1,1-dimethylethylen, 1,2-dimethylethylen, trimethylen, 1-methyltrimethylen, 1-ethyltrimethylen, 2-methyltrimethylen, 1,1-dimethyltrimethylen, tetramethylen, pentamethylen a hexamethylen, výhodně methylen a 1,2-ethylen, výhodněji methylen.

Výraz „C₂₋₆ alkenylen“ jak se používá v předkládaném popise znamená dvojmocnou skupinu získanou odstraněním dalšího atomu vodíku z kterékoliv polohy shora uvedeného „C₂₋₆ alkenylu“. Jako specifické příklady se uvádějí vinylen, propenylen, butenylen, pentenylen a hexenylen, výhodně vinylen, propenylen, butenylen, pentenylen, výhodněji vinylen, propenylen a butenylen, ještě výhodněji 1,2-vinylen a 1,3-propenylen.

Výraz „C₂₋₆ alkynylen“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednovaznou skupinu získanou odstraněním dalšího atomu vodíku z kterékoliv polohy shora uvedeného „C₂₋₆ alkynylenu“. Jako specifické příklady se uvádějí ethynylen, propynylen, butynylen, pentynylen a hexynylen, výhodně ethynylen, propynylen, butynylen a pentynylen, výhodněji ethynylen, propynylen a butynylen, ještě výhodněji ethynylen a propynylen a nejvýhodněji ethynylen.

Výraz „C₃₋₈ cykloalkyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená cyklickou alifatickou skupinu obsahující 3 až 8 atomů uhlíku. Jako příklady se uvádějí cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl, výhodně cyklopropyl, cyklobutyl a cyklopentyl, výhodněji cyklopropyl.

Výraz „C₅₋₈ cykloalkenyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená cykloalkenylovou skupinu obsahující 5 až 8 atomů uhlíku. Jako příklady se uvádějí cyklopenten-3-yl, cyklohexen-1-yl a cyklohexen-3-yl.

Výraz „C₁₋₆ alkoxykupina“ a „C₁₋₁₀ alkoxykupina“ jak se používá v předkládaném popise znamená oxyskupinu vázanou ke shora uvedenému „C₁₋₆ alkylu“ a oxyskupinu vázanou ke shora uvedenému „C₁₋₁₀ alkylu“. Jako příklady se uvádějí methoxykupina, ethoxykupina, n-propoxykupina, izopropoxykupina, sek-propoxykupina, n-butoxykupina, izobutoxykupina, sek-butoxykupina, terc-butoxykupina, n-pentyloxykupina, izopentyloxykupina, sek-pentyloxykupina, n-hexoxykupina, izohexoxykupina, 1,1-dimethylpropyloxykupina, 1,2-dimethylpropoxykupina, 2,2-dimethylpropoxykupina, 2-ethylpropoxykupina, 1-methyl-2-ethylpropoxykupina, 1-ethyl-2-methylpropoxykupina, 1,1,2-trimethylpropoxykupina, 1,1,2-trimethylpropoxykupina, 1,1-dimethylbutoxykupina, 1,2-dimethylbutoxykupina, 2,2-dimethylbutoxykupina, 2,3-dimethylbutyloxykupina, 1,3-dimethylbutyloxykupina, 2-ethylbutoxykupina, 1,3-dimethylbutoxykupina, 2-methylpentoxykupina, 3-methylpentoxykupina a hexyloxykupina, výhodně methoxykupina, ethoxykupina, n-propoxykupina, izopropoxykupina, sek-propoxykupina, n-butoxykupina, izobutoxykupina, sek-butoxykupina a terc-butoxykupina a ještě výhodněji methoxykupina.

Výraz „C₁₋₆ alkylthioskupina“ a „C₁₋₁₀ alkylthioskupina“ jak se používá v předkládaném popise znamená thioskupinu vázanou ke shora uvedenému „C₁₋₆ alkylu“ a thioskupinu vázanou ke shora uvedenému „C₁₋₁₀ alkylu“. Jako příklady se uvádějí methylthioskupina, ethylthioskupina, n-propylthioskupina, izopropylthioskupina, n-butylthioskupina, izobutylthioskupina, sek-butylthioskupina, terc-butylthioskupina, n-pentylthioskupina, 1,1-dimethylpropylthioskupina, 1,2-dimethylpropylthioskupina, 2,2-dimethylpropylthioskupina, 1-ethylpropylthioskupina, 2-ethylpropylthioskupina, n-hexylová skupina, 1-methyl-2-ethylpropylthioskupina, 1-ethyl-2-methylpropylthioskupina, 1,1,2-trimethylpropylthioskupina, 1-propylthioskupina, 1-methylbutylthioskupina, 2-methylbutylthioskupina, 1,1-dimethylbutylthioskupina, 1,2-dimethylbutylthioskupina, 2,2-dimethylbutylthioskupina, 1,3-dimethylbutylthioskupina, 2,3-dimethylbutylthioskupina, 2-ethylbutylthioskupina, 2-methylpentylthioskupina a 3-methylpentylthioskupina.

Výraz „C₁₋₆ alkylsulfinyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená sulfinylovou skupinu vázanou se shora uvedeným „C₁₋₆ alkylem“. Jako příklady se uvádějí methylsulfinyl, ethylsulfinyl, n-propylsulfinyl a izopropylsulfinyl.

Výraz „C₁₋₆ alkylsulfonyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená sulfonylovou skupinu vázanou se shora uvedeným „C₁₋₆ alkylem“. Jako příklady se uvádějí methylsulfonyl, ethylsulfonyl, n-propylsulfonyl a izopropylsulfonyl.

Výraz „C₆₋₁₄ aryl“ jak se používá v předkládaném popise znamená aromatickou uhlovodíkovou kruhovou skupinu obsahující 6 až 14 atomů uhlíku, která může být monocyklický, bicyklický nebo tricyklický kondenzovaný kruh. Jako výhodné příklady takových skupin se uvádějí fenyl, indenyl, 1-naftyl, 2-naftyl, azulenyl, heptalenyl, bifenyl, indacenyl, acenaftyl, fluorenyl, fenalenyl, fenantrenyl, antracenyl, cyklopentacyklooktenyl a benzocyklooktenyl, výhodně fenyl, 1-naftyl nebo 2-naftyl a výhodněji fenyl.

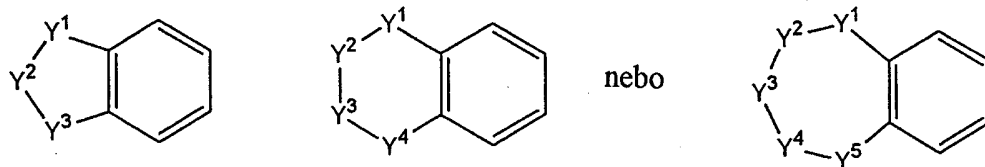
Výraz „5- až 14-členná heteroarylová skupina“ jak se používá v předkládaném popise znamená 5- až 14-člennou aromatickou heterocyklickou skupinu, která je monocyklická, bicyklická nebo tricyklická skupina obsahující alespoň jeden heteroatom vybraný z N, O a S. Jako specifické příklady takových skupin se uvádějí heteroarylové skupiny, obsahující dusík, jako jsou pyrrolyl, pyridyl, pyridaziny, pyrimidinyl, pyraziny, triazoly, tetrazoly, benzotriazoly, pyrazoly, imidazoly, benzimidazoly, indoly, izoindoly, indolidiny, puriny, indazoly, chinoly, izochinoly, chinolidy, ftalazy, naftylidiny, chinoxaly, chinazolinyl, cinnolinyl, pteridinyl, imidazotriazinyl, pyrazinopyridazinyl, akridiny, fenantridinyl, karbazoly, karbazolinyl, pyrimidinyl, fenantrolinyl, fenaziny, imidazopyridiny, imidazopyrimidinyl a pyrazolopyridiny; heterocyklické skupiny obsahující síru, jako jsou thienyl a benzothienyl; heteroarylové skupiny obsahující kyslík, jako jsou furyl, pyranyl, cyklopentapyranyl, benzofuryl a izobenzofuryl; a heteroarylové skupiny obsahující dva nebo více různých heteroatomů, jako jsou thiazoly, izothiazoly, benzothiazoly, benzothiadiazoly, fenothiaziny, izoxazoly, furazany, fenoxaziny, oxazoly, izoxazoly, benzoxazoly, oxadiazoly, pyrazoloxazoly, imidazothiazoly, thienofurany, furopyrroly, pyridoxaziny a benzo[1,2,5]thiadiazoly.

Výraz „5- až 14-členná heteroarylová skupina“ je výhodně pyrrolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyraziny, triazoly, tetrazoly, pyrazoly, imidazoly, indoly, thienyl, benzothienyl, furyl, benzofurany, thiazoly, izothiazoly, oxazoly, izoxazoly nebo oxadiazoly a výhodněji pyridyl, thienyl, furyl, thiazoly nebo oxazoly.

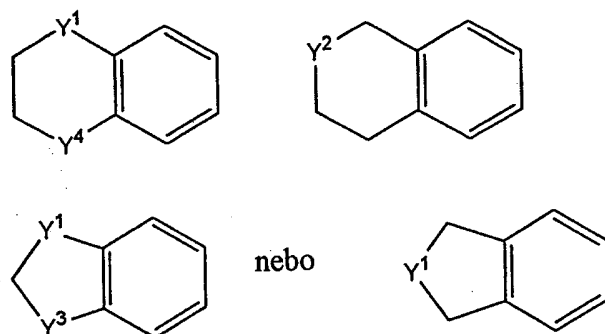
Výraz „5- až 6-členná heteroarylová skupina“ jak se používá v předkládaném popise se týká 5- až 6-členné heteroarylové skupiny ze shora uvedené 5- až 14-členné heteroarylové skupiny. Jako specifické příklady se uvádějí pyrrolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyraziny, triazoly, tetrazoly, pyrazoly, imidazoly, thienyl, furyl, thiazoly, izothiazoly, oxazoly, izoxazoly a oxadiazoly, výhodněji pyridyl, thienyl, furyl, thiazoly a oxazoly.

Výraz „9- až 11-členná benzenkondenzovaná skupina“ jak se používá v předkládaném popise znamená bicyklickou skupinu zahrnující nearomatický kruh kondenzovaný s benzenovým kruhem a obsahující 9 až 11 atomů v kruhu kruhové skupiny. „9- až 11- členný

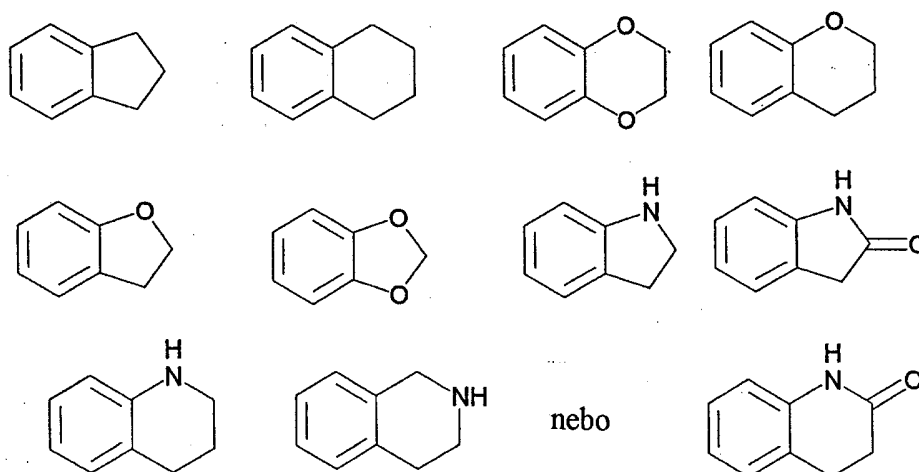
benzenkondenzovaný kruh“ „9- až 11-členné benzenkondenzované kruhové skupiny“ je kruh představovaný následujícími vzorci



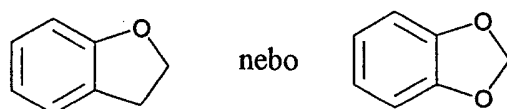
(kde Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 a Y^5 znamená karbonylovou skupinu, kyslík, síru, methylen nebo skupinu - NR^{31} - (kde R^{31} představuje vodík nebo C_{1-6} alkyl) a výhodně „9- až 11-členný benzenkondenzovaný kruh“ je kruh představovaný vztorem:



(kde Y^1 , Y^2 , Y^3 a Y^4 mají stejné definice jako shora), výhodněji kruh představovaný vzorci:



a ještě výhodněji kruh představovaný vztorem:



Výraz „9- až 11-členná benzenkondenzovaná kruhová skupina“ se týká jednoduše skupiny odvozené odstraněním atomu vodíku z kterékoliv požadované polohy „9- až 11-členného benzenkondenzovaného kruhu“.

Výraz „8- až 11-členná heteroarylová kondenzovaná kruhová skupina“ jak se používá v předkládaném popise znamená bicyklickou skupinu obsahující nearomatický kruh kondenzovaný s 5- až 6-členným aromatickým heterocyklem, jako je pyridin, thiofen nebo furan a obsahující 8 až 11 atomů v kruhu kruhové skupiny.

Výraz „monocyklická 4- až 8-členná nearomatická heterocyklická skupina“ jak se používá v tomto popise znamená:

- 1) monocyklickou nearomatickou cyklickou skupinu,
- 2) obsahující 4 až 8 atomů v kruhu cyklické skupiny,
- 3) obsahující 1 nebo 2 heteroatomy mezi atomy kruhu cyklické skupiny,
- 4) případně obsahující 1 nebo 2 dvojné vazby v kruhu, a
- 5) případně obsahující 1 až 3 karbonylové skupiny v kruhu.

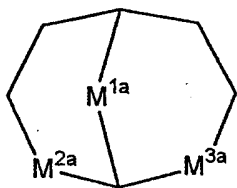
Jako specifické příklady „monocyklického 4- až 8-členného nearomatického heterocyklu“ „monocyklické 4- až 8-členné nearomatické heterocyklické skupiny“ se mohou uvést pyrrolidin, piperidin, azepan, pyridon, pyrazinon, tetrahydrofuran, tetrahydrothiofen, tetrahydropyran, morfolin, thiomorfolin, piperazin, thiazolidin, dioxan, imidazolin, thiazolin, azetidin, oxetan, thietan, dioxolan, piperidin-4-on, piperidin-3-on, piperidin-2-on, tetrahydrofuran-2-on a 3,4-dihydro-2H-pyran.

„Monocyklická 4- až 8-členná nearomatická heterocyklická skupina“ je jednoduše skupina odvozená odstraněním atomu vodíku z kterékoliv požadované polohy „4- až 8-členného nearomatického heterocyklu“.

Výraz „bicyklický 7- až 12-členný uhlovodíkový kruh“ jak se používá v předkládaném popise znamená bicyklický uhlovodíkový kruh obsahující 7 až 12 atomů uhlíku v kruhu.

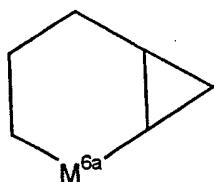
Specificky se týká

- 1) uhlovodíkového kruhu představovaného obecným vzorcem:



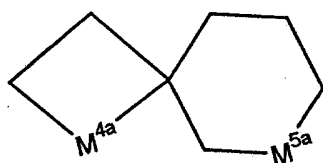
(kde každá skupina M^{1a} , M^{2a} a M^{3a} nezávisle znamená vzorec $-(CH_2)_{m1}-$ (kde $m1$ je celé číslo 0-2) s podmínkou, že všechny skupiny M^{1a} , M^{2a} a M^{3a} nejsou $-(CH_2)_0-$),

2) uhlovodíkového kruhu představovaného obecným vzorcem:



kde M^{6a} znamená vzorec $-(CH_2)_{m3}-$ (kde $m3$ je celé číslo 0-3), nebo

3) uhlovodíkového kruhu představovaného obecným vzorcem:



kde každá skupina M^{4a} a M^{5a} nezávisle znamená vzorec $-(CH_2)_{m2}-$ (kde $m2$ je celé číslo 0-3).

Jako specifické příklady „bicyklického 7- až 12- členného uhlovodíkového kruhu“ se mohou uvést bicyklo[3.1.0]hexan, bicyklo[4.1.0]heptan, spiro[2.4]heptan, spiro[2.5]oktan, bicyklo[4.4.0]dekan (dekahydronaftalen), oktahydroinden (bicyklo[4.3.0]nonan), bicyklo[3.3.1]nonan, bicyklo[3.2.1]oktan, spiro[4.5]dekan, spiro[3.5]nonan, norbornan, adamantan, bicyklo[1.1.0]butan, spiro[2.2]pentan, bicyklo[2.1.0]pentan, bicyklo[3.1.0]hexan, bicyklo[4.1.0]heptan, nortricyklan, kvadricyklan, bicyklo[3.3.0]oktan, bicyklo[2.2.2]oktan, perhydrochinacen, bicyklo[3.3.3]undekan a perhydroantracen.

„Bicyklický 7- až 12-členný uhlovodíkový cykl“ je výhodně bicyklo[4.4.0]dekan (dekahydronaftalen), oktahydroinden (bicyklo[4.3.0]nonan), bicyklo[3.3.1]nonan, bicyklo[3.2.1]oktan, spiro[4.5]dekan nebo spiro[3.5]nonan a výhodněji bicyklo[4.4.0]dekan (dekahydronaftalen) nebo oktahydroinden (bicyklo[4.3.0]nonan).

Výraz „bicyklická 7- až 12-členná uhlovodíková kruhová skupina“ jak se používá v předkládaném popise se týká jednomocné skupiny odvozené odstraněním atomu vodíku z kterékoliv požadované polohy shora uvedeného „bicyklického 7- až 12-členného uhlovodíkového cyklu“.

Výraz „bicyklická 7- až 12-členná uhlovodíková kruhová skupina“ jak se používá v předkládaném popise se týká

- 1) bicyklické nearomatické cyklické skupiny,
- 2) obsahující 7 až 12 atomů v kruhu cyklické skupiny,
- 3) obsahující 1 až 3 heteroatomy mezi atomy kruhu cyklické skupiny,

- 4) případně obsahující 1 až 3 dvojné vazby v kruhu, a
 5) případně obsahující 1 až 3 karbonylové skupiny v kruhu.

Tak „bicyklická nearomatická heterocyklická skupina“ je jednomocná skupina odvozená od shora uvedeného „bicyklického 7- až 12-členného uhlovodíkového cyklu“ 1) nahrazením kterékoliv z 1 až 3 methinových nebo methylenových skupin kyslíkem, sírou, dusíkem nebo -NH-, a poté 2) odstraněním atomu vodíku v kterékoliv požadované poloze kruhu.

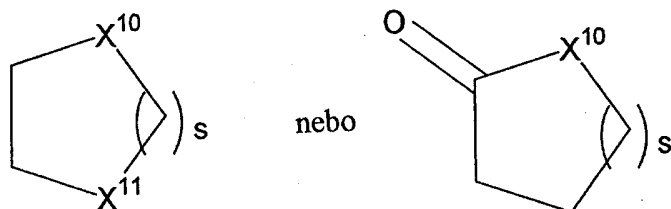
Výraz „4- až 14-členná heterocyklická skupina“ jak se používá v předkládaném popise má 4 až 14 členů a týká se:

- 1) monocyklické, bicyklické nebo tricyklické heterocyklické skupiny,
- 2) obsahující 4 až 14 atomů v kruhu cyklické skupiny,
- 3) obsahující 1 až 3 heteroatomy mezi atomy kruhu cyklické skupiny,
- 4) případně obsahující 1 až 3 dvojné vazby v kruhu, a
- 5) případně obsahující 1 až 3 karbonylové skupiny v kruhu.

Konkrétně se například týká shora uvedené „monocyklické 4- až 8-členné nearomatické heterocyklické skupiny“ nebo „bicyklické 7- až 12-členné nearomatické heterocyklické skupiny“.

„4- až 14-členná heterocyklická skupina“ je výhodně „4- až 7-členná heterocyklická skupina“ jak je definována dále a výhodně se může uvést tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofenyl, tetrahydropyranyl, dioxoranyl, pyrrolidin-2-onyl, dihydrofuran-2-onyl a piperidinyl.

Výraz „4- až 7-členná heterocyklická skupina“ jak se používá v předkládaném popise znamená 4 až 7-členné heterocyklické skupiny ze skupin uváděných jako „4- až 14-členná heterocyklická skupina“, jak je definováno shora. Konkrétně se týká jednomocné skupiny odvozené odstraněním atomu vodíku z kterékoliv požadované polohy kruhu, představovaném například vzorcem:



(kde X^{10} znamená síru, kyslík nebo $-NX^{12}$ (kde X^{12} znamená vodík nebo C_{1-6} alkyl), X^{11} znamená methylen, síru, kyslík nebo $-NX^{13}$ (kde X^{13} znamená vodík nebo C_{1-6} alkyl) a s znamená celé číslo 1-3). Výhodně se mohou uvést tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofenyl, tetrahydropyranyl, dioxoranyl, pyrrolidin-2-onyl, dihydrofuran-2-onyl a piperidinyl. Výraz

„tetrahydrofuranyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy tetrahydrofuranového kruhu, a konkrétně se může uvést tetrahydrofuran-2-yl a tetrahydrofuran-3-yl.

Výraz „tetrahydrothiofenyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy tetrahydrothiofenového kruhu a konkrétně se může uvést tetrahydrothiofen-2-yl a tetrahydrothiofen-3-yl.

Výraz „tetrahydropyranyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy tetrahydropyranového kruhu a konkrétně se může uvést tetrahydropyran-2-yl, tetrahydropyran-3-yl a tetrahydropyran-4-yl.

Výraz „dioxolanyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy dioxolanového kruhu a konkrétně se může uvést dioxolan-2-yl a dioxolan-4-yl.

Výraz „pyrrolidin-2-onyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy pyrrolidin-2-onového kruhu a konkrétně se může uvést pyrrolidin-2-on-1-yl, pyrrolidin-2-on-3-yl, pyrrolidin-2-on-4-yl a pyrrolidin-2-on-5-yl.

Výraz „furanyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy furanového kruhu a konkrétně se může uvést 2-furanyl a 3-furanyl.

Výraz „thienyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy thiofenového kruhu a konkrétně se může uvést 2-thienyl a 3-thienyl.

Výraz „pyrrolidinyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy pyrrolidinového kruhu a konkrétně se může uvést 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl a 3-pyrrolidinyl.

Výraz „piperidyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy piperidinového kruhu a konkrétně se může uvést 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl a 3-pyrrolidinyl.

Výraz „oxazolyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy oxazolového kruhu a konkrétně se může uvést 2-oxazolyl, 4-oxazolyl a 5-oxazolyl.

Výraz „izoxazolyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy oxazolového kruhu a konkrétně se může uvést 3-izoxazolyl, 4-izoxazolyl a 5-izoxazolyl.

Výraz „thiazolyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy thiazolového kruhu a konkrétně se může uvést 2-thiazolyl, 4-thiazolyl a 5-thiazolyl.

Výraz „pyrrolyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy pyrrolového kruhu a konkrétně se může uvést 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl a 3-pyrrolyl.

Výraz „pyrazolyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy pyrazolového kruhu a konkrétně se může uvést 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl a 5-pyrazolyl.

Výraz „morfolinyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy morfolinového kruhu a konkrétně se může uvést 4-morfolinyl, 2-morfolinyl a 3-morfolinyl.

Výraz „pyridyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy pyridinového kruhu a konkrétně se může uvést 2-pyridyl, 3-pyridyl a 4-pyridyl.

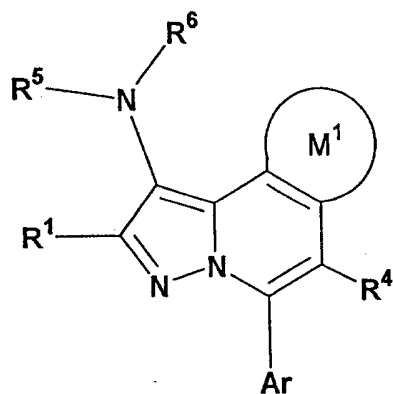
Výraz „dioxanyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy 1,3-dioxanového kruhu nebo 1,4-dioxanového kruhu a konkrétně se může uvést 1,3-dioxan-2-yl, 1,3-dioxan-4-yl a 1,4-dioxan-2-yl.

Výraz „dihydropyranyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy 3,4-dihydro-2H-pyranového kruhu nebo 3,6-dihydro-2H-pyranového kruhu a konkrétně se může uvést 3,4-dihydro-2H-pyran-2-yl, 3,4-dihydro-2H-pyran-3-yl, 3,4-dihydro-2H-pyran-4-yl, 3,4-dihydro-2H-pyran-5-yl, 3,4-dihydro-2H-pyran-6-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-2-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-3-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl, 3,6-dihydro-2H-pyran-5-yl a 3,6-dihydro-2H-pyran-6-yl.

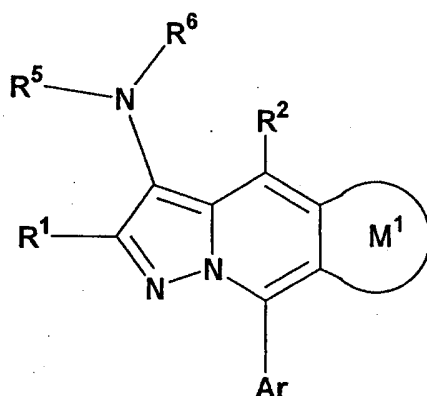
Výraz „dihydrofuran-2-onyl“ jak se používá v předkládaném popise znamená jednomocnou skupinu odvozenou odstraněním atomu vodíku z kterékoli požadované polohy dihydrofuran-2-onového kruhu a konkrétně se může uvést dihydrofuran-2-on-3-yl, dihydrofuran-2-on-4-yl a dihydrofuran-2-on-5-yl.

Sloučenina obecného vzorce I shora, kde „ R^2 a R^3 nebo R^3 a R^4 “ mohou být spolu vázány za vzniku 5- až 7-členného kruhu, případně obsahujícího 1 až 4 heteroatomy v kruhu a

případně obsahujícího karbonylovou skupinu v kruhu“ je sloučenina, ve které pyrazolo[1,5-a]pyridin v obecném vzorci I je kondenzován s M^1 ve vazebných polohách R^2 a R^3 , jak je reprezentováno obecným vzorcem:



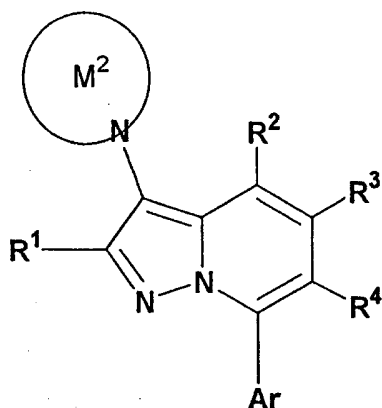
(kde R^1 , R^4 , R^5 , R^6 a Ar mají stejné významy jak je uvedeno shora, kruh M^1 je 5- až 7-členný kruh případně obsahující 1 až 4 heteroatomy a případně obsahující karbonylovou skupinu v kruhu a kruh M^1 má také případně substituent vybraný ze skupiny substituentů A shora), nebo sloučenina, ve které je pyrazolo[1,5-a]pyridin obecného vzorce I kondenzován s M^1 ve vazebných polohách R^4 a R^3 , jak je reprezentováno obecným vzorcem:



(kde R^1 , R^2 , R^5 , R^6 a Ar mají stejné významy jak je uvedeno shora, kruh M^1 je 5- až 7-členný kruh případně obsahující 1 až 4 heteroatomy a případně obsahující karbonylovou skupinu v kruhu a kruh M^1 má také případně substituent vybraný ze skupiny substituentů A shora).

Jako kruhy pro „kruh M^1 “ se mohou zde uvést výhodně pyridin případně obsahující substituent vybraný ze skupiny substituentů A, benzen případně obsahující substituent vybraný ze skupiny substituentů A, thiofen případně obsahující substituent vybraný ze substituentů skupiny A, cyklohexan případně obsahující substituent vybraný ze substituentů skupiny A, pyridin případně obsahující substituent vybraný ze substituentů skupiny A a piperidin-2-on případně obsahující substituent vybraný ze substituentů skupiny A.

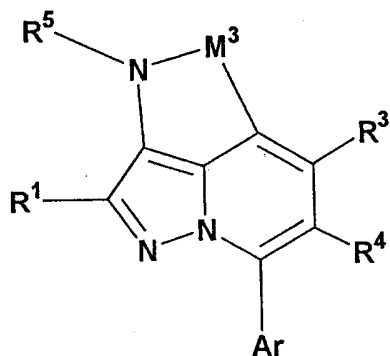
Sloučenina obecného vzorce I shora kde „ R^5 a R^6 mohou být spolu vázány za vzniku 5- až 10-členného kruhu případně obsahujícího 1 až 4 heteroatomy v kruhu a případně obsahující karbonylovou skupinu v kruhu“ je sloučenina, kde R^5 a R^6 v obecném vzorci I jsou spolu vázány a tvoří kruh M^2 jak je reprezentováno obecným vzorcem:



(kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a Ar mají stejné významy jak je uvedeno shora, kruh M^2 je 5- až 10-členný kruh případně obsahující 1 až 4 heteroatomy a případně obsahující karbonylovou skupinu v kruhu a kruh M^2 má také případně substituent vybraný ze substituentů skupiny A shora.

Jako kruhy pro „kruh M^2 “ se mohou zde uvést výhodně „5- až 14-členná heteroarylová skupina“ případně obsahující substituent vybraný ze substituentů skupiny A, „4- až 14-členná heterocyklická skupina“ případně obsahující substituent vybraný ze substituentů skupiny A, „9- až 11-členná benzenkondenzovaná kruhová skupina“ případně obsahující substituent vybraný ze substituentů skupiny A, „8- až 11-členná heteroarylová kondenzovaná kruhová skupina“ případně obsahující substituent vybraný ze substituentů skupiny A.

Sloučenina obecného vzorce I shora, kde „ R^6 a R^7 mohou spolu tvořit 6- až 7-členný kruh, případně obsahující 1 nebo 2 heteroatomy v kruhu a případně obsahující karbonylovou skupinu v kruhu“ je sloučenina, kde R^6 a R^7 se spolu váží jako M^3 za vzniku kruhu, jak je představováno obecným vzorcem:



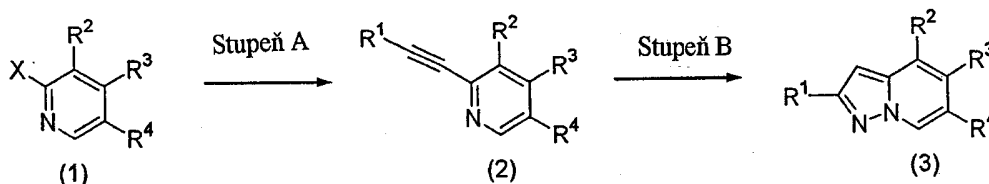
(kde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 a Ar mají stejné definice jako shora a M^3 představuje případně substituovaný 1,3-propylen, případně substituovaný 1,2-vinylen nebo případně substituovaný amid.

Výraz „sůl“ jak se používá v předkládaném popise není nijak zvláště omezen, pokud se jedná o sůl vzniklou se sloučeninou podle vynálezu a tato sůl je farmaceuticky přijatelná. Jako výhodné soli se uvádějí sůl s halogenvodíkovou kyselinou (například hydrofluorid, hydrochlorid, hydrobromid a hydrojodid), sůl anorganické kyseliny (například síran, dusičnan, chloristan, fosforečnan, uhličitán a hydrogenuhličitán), organický karboxylát (například acetát, trifluoracetát, oxalát, maleát, vinan, fumarát a citrát), organický sulfonát (například methansulfonát, trifluormethansulfonát, ethansulfonát, benzensulfonát, toluensulfonát a kafsulfonát), sůl aminokyseliny (například aspartát a glutamát), kvartérní aminová sůl, sůl alkalického kovu (například sodná sůl a draselná sůl) nebo sůl kovu alkalické zeminy (například hořečnatá sůl a vápenatá sůl) a výhodněji, „farmaceuticky přijatelná sůl“ jsou hydrochlorid, oxalát, trifluoracetát a podobně.

Dále budou uvedena reprezentativní schéma přípravy pro sloučeniny představované obecným vzorcem I shora podle vynálezu. V následujících schématech přípravy mají R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{8a} , R^{8b} , R^{8c} , R^{8d} a Ar stejné definice jak je uvedeno shora, X znamená atom halogenu (například fluoru, chloru, bromu nebo jodu) a X^{BS} představuje bor substituovaný s OR^{8a} a OR^{8b} nebo cín substituovaný s R^{8c} , R^{8d} a R^{8e} . Y znamená NR^y , O, $S(O)_n$ a A znamená NO nebo NO_2 . Skupina představovaná $Prot^N$ je skupina chránící aminovou skupinu a skupina představovaná $Prot^O$ je skupina chránící hydroxylovou skupinu. A^x znamená Ar nebo X [kde Ar a X mají stejné příslušné definice jak je uvedeno shora], kruh Ar má stejnou definici jako pro Ar shora a kruh Het představuje případně substituovaný 5- až 14-členný heteroaryl nebo 9- až 11-člennou benzenovou kondenzovanou skupinu a každá skupina R^{1c} a R^{1d} představuje případně substituovaný C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl nebo podobně. R^{ca} představuje případně substituovaný C_{1-6} alkyl nebo podobně a Lev představuje odštěpující skupinu, jako je atom halogenu nebo trifluormethansulfonyl. Každá skupina R^{ar} a R^{het} představuje kyanoskupinu, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halogenovaný C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxykupinu, halogenovanou C_{1-6} alkoxykupinu, C_{2-6} alkenyloxyskupinu, C_{2-6} alkynyloxyskupinu nebo podobně. R^{tr} představuje kyanoskupinu, C_{1-6} alkoxykupinu, případně substituovaný aryl nebo případně substituovaný 5- až 14-členný heteroaryl a R^{X1} představuje C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, halogenovaný C_{1-6} alkyl, benzyl, substituent sloužící jako chránící skupina pro Y, jako je Boc nebo podobně. Každá skupina R^y a R^{60} představuje substituent vybraný ze skupiny A, n představuje celé číslo 0 až 2

a m představuje celé číslo 0 až 6. Výraz „teplota místnosti“ jak se zde používá dále znamená teplotu v rozsahu 0 až 40 °C.

Schéma 1 postupu přípravy

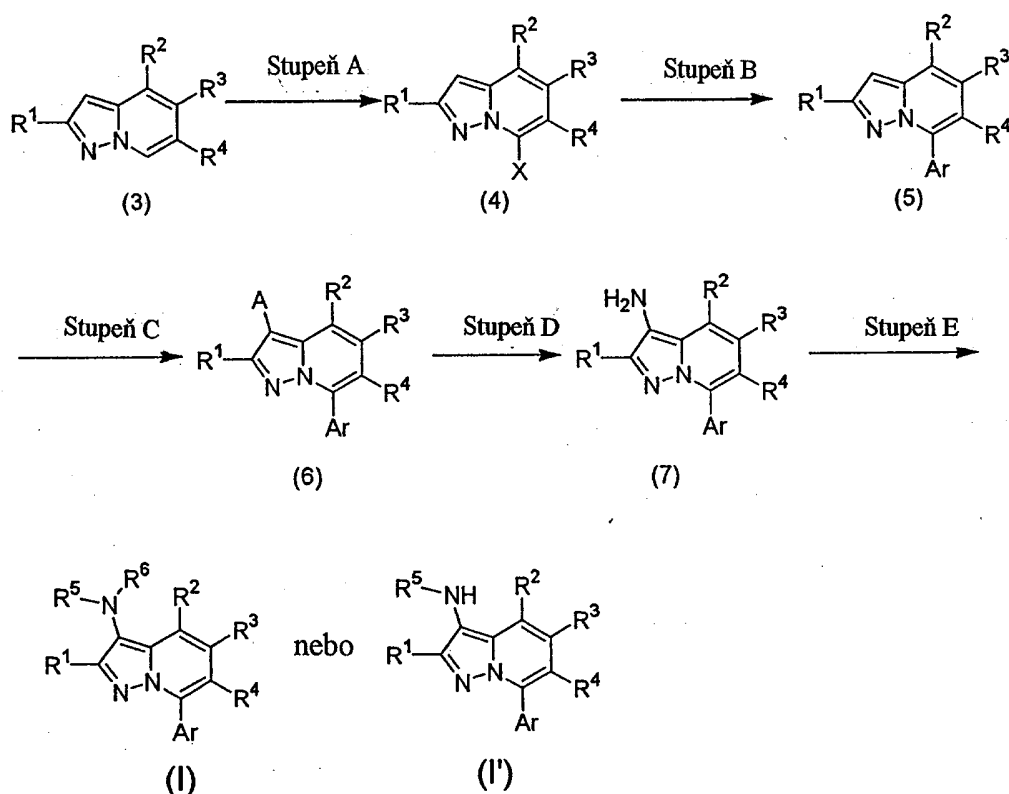


Stupeň A: Halogenovaná sloučenina 1 může reagovat v přítomnosti katalyzátoru jako je palladiový katalyzátor nebo jodid měďný, v přítomnosti acetylenového derivátu a báze v inertním rozpouštědle při teplotě 0 až 250 °C za získání acetylenového derivátu 2. Použité rozpouštědlo se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, reakčním činidle atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí benzen, toluen, xylén, anisol, N,N-dimethylformamid, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, dioxan, n-butanol, ethanol, methanol, 1-methyl-2-pyrrolidinon, voda nebo jejich směsi. Použitá báze se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není zvlášť omezena, pokud neinhibuje reakci. Jako výhodné báze se uvádějí uhličitán draselný, uhličitán sodný, fluorid cesný, fluorid draselný, hydrogenuhličitán sodný, triethylamin a diethylamin. Tyto báze se mohou použít také jako rozpouštědla. Jestliže se použije komplex palladia nebo niklu, jeho použití se bude také lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není zvlášť omezeno, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se používají $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$, PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Ni}(\text{dpp})_2\text{Cl}_2$ a podobně.

Stupeň B: Na acetylenovou sloučeninu 2 se může působit N-aminačním činidlem (například hydroxylamin-O-sulfonovou kyselinou nebo O-mesitylensulfonylhydroxylaminem) v rozpouštědle (například ethylacetátu, tetrahydrofuranu, diethyletheru, dichlormethanu, 1,2-dimethoxyethanu, vodě nebo podobně) při teplotě mezi -50 °C a teplotou místnosti za získání N-aminopyridiniové soli. Tato sůl může reagovat v přítomnosti báze při teplotě mezi 0 °C a 250 °C za získání kruhové sloučeniny 3. Použité rozpouštědlo se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, reakčním činidle atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí benzen, toluen, xylén,

anisol, N,N-dimethylformamid, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, dioxan, n-butanol, ethanol, methanol a 1-methyl-2-pyrrolidinon. Použitá báze se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není zvlášť omezena, pokud neinhibuje reakci. Jako výhodné báze se uvádějí uhličitan draselný, uhličitan sodný, fluorid cesný, fluorid draselný, hydrogenuhličitan sodný, triethylamin, methoxid sodný, ethoxid sodný, terc-butoxid sodný a terc-butoxid draselný.

Schéma 2 postupu přípravy



Stupeň A: Na pyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát 3 získaný ve stupni 1 postupu přípravy se může působit alkylolithným činidlem (například N-butyllithiem, sek-butyllithiem nebo terc-butyllithiem) v inertním rozpouštědle při teplotě mezi -78 °C a teplotou místnosti a poté s halogenačním činidlem za získání 7-halogenované sloučeniny 4. Halogenační činidlo se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není zvlášť omezeno, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se zde uvádí brom, jod, N-chlorsukcinimid, N-bromsukcinimid, N-jodsukcinimid, hexachlorethan, 1,2-dibromethan, 1,2-dibrom-1,1,2,2-tetrachlorethan a 1,2-dijodethan. Použité rozpouštědlo se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidlech atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí hexan, pentan, tetrahydrofuran a diethylether.

Stupeň B: Halogenovaná sloučenina 4 může reagovat se sloučeninou heteroarylborité kyseliny nebo arylborité kyseliny nebo arylkovovou sloučeninou (například heteroarylovou sloučeninou cínu nebo arylovou sloučeninou cínu) a palladiovým nebo niklovým komplexem při teplotě mezi 0 °C a 250 °C, za získání aryl- nebo heteroaryl-substituovaného derivátu 5. Použité rozpouštědlo se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidlech atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí benzen, toluen, xylén, anisol, N,N-dimethylformamid, 1,2-dimethoxyethan, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, n-butanol, ethanol, methanol, 1-methyl-2-pyrrolidinon, voda nebo jejich směsi. Použitá báze se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není zvlášť omezena, pokud neinhibuje reakci. Jako výhodné báze se uvádějí uhličitán draselný, uhličitán sodný, hydroxid barnatý, fluorid cesný, fluorid draselný, hydrogenuhličitán sodný, a triethylamin. Jestliže se použije komplex palladia nebo niklu, jeho použití se bude také lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není zvlášť omezeno, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se používají $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$, PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Ni}(\text{dpp})_2\text{Cl}_2$ a podobně.

Stupeň C: Pyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát 5 může reagovat s nitračním činidlem buď v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla za získání 3-nitropyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu 6. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí anhydrid kyseliny octové, kyselina octová, kyselina sírová, anhydrid kyseliny trifluoroctové, kyselina trifluoroctová, acetonitril, 1,2-dimethoxyethan a tetrahydrofuran. Použité nitrační činidlo se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, rozpouštědle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí trihydrát dusičnanu měďnatého, kyselina dusičná, dýmavá kyselina dusičná, dusičnan sodný, BF_4NO_2 , $\text{NH}_4^+\text{NO}_3^-$, a podobně. Reakční teplota bude obvykle od -50 °C do 200 °C.

Alternativně může reagovat pyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát 5 s nitrosačním činidlem za získání 3-nitrosopyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu 6. Tato reakce se může také provést bez rozpouštědla nebo za použití rozpouštědla. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí anhydrid kyseliny octové, kyselina octová, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, anhydrid kyseliny trifluoroctové, kyselina trifluoroctová, acetonitril, 1,2-dimethoxyethan a podobně nebo jejich směsi s vodou nebo ethanolem. Použité nitrosační činidlo se bude lišit v závislosti

na výchozím materiálu, činidle, rozpouštědle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí dusitan sodný, BF_4NO a podobně. Reakční teplota bude obvykle od $-20\text{ }^\circ\text{C}$ do $200\text{ }^\circ\text{C}$.

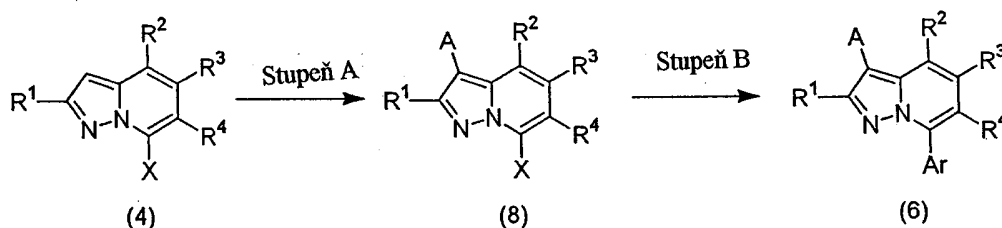
Stupeň D: Nitroderivát nebo nitrosoderivát 6 může reagovat s kovem (práškový) buď v přítomnosti nebo nepřítomnosti kyseliny a buď v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla, za získání 3-aminopyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu 7. Reakční teplota je obvykle od $-10\text{ }^\circ\text{C}$ do $150\text{ }^\circ\text{C}$. Použitá kyselina se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není nijak omezena, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí kyselina octová, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a podobně. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí methanol, ethanol, n-butanol, voda a podobně, buď samotné nebo ve směsi. Jako kov (prášek) se může použít Zn, Fe, SnCl_2 , NiCl_2 nebo podobně.

Alternativně se nitro nebo nitrosoderivát 6 může podrobit hydrogenační reakci pod atmosférou vodíku za získání 3-aminopyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu 7. Hydrogenační tlak bude obvykle od 0,101 do 10,1 MPa a reakční teplota od 0 do $200\text{ }^\circ\text{C}$. Reakce se může provést buď v bez rozpouštědla nebo v rozpouštědle. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí methanol, ethanol, propanol, butanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, ethylacetát, N,N-dimethylformamid a podobně. Reakce se může provést buď v přítomnosti nebo nepřítomnosti kyseliny a za použití kovového katalyzátoru. Použitá kyselina a kovový katalyzátor se budou lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není nijak omezena, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí kyselina octová a kyselina chlorovodíková, jako výhodný katalyzátor se uvádí Pd-C, PtO_2 , Pt-C, Raney-Ni a podobně. Rovněž může být v rozpouštědle, jako je methanol, zahříván formiát amonný, aby se generoval vodík v systému během reakce a získá se 3-amino[1,5-a]pyridinový derivát 7.

Stupeň E: 3-Aminopyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát 7 může reagovat s karbonylovým derivátem (například diethylketonem) nebo aldehydovým derivátem (například propionaldehydem) v přítomnosti redukčního činidla za získání pyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu představovaném obecným vzorcem I nebo I'. Sloučenina I nebo sloučenina I' se může získat

v závislosti na počtu molů karbonylového derivátu. Reakce se může provést v přítomnosti nebo nepřítomnosti kyseliny, v nebo bez rozpouštědla a v přítomnosti nebo nepřítomnosti anorganické soli. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí tetrahydrofuran, diethylether, 1,2-dichlorethan, dichlormethan, chloroform, acetonitril, voda a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla. Použitá kyselina, anorganická sůl a redukční činidlo se budou lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a nejsou nijak omezeny, pokud neinhibují reakci. Výhodně se uvádí jako kyseliny kyselina octová, kyselina sírová a podobně, síran sodný a podobně jako anorganické soli a triacetoxyborohydrid sodný, borohydrid sodný, kyanborohydrid sodný a podobně jako redukční činidla. Reakční teplota bude obvykle od -10 °C do 150 °C.

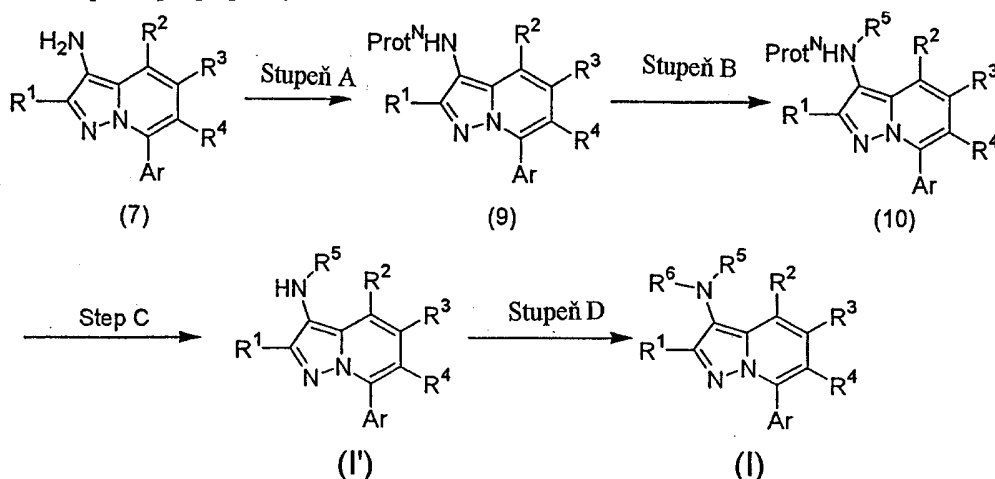
Schéma 3 postupu přípravy



Stupeň A: Pyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát 4 se může podrobit nitrační reakci nebo nitrosací reakci stejným způsobem jako ve stupni C schématu 2 shora za získání sloučeniny 8.

Stupeň B: Halogenovaná sloučenina 8 se může podrobit křížové kopulační reakci stejným způsobem jako ve stupni B schématu 2 shora za získání aryl- nebo heteroarylsubstituovaného derivátu 6.

Schéma 4 postupu přípravy



Stupeň A: 3-Aminopyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát 7 se může podrobit reakci s činidlem chránícím aminoskupinu (například di-terc-butyldikarbonátem) za získání 3-aminopyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu 9 majícího aminoskupinu ve 3-poloze chráněnou s karbamátovou skupinou (například terc-butoxykarbonyl). Reakce se může provést v nebo bez rozpouštědla a v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí tetrahydrofuran, diethylether, 1,4-dioxan, dichlormethan, 1,2-dichlorethan, chloroform, N,N-dimethylformamid a podobně. Pokud se použije báze, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není nijak omezena, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí triethylamin, hydrid sodný, uhličitan draselný, uhličitan sodný, uhličitan cesný, hydrogenuhličitan sodný, 4-(dimethylamino)pyridin, bis(trimethylsilyl)amid a podobně. Reakční teplota bude obvykle od $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Jako výhodné příklady chránících skupin („Prot^N“ v tomto schématu) se uvádí vedle Boc také 9-fluorenylmethoxykarbonyl (Fmoc), 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl (Troc) a podobně, přičemž se použije činidlo a reakce vhodná pro tuto chránící skupinu.

Stupeň B: 3-Aminopyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát 9 může reagovat s alkylačním činidlem (například případně substituovaným alkylhalogenidem) za vzniku pyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu 10. Reakce se může provést v nebo bez rozpouštědla a v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí tetrahydrofuran, diethylether, N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid a podobně. Pokud se použije báze, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není nijak omezena, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí hydrid sodný, hydrid draselný, uhličitan draselný, uhličitan sodný, uhličitan cesný, hydroxid draselný, hydroxid sodný a podobně. Reakční teplota bude obvykle od $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $200\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Stupeň C: Chráněná aminoskupina 3-aminopyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu 10 se může podrobit deprotektční reakci za získání 3-monoalkylaminopyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu I'. Reakce se může provést v přítomnosti nebo nepřítomnosti deprotektčního činidla.

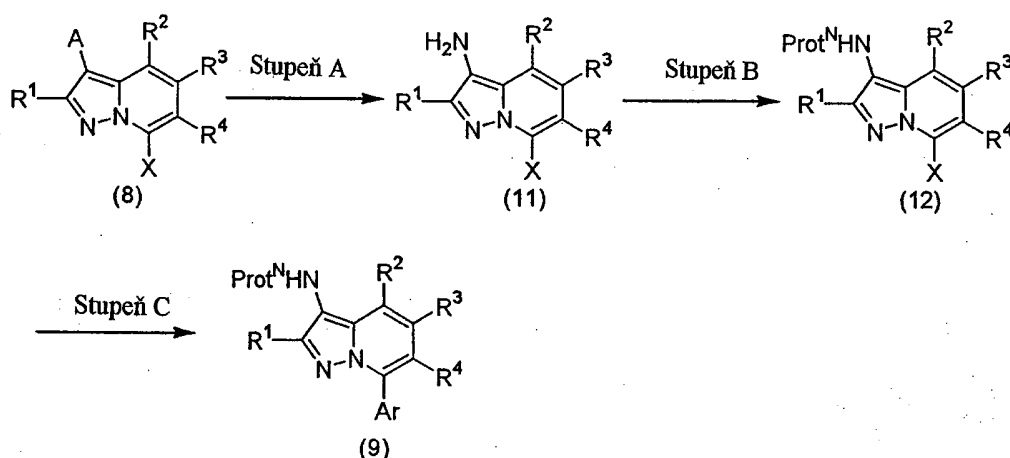
Pokud se použije deprotektční činidlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není nijak omezena, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina trifluoroctová, kyselina methansulfonová, jodtrimethylsilan, chlorid hlinitý, trimethylsilyltriflát a podobně. Pokud se použije jako chránící skupina jiná skupina než Boc (jako Fmoc, Troc nebo podobně), deprotekce se provede za použití činidel a reakce vhodná pro tuto chránící skupinu. Reakce se může provést s nebo bez rozpouštědla a pokud se provede s rozpouštědlem, výhodné rozpouštědlo je ethylacetát, tetrahydrofuran, diethylether, 1,4-dioxan, acetonitril, dichlormethan, chloroform, nitromethan, fenol, anisol, thiofenol nebo podobně. Použité rozpouštědlo bude záviset na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak zvlášť omezeno, pokud neinhibuje reakci a rozpouští výchozí materiál do určité míry. Reakční teplota bude obvykle od $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $200\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Stupeň D: Pyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát I' může reagovat s karbonylovým derivátem (například diethylketonem), aldehydovým derivátem (například propionaldehydem) nebo sloučeninou ekvivalentní karbonylové sloučenině (například ((1-ethoxycyklopropyl)oxy)-trimethylsilanem) v přítomnosti redukčního činidla za získání pyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu I. Reakční teplota je obvykle od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se může provést v přítomnosti nebo nepřítomnosti kyseliny, s nebo bez rozpouštědla a v přítomnosti nebo nepřítomnosti anorganické soli. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí tetrahydrofuran, diethylether, 1,2-dichlorethan, dichlormethan, chloroform, acetonitril, ethanol, methanol, voda a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla. Použitá kyselina, anorganická sůl a redukční činidlo se budou lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a nejsou nijak omezeny, pokud neinhibují reakci. Výhodně se uvádí jako kyseliny kyselina octová, kyselina sírová a podobně, síran sodný a podobně jako anorganické soli triacetoxyborohydrid sodný, borohydrid sodný, kyanborohydrid sodný a podobně jako redukční činidla.

Alternativně může pyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát I' reagovat s acylačním činidlem, buď v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze a v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla za získání pyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu I. Reakční teplota bude obvykle od $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí tetrahydrofuran, diethylether, 1,2-dichlorethan,

dichlormethan, chloroform, acetonitril, ethanol, methanol, voda a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla. Pokud se použije báze, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není nijak omezena, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí triethylamin, N,N-diizopropylethylamin, 4-(dimethylamino)pyridin, uhličitan sodný, uhličitan draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný a podobně.

Schéma 5 postupu přípravy

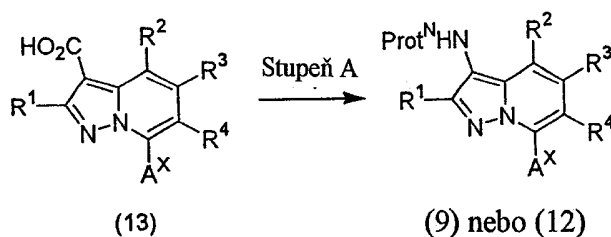


Stupeň A: Nitroderivát nebo nitrosoderivát 8 může reagovat s kovem (prášek) za získání 3-aminopyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu 11. Reakční teplota bude obvykle od $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $150\text{ }^{\circ}\text{C}$. Reakce se může provést buď v přítomnosti nebo nepřítomnosti kyseliny a s nebo bez rozpouštědla. Pokud se použije kyselina, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není nijak omezena, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí kyselina octová, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a podobně. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí methanol, ethanol, n-butanol, tetrahydrofuran, voda a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla. Jako kov (prášek) se může použít zinek, železo, SnCl_2 , NiCl_2 nebo podobně.

Stupeň B: 3-Aminopyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát 11 se může podrobit reakci stejným způsobem jako ve stupni A schématu 4 shora a po chránění aminoskupiny se získá sloučenina 12.

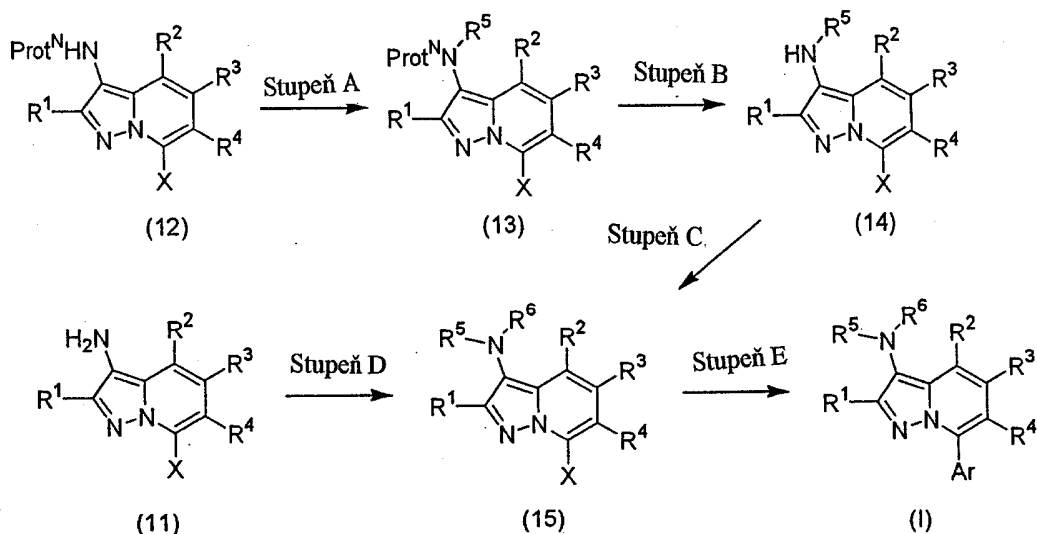
Stupeň C: Halogenovaná sloučenina 12 se může podrobit křížové kopulační reakci za použití palladiového katalyzátoru stejným způsobem jako ve stupni B schématu 2 shora s získá se sloučenina 9.

Schéma 6 postupu přípravy



Stupeň A: Derivát karboxylové kyseliny 13 a azidační činidlo (například difenylfosforylazid (DPPA)) mohou reagovat v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla a v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze při teplotě od -70°C do 250°C za vzniku derivátu azidu kyseliny a tento derivát azidu kyseliny se zahřívá na 0 až 250°C k přesmyku, jako je Curtiusův přesmyk, za získání izokyanátu v systému a poté následuje reakce s terc-butanolem nebo podobně za získání 3-aminopyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu (9 nebo 12) chráněného s karbamátovou skupinou, jako je terc-butoxykarbonylová skupina (Boc). Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí benzen, toluen, xylén, difenylether, terc-butanol, tetrahydrofuran, dioxan, acetonitril, N,N-dimethylformamid a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla. Pokud se použije báze, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není nijak omezena, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí triethylamin, diizopropylethylamin, 4-(dimethylamino)pyridin, pyridin a podobně. Při alternativním způsobu přípravy derivátu azidu kyseliny se může derivát karboxylové kyseliny 9 konvertovat na chlorid kyseliny nebo na směsný anhydrid a dále podrobit azidační reakci (například azidem sodným, trimethylsilylazidem, atd.), za získání derivátu azidu kyseliny. Cílová sloučenina (9 nebo 12) se také může získat Hofmannovým přesmykem nebo Schmidtovým přesmykem.

Schéma 7 postupu přípravy



Stupeň A: Sloučenina 12 se může alkylovat stejným způsobem jako ve stupni B schématu 4 za získání sloučeniny 13.

Stupeň B: U sloučeniny 13 může být odstraněna chránící skupina za použití stejného způsobu jako ve stupni C schématu 4 a získá se sloučenina 14.

Stupeň C: Sloučenina 14 se může alkylovat nebo acylovat stejným způsobem jako ve stupni D schématu 4 za získání sloučeniny 15.

Stupeň D: Sloučenina 11 se může alkylovat stejným způsobem jako ve stupni E schématu 2 za získání sloučeniny 15.

Stupeň E: Sloučenina 15 se může křížové kopulovat za použití komplexu palladia nebo podobně stejným způsobem jako ve stupni B schématu 2 za získání sloučeniny I.

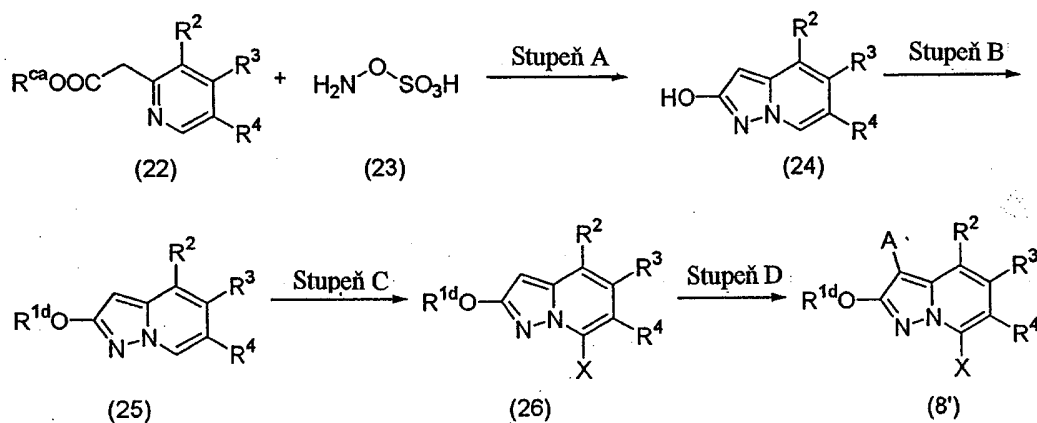
Stupeň D: Halogenovaná sloučenina 12' se může získat ze sloučeniny 21 s chráněnou aminoskupinou v poloze 3 zavedením halogenu do 7 polohy podle stupně A schématu 2.

Stupeň A: Sloučenina I⁸ se může oxidovat za použití oxidačního činidla, jako je m-chlorperbenzoová kyselina nebo podobně, buď v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla, za získání sulfoxidu I⁹. Reakční teplota bude normálně od -70 °C do 150 °C. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí

aceton, kyselina octová, kyselina trifluoroctová, dichlormethan, chloroform, benzen, nitromethan, methanol, ethanol, voda a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla. Jako oxidační činidla se uvádí m-chlorperbenzoová kyselina, trifluorperoctová kyselina, bis(trimethylsilyl)peroxykyselina, jodistan sodný, oxid dusičitý, směs kyseliny dusičné a kyseliny sírové, kyselina chromová a podobně.

Stupeň B: Sulfoxid I^{s1} se může oxidovat za použití oxidačního činidla, jako je kyselina m-chlorperbenzoová nebo podobně, buď v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla, za získání sulfonu I^{s2}. Reakční teplota bude normálně od -70 °C do 150 °C. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí aceton, kyselina octová, kyselina trifluoroctová, dichlormethan, chloroform, benzen, nitromethan, methanol, ethanol, voda a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla. Jako oxidační činidla se uvádí m-chlorperbenzoová kyselina, kyselina chromová, oxid osmičelý, manganistan draselný a podobně.

Schéma 10 postupu přípravy



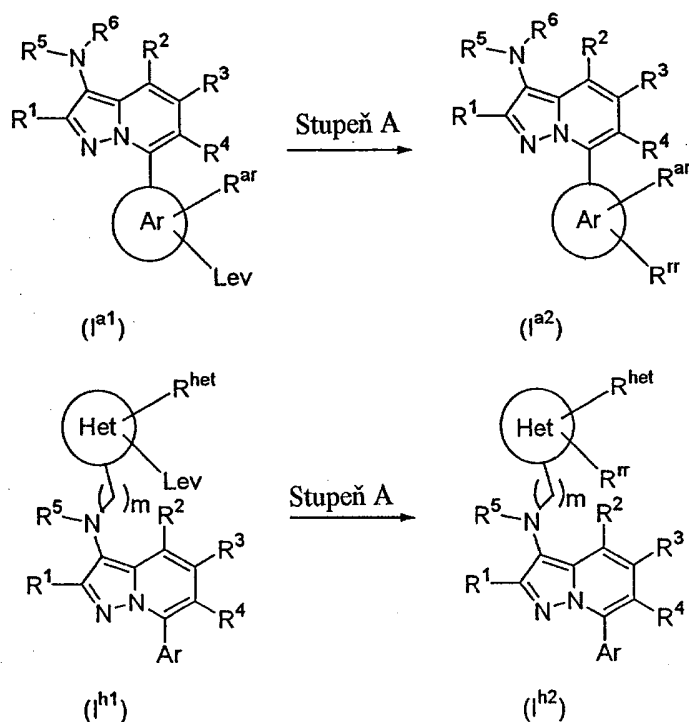
Stupeň A: Ester 2-pyridyloctové kyseliny 22 a hydroxylamin-O-sulfonová kyselina 23 mohou reagovat v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze a v rozpouštědle za získání 2-hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu 24. Reakční teplota bude obvykle od 0 °C do 100 °C. Použité rozpouštědlo se bude lišit v závislosti na výchozích materiálech, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí aceton, kyselina octová, methanol, ethanol, voda a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla.

Stupeň B: 2-Hydroxypyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát 24 může reagovat s alkylačním činidlem buď v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla a v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze, za získání sloučeniny 25. Reakční teplota bude obvykle od 0 °C do 100 °C. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí aceton, methanol, voda, a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla. Jako alkylační činidla se uvádí kyselina dimethylsírová, alkylhalogenidy, diazomethan, trimethylsilyldiazomethan nebo podobně. Pokud se použije báze, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není nijak omezena, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, hydrogenuhličitan sodný, triethylamin a podobně.

Stupeň C: Sloučenina 25 se může použít k získání sloučeniny 26 stejným způsobem jako ve stupni A schématu 2.

Stupeň D: Sloučenina 26 se může použít k získání sloučeniny 8' stejným způsobem jako ve stupni C schématu 2.

Schéma 11 postupu přípravy

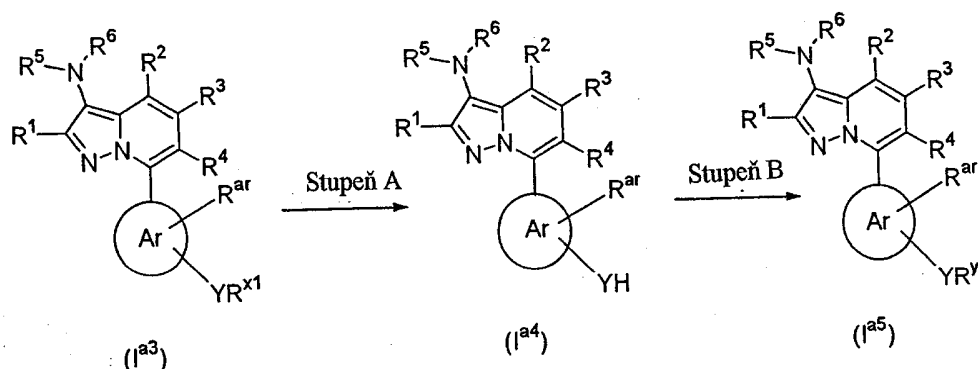


Stupeň A: V tomto stupni se konvertuje odštěpující se skupina Lev substituující 7-polohu nebo N-atom ve 3-poloze pyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu představovaného obecným vzorcem I^{a1} nebo obecného vzorce I^{h1} na žádaný substituent R^{ar} nebo R^r . Mohou se požit následující reakce.

[1] Pyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát představovaný obecným vzorcem I^{a1} nebo I^{h1} se může zahřívat a reagovat se sloučeninou kyanidu kovu, jako je kyanid měďný, kyanid zinečnatý s rozpouštědlem nebo bez rozpouštědla a v přítomnosti nebo nepřítomnosti katalyzátoru za získání pyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu představovaného obecným vzorcem I^{a2} nebo I^{h2} . Reakční teplota bude obvykle od 40 °C do 250 °C. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí N,N-dimethylformamid, 1-methyl-2-pyrrolidinon, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, pyridin, chinolin a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla. Pokud se použije katalyzátor, bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není nijak omezen, pokud neinhibuje reakci, výhodně se uvádějí crownethery, jako 18-crown-6.

[2] Pyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát představovaný obecným vzorcem I^{a1} nebo obecným vzorcem I^{h1} může reagovat s organickým derivátem kyseliny borité, organickým derivátem cínu nebo kyanidem kovu, jako je kyanid měďný, kyanid zinečnatý nebo kyanid draselný v přítomnosti komplexu palladia nebo niklu, v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla a v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze, za získání pyrazolo[1,5-a]pyridinového derivátu představovaném obecným vzorcem I^{a2} nebo obecným vzorcem I^{h2} . Reakční teplota bude obvykle od 0 °C do 150 °C. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí N,N-dimethylformamid, 1-methyl-2-pyrrolidinon, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxyethan, benzen, toluen, xylen, ethanol, voda a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla. Jako příklady komplexu palladia nebo niklu se uvádějí $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)_2/PPh_3$, $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2$, $PdCl_2(dppf)$, $Ni(dpp)_2Cl_2$ a podobně. Pokud se použije báze bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není zvlášť omezena, pokud neinhibuje reakci. Jako výhodné báze se uvádějí uhličitán draselný, uhličitán sodný, fluorid cesný, fluorid draselný, hydrogenuhličitán sodný, hydroxid barnatý, triethylamin a podobně.

Schéma 12 postupu přípravy



Stupeň A: Stupeň zahrnuje odstranění skupiny R^{x1} ze sloučeniny představované obecným vzorcem I^{a3} , majícím YR^{x1} , kde R^{x1} je pokládána za chránící skupinu, za podmínek pro odstranění této chránící skupiny. Například, jestliže je YR^{x1} C_{1-6} alkoxy skupina, tato skupina může reagovat s činidlem pro odstranění chránící skupiny, jako je bromid boritý, buď v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla, za získání sloučeniny obecného vzorce I^{a4} . Reakce se může provést v přítomnosti nebo nepřítomnosti činidla pro odstranění chránící skupiny. Pokud se toto činidlo pro odstranění chránící skupiny použije, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle atd. Výhodně se uvádí bromid boritý, jodtrimethylsilan, diethyletherát fluoridu boritého, kyselina chlorovodíková a podobně. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí chloroform, dichlormethan, acetonitril, ethylacetát, methanol, ethanol, voda a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla.

Tento stupeň také zahrnuje odstranění skupiny R^{x1} , považované za chránící skupinu, když Y je NR^{y} nebo $\text{S}(\text{O})_{\text{n}}$.

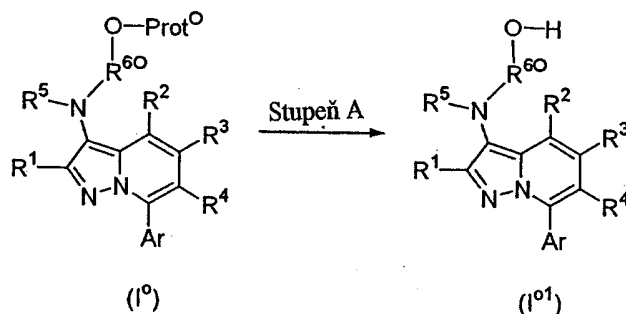
Stupeň B: Například sloučenina představovaná obecným vzorcem I^{a4} mající fenolovou hydroxylovou skupinu může reagovat s alkylačním činidlem (například substituovaným alkylhalogenidem) buď v přítomnosti nebo v nepřítomnosti báze a v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla, za získání sloučeniny obecného vzorce I^{a5} mající zavedenou skupinu R^{y} . Reakce se provede buď v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla a v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze. Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí tetrahydrofuran, diethylether, N,N-dimethylformamid,

dimethylsulfoxid, aceton, ethanol, methanol, voda a podobně. Pokud se použije báze, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není nijak omezena, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí hydrid sodný, hydrid draselný, uhličitan draselný, uhličitan sodný, uhličitan cesný, hydroxid draselný, hydroxid sodný a podobně. Reakční teplota bude obvykle $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $200\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Při alternativní metodě se může použít případně substituovaný derivát alkoholu, který reaguje Mitsunobuovou reakcí v přítomnosti diazosloučeniny, jako je diethylazodikarboxylát a organické sloučeniny fosforu, jako je triethylfosfin, v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla, při teplotě od $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ za získání sloučeniny představované obecným vzorcem I^{a5} , mající zavedenou skupinu R^{y} . Pokud se použije rozpouštědlo, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí tetrahydrofuran, diethylether a podobně.

Tento stupeň také může zahrnovat zavedení substituentů vhodnými reakcemi pro zavedení substituentů, kdež Y je NR^{y} nebo $\text{S}(\text{O})_{\text{n}}$.

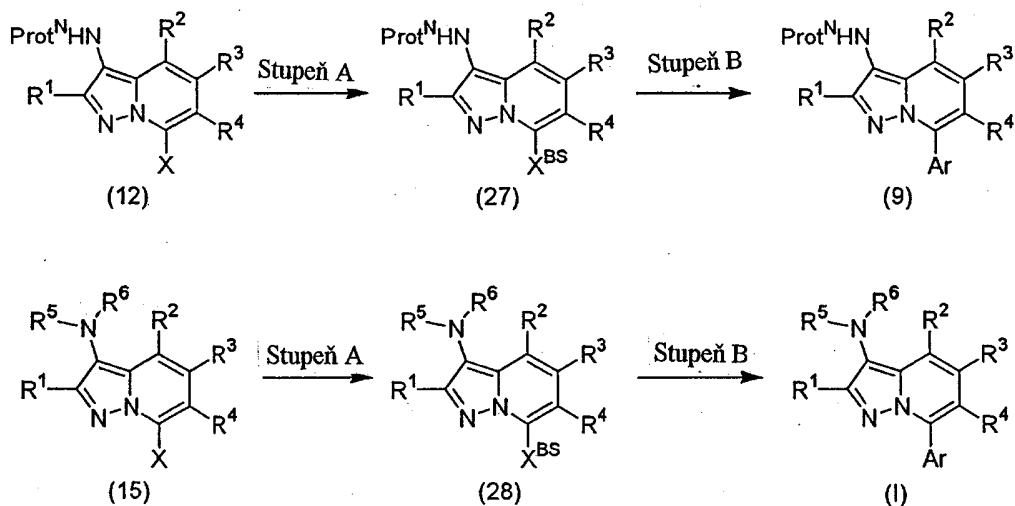
Schéma 13 postupu přípravy



Stupeň A: Sloučenina I^0 mající hydroxylovou skupinu chráněnou benzoátovou skupinou nebo podobně, na substituentu R^{60} na atomu dusíku v poloze 3 se může podrobit reakci k odstranění chránící skupiny za získání sloučeniny I^{01} mající hydroxylovou skupinu na substituentu R^{60} na atomu dusíku ve 3-poloze. Reakce se může provést buď v přítomnosti nebo nepřítomnosti činidla odstraňujícího chránící skupinu. Pokud se toto činidlo použije, bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci. Výhodně se uvádí hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan draselný, uhličitan sodný a podobně. Reakce se také může provést v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla. Pokud se použije rozpouštědlo, není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí

methanol, ethanol, n-butanol, voda a podobně. Reakční teplota bude obvykle od 0 °C do 200 °C. Pokud se použije jako chránící skupina jiná skupina než benzoátová skupina (například methoxymethyl, benzyl, acetyl a podobně), odstranění chránící skupiny se provede za použití činidla vhodného pro tuto skupinu.

Schéma 14 postupu přípravy



Stupeň A: Sloučenina 12 nebo 15 může reagovat s derivátem esteru kyseliny borité, jako je triethoxyboran nebo s halogenovanou sloučeninou cínu, jako je trimethyltinchlorid, buď s rozpouštědlem nebo bez rozpouštědla, načež se použitím organické sloučeniny lithia, jako je n-butyllithium převede atom halogenu na anion, za získání organického derivátu kyseliny borité nebo organického derivátu cínu, představovaných obecným vzorcem 27 nebo 28.

Reakční teplota bude obvykle od -100 °C do teploty místnosti. Použité rozpouštědlo se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhubuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí tetrahydrofuran, diethylether, n-hexan, n-pentan a jejich směsi. Použitá organická sloučenina lithia se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu nebo rozpouštědle. Výhodně se uvádí n-butyllithium, sek-butyllithium, terc-butyllithium a podobně. Použitý ester kyseliny borité se bude také lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle a podobně. Výhodně se uvádí trimethoxyboran, triethoxyboran, triizopropoxyboran a podobně. Organická sloučenina cínu se bude podobně lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. Výhodně se uvádí trimethyltinchlorid, tributyltinchlorid, tributyltinbromid a podobně. Místo použití organického lithného činidla se může organický derivát kyseliny borité nebo organický derivát sloučeniny cínu představované obecným vzorcem 27 nebo 28 získat reakcí Grignardova činidla, které se

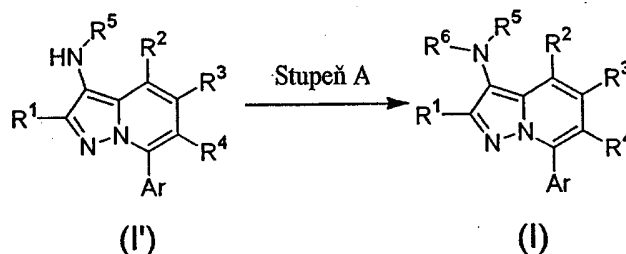
konvertuje z halogenidu za použití kovového hořčíku a esteru kyseliny borité, diboranové sloučeniny nebo halogenovaného organického činidla cínu buď v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla.

Alternativní metoda spočívá v tom, že se sloučenina 12 nebo 15 může podrobit kopulační reakci s diboranem, jako je bis(pinakolato)diboran nebo organická sloučenina cínu, jako je hexamethylditin IV, v přítomnosti Pd katalyzátoru, jako je tetrakis(trifenyfosfin)-palladium(0) komplex, v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze a v nebo bez rozpouštědla, za získání organického derivátu kyseliny borité nebo organického derivátu cínu, představované obecným vzorcem 27 nebo 28. Reakční teplota bude obvykle od 0 °C do 200 °C.

Rozpouštědlo, pokud se použije se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se používá dioxan, toluen, 1,2-dimethoxyethan a jejich směsi.

Stupeň B: Sloučenina 27 nebo 28 se může podrobit kopulační reakci stejným způsobem, jako ve stupni B schématu 2 shora, za získání sloučeniny 9 nebo I.

Schéma 15 postupu přípravy



Stupeň A: Pyrazolo[1,5-a]pyridinový derivát I' může reagovat s arylhalogenidem (například brombenzenem) nebo heteroarylhalogenidem (například 2-brompyridinem) v přítomnosti nebo nepřítomnosti organické sloučeniny fosforu, jako je tri-terc-butylfosfin a v přítomnosti Pd katalyzátoru, jako je Pd₂(dba)₃, kde R⁶ je arylová nebo heteroarylová skupina. Reakční teplota bude normálně od 0 °C do 250 °C. Reakce se může provést v přítomnosti nebo nepřítomnosti báze v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla. Rozpouštědlo, pokud se použije se bude lišit v závislosti na výchozím materiálu, činidle, atd. a není nijak omezeno, pokud neinhibuje reakci a pokud rozpouští výchozí materiál do určité míry. Výhodně se uvádí toluen, xylen, mesitylen, tetrahydrofuran, diethylether, 1,2-dimethoxyethan, 1,4-dioxan, voda a podobně, které se mohou použít samotné nebo jako směsná rozpouštědla. Pokud se použije

báze bude se lišit v závislosti na výchozím materiálu, rozpouštědle, atd. a není zvlášť omezena, pokud neinhibuje reakci. Jako výhodné báze se uvádějí terc-butoxid sodný, terc-butoxid draselný, uhličitán sodný, uhličitán draselný, uhličitán barnatý, uhličitán cesný a podobně. Jako organické sloučeniny fosforu, které se mohou použít se uvádějí tri-terc-butylfosfin, 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl, di-terc-butyl-o-bifenylfosfin a podobně. Jako Pd katalyzátory se mohou použít dichlorbis(tri-o-tolylfosfin)palladiový komplex, tetrakis(trifenylfosfin)palladiový komplex, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ a podobně.

Reprezentativní schémata pro přípravu sloučenin obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu jsou popsána shora, ale výchozí sloučeniny a činidla požívaná pro přípravu sloučenin podle vynálezu mohou také tvořit soli nebo hydráty, které se budou lišit v závislosti na výchozích materiálech a použitým rozpouštědly, ale tyto nejsou nijak zvlášť omezeny, pokud neinhibují reakci. Použitá rozpouštědla se také liší v závislosti na výchozích materiálech a činidlech a nejsou nijak zvlášť omezeny, pokud neinhibují reakci a rozpouštějí výchozí materiály v určité šíři. Pokud se sloučenina podle předkládaného vynálezu získá jako volná sloučenina, může se použít obvyklá metoda na její konverzi na sloučeninu obecného vzorce I. Různé izomery (například geometrické izomery a optické izomery, rotační izomery, stereoizomery a tautomery, založené na asymetrických atomech uhlíku) sloučeniny obecného vzorce I se mohou čistit a izolovat za použití obvyklých separačních způsobů, jako je rekrytalizace, metody diastereomerních solí, enzymatické separační metody a chromatografické metody (například chromatografie na tenké vrstvě, sloupcová chromatografie, plynová chromatografie, atd.).

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu představované obecným vzorcem I a jejich soli vykazují vynikající antagonismus vůči receptorům CRF a zejména receptoru CRF1 a rovněž nízkou toxicitu a vysokou bezpečnost a jsou proto užitečné jako léčiva. Sloučeniny podle vynálezu a jejich soli se mohou použít jako antagonisty receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF) a antagonisty receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF)-1 nebo antagonisty receptoru uvolňujícího kortikotropin (CRF)-2.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu a jejich soli se mohou použít k získání farmaceutických prostředků (formulací) jako (i) terapeutická nebo profylaktická činidla pro nemoci spojené s faktorem uvolňujícím kortikotropin (CRF), (ii) terapeutická nebo profylaktická činidla pro depresi, depresivní syndrom, mánie, úzkost, generalizovanou úzkostnou poruchu, panickou poruchu, fobii, obsesivně kompulsivní poruchu, posttraumatickou stresovou poruchu, Tourettův syndrom, autismus, afektivní poruchu, dystymii, bipolární porucha, cyklotymní osobnost nebo schizofrenii, iii) terapeutická nebo profylaktická činidla

pro depresivní symptomy jako je velká deprese, jednoepizodová deprese, rekurentní deprese, deprese vzniklá u zneužívaných dětí nebo poporodní deprese,

iv) terapeutická nebo profylaktická činidla pro peptický vřed, syndrom dráždivého tračníku, vředovou colitis, Crohnovu nemoc, diarrehu, konstipaci, pooperační ileus, se stresem spojené gastrointestinální potíže a zvracení z nervozity, v) terapeutická nebo profylaktická činidla pro Alzheimerovu nemoc, senilní demenci alzheimerova typu, neurodegenerativní onemocnění multiinfarktovou demenci, senilní demenci, anorexia nervosa, zvýšenou chuť k jídlu, obesitu, diabetes, závislost na alkoholu, pharmacophilii, symptomy při odvykání na léčiva, alkoholové abstinenní příznaky, poruchy spánku, insomnii, migrénu, stresem způsobené bolesti hlavy, svalovými stahy vyvolanou bolest hlavy, ischemické neurální poškození, excitotoxické neurální poškození, mrtvici, progresivní supranukleární obrnu, amyotrofickou laterální sklerózu, roztroušenou sklerózu, křeče svalů, chronický únavový syndrom, psychosociální dwarfismus, epilepsii, úrazy hlavy, úrazy míchy, cheiropasmus, spasmický tortikolis, cervikobrachiální syndrom, primární glaukom, Menierův syndrom, autonomickou poruchu rovnováhy, alopecii, neurózu, hypertenzi, kardiovaskulární poruchy, tachykardii, městnavé srdeční selhání, hyperventilační syndrom, astma bronchiale, apneusis, syndrom náhlé smrti novorozence, zánět, bolest, alergii, impotenci, menopauzální potíže, problémy s oplodněním, neplodnost, rakovinu, HIV infekci související s imunitní dysfunkcí, imunitní dysfunkce související se stresem, hemoragický stres, Cushingův syndrom, poruchy štítné žlázy, encefalomyelitis, akromegalii, inkontinenci a osteoporózu.

Léčba nebo prevence nemoci spojené s receptory faktoru uvolňující kortikotropin (CRF) je také možná jedním nebo násobným podáním terapeuticky účinné dávky sloučeniny podle vynálezu nebo její soli pacientovi s nemocí spojenou s receptory CRF.

Sloučeniny představované obecným vzorcem I podle předkládaného vynálezu a jejich soli nebo hydráty se mohou použít přímo nebo ve směsi s obecně známými farmaceuticky přijatelnými nosiči a mohou být formulovány známými způsoby. Jako výhodné dávkové formy se zde uvádějí tablety, prášky, jemné částice, granule, povlečené tablety, kapsle, sirupy, pastilky, inhalační prostředky, čípky, injekce, masti, oční masti, oční kapky, nosní kapky, ušní kapky, kašičky, omyvadla a podobně. Pro formulace podle vynálezu se mohou použít jakékoliv obvyklé excipienty, pojiva, dezintegrační činidla, lubrikanty, barviva, korekční povlaky, a je-li to nezbytné, stabilizátory, emulgátory, činidla usnadňující absorpci, povrchově aktivní činidla, upravovače pH, konzervační činidla, antioxidační činidla nebo podobně, v kombinaci s různými složkami, které jsou obvykle používány jako výchozí materiály pro farmaceutické formulace.

Jako takové složky se zde mohou uvést živočišné nebo rostlinné oleje, jako je sojový olej, hovězí lůj a syntetické glyceridy; uhlovodíky, jako kapalný parafin, skvalan a pevný parafin, esterové oleje, jako oktyldodecylmyristát a izopropylmyristát; vyšší alkoholy, jako cetostearylalkohol a behenylalkohol; silikonové pryskyřice; silikonové oleje; povrchově aktivní látky, jako estery polyoxyethylenových mastných kyselin, estery polyoxyethylen-sorbitanu a mastných kyselin, polyoxyethylenový hydrogenovaný ricinový olej a blokový kolpolymer polyoxyethylen-polyoxypropylenu; ve vodě rozpustné polymery, jako hydroxyethylcelulóza, polyakrylová kyselina, karboxyvinylový polymer, polyethylenglykol, polyvinylpyrrolidon a methylcelulóza; nižší alkoholy, jako ethanol a izopropanol; vícemocné alkoholy, jako glycerin, propylenglykol, dipropylenglykol a sorbitol; cukry, jako glukóza a sacharóza; anorganické prášky, jako anhydrid kyseliny křemičité a křemičitan hlinitý; čištěná voda a podobně. Příklady excipientů, které se mohou použít zahrnují laktózu, kukuřičný škrob, měkký bílý cukr, glukózu, manitol, sorbit, krystalickou celulózu a oxid křemičitý; příklady pojiv, které se mohou použít, zahrnují polyvinylalkohol, polyvinylether, methylcelulózu, ethylcelulózu, arabskou gumu, tragakant, želatinu, šelak, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu, polyvinylpyrrolidon, blokový polymer polypropylenglykol/polyoxyethylen a meglumin, citrát vápenatý, dextrin, pektin a karboxymethylcelulóza vápenatá; příklady dezintegračních činidel, které se mohou použít zahrnují škrob, agar, želatinový prášek, krystalickou celulózu, uhličitan vápenatý, dextrin, pektin a karboxymethylcelulózu vápenatou; příklady lubrikantů, které se mohou použít zahrnují stearát hořečnatý, mastek, polyethylenglykol, oxid křemičitý a hydrogenované rostlinné oleje; příklady barviv, které se mohou použít zahrnují jakákoliv barviva, která jsou schválená pro použití v léčivech; příklady korigujících povlaků, které se mohou použít zahrnují kakaový prášek, menthol, aromatické prášky, mentolový olej, borneol a práškovou skořici; a příklady antioxidantů, které se mohou použít zahrnují ty antioxidanty, které byly schváleny jako přísady pro léčiva, jako je kyselina askorbová a tokoferol.

Formulace pro orální podávání se mohou připravit kombinací sloučeniny podle předkládaného vynálezu nebo její soli s excipientem, je-li to žádoucí, přidá se pojivo, dezintegrační činidlo, lubrikant, barvivo, činidlo pro korekci povlaku nebo podobně a formováním prášku, jemných částic, granulí, tablet, povlečených tablet, kapslí, atd. známými způsoby.

Tablety nebo granule mohou být ovšem také, pokud to je nezbytné, povlečeny cukrovým povlakem, želatinovým povlakem nebo jiným typem povlaku.

V případě kapalných formulací, jako je sirup, injekce, oční kapky nebo podobně, obvykle se při formulaci může použít, pokud to je nezbytné, činidlo upravující pH,

solubilizér, ionizační činidlo nebo podobně a rovněž solubilizační činidlo, stabilizátor, pufr, suspenzační činidlo, antioxidant, atd. V případě kapalné formulace, může být tato formulace lyofilizována a injekce se může podávat intravenózně, subkutánně a intramuskulárně. Jako výhodné příklady suspenzačních činidel se uvádějí methylcelulóza, polysorbát 80, hydroxyethylcelulóza, arabská guma, tragakantový prášek, karboxymethylcelulóza sodná, polyoxyethylensorbitanmonolaurát a podobně; jako výhodné příklady solubilizačních činidel se mohou uvést polyoxyethylenový hydrogenovaný ricinový olej, polysorbát 80, nikotinamid, polyoxyethylensorbitanmonolaurát a podobně; jako výhodné příklady stabilizačních činidel se mohou uvést siřičitan sodný, metasiřičitan sodný, ether a podobně; a jako výhodné příklady konzervačních činidel se mohou zmínit methylparoxybenzoát, ethylparoxybenzoát, kyselina sorbová, fenol, kresol, chlorkresol a podobně.

Zde neplatí žádné omezení, pokud se týká způsobu přípravy externího činidla, může se použít jakákoliv obecná metoda. Jako základní materiály se mohou použít jakékoliv suroviny obvykle používané v léčivech, kvaziléčivech, kosmetice nebo podobně a jako příklady těchto surovin se mohou uvést živočišné a rostlinné oleje, minerální oleje, esterové oleje, vosky, vyšší alkoholy, mastné kyseliny, silikonové oleje, povrchově aktivní látky, fosfolipidy, alkoholy, vícemocné alkoholy, ve vodě rozpustné polymery, jíly, čištěná voda a podobně, s přídavkem regulátorů pH, antioxidantů, chelatačních činidel, antiseptických činidel a fungicidů, barviv, aromátů a podobně, pokud to je nezbytné. Rovněž, pokud to je nezbytné, mohou být zahrnuty složky indukující diferenciaci nebo ostatní složky, jako jsou cirkulační promotéry, mikrobicidy, antiflogistická činidla, buněčné aktivátory, vitaminy, aminokyseliny, zvlhčovadla, keratolytická činidla a podobně.

Léčivé formulace obsahující sloučeniny podle předkládaného vynálezu a jejich soli nebo hydráty jako účinné složky jsou účinné pro léčbu nebo prevenci savců (například lidí, myši, krys, morčat, králíků, psů, koní, opic, atd.) a zejména pro léčbu nebo prevenci nemocí u lidí.

Ačkoliv se dávka léčiva podle předkládaného vynálezu bude lišit v závislosti na vážnosti symptomů u pacienta, věku, pohlaví, tělesné hmotnosti, dávkové formě, typu soli, citlivosti na léčivo a specifický typ nemoci, atd., obvyklá dávka u dospělého člověka bude v rozsahu od okolo 30 µg do 10 g, výhodně od 100 µg do 500 mg, výhodněji od 100 µg do 100 mg denně v případě orálního podání nebo okolo 1 až 3000 µg/kg a výhodně okolo 3-1000 µg/kg v případě injekce, přičemž dávka se podá najednou nebo je rozdělena do několika dávek během dne.

Příklady provedení vynálezu

Následující produkční příklady, příklady a testovací příklady slouží pouze pro účely ilustrace předkládaného vynálezu a v žádném případě neomezují sloučeniny podle vynálezu. Pro odborníka je zřejmé, že mohou být připojeny různé modifikace mimo tyto příklady, které spadají do rozsahu nároků předkládaného vynálezu, s cílem maximalizovat účinky předkládaného vynálezu a takové modifikace spadají rovněž do rozsahu předkládaného vynálezu.

Produkční příklad 1

2-(1-(Butynyl)pyridin

Po rozpuštění 2-brompyridinu (50 g) v diethylaminu (500 ml) a přidání dichlorbis-(trifenyfosfin)palladia (II) (2,2 g) a jodidu měďného (0,3 g) se směs míchá při teplotě místnosti 4 hodiny, přičemž se přivádí plynný 1-butyn (100 g). Po probublání dusíku se provede extrakce ethylacetátem. Nerozpustná část se odfiltruje přes celit a organická vrstva se promyje vodou a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtrací se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (35 g) se získá z n-hexanu:ethylacetátu (5:1) ve formě hnědého oleje.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,45 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,16-7,20 (m, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,59-7,63 (m, 1H), 8,53-8,54 (m, 1H).

Produkční příklad 2

2-Ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin

Po rozpuštění 2-(1-butynyl)pyridinu (12,8 g) v dichlormethanu (60 ml) se přidá po kapkách a za chlazení ledem O-mesitylsulfonylhydroxylamin (referenční dokument: Synthesis, 1997, 1) (20 g) v dichlormethanu (132 ml) a směs se míchá 30 minut za chlazení ledem. K reakční směsi se přidá diethylether (2 l), aby došlo k vysrážení krystalů, které se seberou filtrací a po sušení za sníženého tlaku se získá N-amino-2-(1-butynyl)pyridinium-mesitylsulfonát (12,6 g) jako bezbarvé krystaly.

6,1 g části získaného N-amino-2-(1-butyryl)pyridiniummesitylsulfonátu se rozpustí v tetrahydrofuranu (600 ml), při teplotě místnosti se přidá terc-butoxid draselný (3,55 g) a směs se intenzivně míchá 30 minut. Po přidání ledové vody k reakční směsi se provede extrakce s ethylacetátem. Vodná vrstva se opět extrahuje s ethylacetátem, nerozpustná část se odfiltruje přes celitový filtr a organické vrstvy se spojí a promyjí se solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a získá se sloučenina uvedená v názvu ze směsi n-hexan-butylacetátu (10:1) jako světle žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,86 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,65 (ddd, $J = 1,6, 6,8, 6,8$ Hz, 1H), 7,04 (ddd, $J = 1,2, 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (ddd, $J = 1,2, 1,2, 8,8$ Hz, 1H), 8,37 (ddd, $J = 1,2, 1,2, 6,8$ Hz, 1H).

Produkční příklad 3

7-Brom-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin

Po rozpuštění 2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridinu (80 mg) v tetrahydrofuranu (1 ml) se přidá po kapkách a při teplotě -78°C pod proudem dusíku roztok n-butyllithiumhexanu (1,6 M; 0,58 ml) a směs se míchá 30 minut. K reakční směsi se přidá roztok 1,2-dibrom-1,1,2,2-tetrachlorethanu (196 mg) v tetrahydrofuranu (0,5 ml) a míchání pokračuje po dobu 30 minut. Teplota reakční směsi se zvýší na teplotu místnosti, přidá se voda, následuje extrakce s ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (90 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (20:1) jako světle hnědý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,93 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,2, 8,4$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H).

Produkční příklad 4

7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin

Po rozpuštění 7-brom-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridinu (300 ml) v ethanolu (2 ml) a toluenu (4 ml) se přidá 2,4-dichlorfenylboronová kyselina (508 mg), komplex tetrakis-

(trifenylfosfin)palladia (0) (154 mg) a 2M vodný uhličitan sodný (1,33 ml) a směs se zahřívá a míchá při 80 °C pod proudem dusíku po dobu 3 hodin. K reakční směsi se přidá voda, směs se extrahuje s ethylacetátem a organická vrstva se promyje solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (380 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (100:1) jako světle žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,82 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,64 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Produkční příklad 5

7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-ethyl-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyridin

Po rozpuštění 7-(2,4-dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridinu (280 mg) v acetonitrilu (20 ml) se přidá čtyřikrát v 30 minutových intervalech za míchání a chlazení ledem nitroniumtetrafluorborát (255 mg). Reakční směs se přidá do ledové vody, provede se extrakce ethylacetátem a extrakt se promyje vodou a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (115 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (20:1) jako žluté krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 3,15 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,07 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,60 (t, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,70 (dd, $J = 7,2, 8,8$ Hz, 1H), 8,44 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Produkční příklad 6

7-Brom-2-ethyl-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyridin

Po rozpuštění 7-brom-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridinu (1,1 g) v acetonitrilu (20 ml) se přidá za chlazení ledem tetrafluorborát (1,3 g) a míchání pokračuje 30 minut. Reakční směs se přidá do ledové vody, provede se extrakce ethylacetátem a extrakt se promyje vodou a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za

sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (670 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (10:1) jako žluté krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,42 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 3,27 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 7,39 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 7,6, 8,8$ Hz, 1H), 8,38 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Produkční příklad 7

7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-ethyl-3-nitropirazolo[1,5-a]pyridin

Po rozpuštění 7-brom-2-ethyl-3-nitropirazolo[1,5-a]pyridinu (100 mg) v 1,2-dimethoxyethanu (6 ml) a vodě (1 ml) se přidá 2-chlor-4-methoxyfenylboronová kyselina (138 mg), komplex tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) (86 mg) a oktahydrát hydroxidu barnatého (233 mg) a směs se zahřívá a míchá při teplotě 80°C po dobu 3 hodin pod proudem dusíku.

K reakční směsi se přidá voda a provede se extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a solankou v uvedeném pořadí. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (90 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (30:1) jako žluté krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 3,15 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,96 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,68 (dd, $J = 7,2, 8,8$ Hz, 1H), 8,40 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Produkční příklad 8

2-Ethyl-4-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin

Po přidání dichlorbis(trifenylfosfin)palladia (II) (671 mg) a jodidu měďného (91 mg) k roztoku 2-brom-3-methoxypyridinu (18,0 g) v diethylaminu (250 ml) se reakční směs probublává při teplotě místnosti 1-butyn (15,5 g) a směs se míchá 20 hodin. Po skončení reakce se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. K získanému zbytku se přidá voda, provede se extrakce s ethylacetátem, extrakt se promyje solankou a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se podrobí

sloupcové chromatografii na silikagelu (500 g) a 2-(1-butynyl)-4-methoxypyridin (10,0 g) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (2:1) jako hnědý olej.

K roztoku získaného 2-(1-butynyl)-4-methoxypyridinu (10,0 g) v dichlormethanu (100 ml) se přidá po kapkách roztok O-mesitylensulfonylhydroxylaminu (16,0 g) v dichlormethanu (100 ml) při teplotě 0 °C a směs se míchá 1 hodinu. K reakční směsi se přidá diethylether (250 ml) a vysrážená pevná látka se filtruje odsátím a po vysušení se získá N-amino-2-(1-butynyl)-4-methoxypyridiniummesitylensulfonát jako bílá sůl (20,7 g).

terc-Butoxid draselný (11,1 g) se přidá k roztoku N-amino-2-(1-butynyl)-4-methoxypyridiniummesitylensulfonátu (20,7 g) v tetrahydrofuranu (300 ml) a N,N-dimethylformamidu (15 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Za chlazení ledem se přidá voda a provede se extrakce s ethylacetátem, extrakt se promyje solankou a po sušení nad síranem hořečnatým se oddestiluje rozpouštědlo za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu (200 g) a sloučenina uvedená v názvu (6,44 g) se získá ze směsi n-hexan-ethylacetátu (3:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,84 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,32 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,42 (s, 1H), 6,57 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 0,7, 7,0$ Hz, 1H).

Produkční příklad 9

7-Brom-2-ethyl-4-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin

n-Butyllithium (1,31 ml) se pomalu po kapkách přidá při teplotě -78 °C k roztoku 2-ethyl-4-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridinu (303 mg) v tetrahydrofuranu (15 ml). Směs se míchá při teplotě -78 °C po dobu 1 hodiny, přidá se 1,2-dibromethan (0,18 ml) a míchání pokračuje 1 hodinu. Přidá se nasycený vodný chlorid amonný, provede se extrakce s ethylacetátem, extrakt se promyje solankou a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu (20 g) a sloučenina uvedená v názvu (282 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (5:1) jako bezbarvý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,35 (t, $J = 7,7$ Hz, 3H), 2,91 (q, $J = 7,7$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 6,85 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Produkční příklad 10

7-Brom-2-ethyl-4-methoxy-3-nitropirazolo[1,5-a]pyridin

Po přidání nitroniumtetrafluorborátu (176 mg) k roztoku 7-brom-2-ethyl-4-methoxy-pirazolo[1,5-a]pyridinu (282 mg) v acetonitrilu (20 ml) při teplotě 0 °C se směs míchá 20 minut. Po skončení reakce se přidá voda a provede se extrakce s ethylacetátem. Extrakt se promyje nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu (20 g) a sloučenina uvedená v názvu (159 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (3:1) jako žluté krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,39 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 3,13 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,19 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H).

Produkční příklad 11

2-Ethyl-4-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-3-nitropirazolo[1,5-a]pyridin

Po přidání 4,6-dimethyl-2-methoxyfenylboronové kyseliny (191 mg), oktahydrátu hydroxidu barnatého (334 mg) a komplexu tetrakis(trifenylfosfin)palladia 0) (123 mg) k roztoku 7-brom-2-ethyl-4-methoxy-3-nitropirazolo[1,5-a]pyridinu (159 mg) ve směsi diethyletheru ethylenglykolu (15 ml) a vody (7,5 ml) se směs zahřívá na 80 °C po dobu 30 minut. Přidá se voda, provede se extrakce s ethylacetátem, extrakt se promyje s nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a solankou a suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu (20 g) a sloučenina uvedená v názvu (185 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (5:1) jako žluté krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,99 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,03 (s, 3H), 6,68 (s, 1H), 6,81 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Produkční příklad 12

terc-Butyl-N-[2-methylthiopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamát

2-Methylthio-3-nitropirazolo[1,5-a]pyridin (referenční dokument: Heterocycles, 1977, 6, 379) (400 mg) se suspenduje v ethanolu (20 ml) a poté se přidá voda (10 ml), kyselina octová (2 ml) a zinkový prášek (800 mg) a směs se zahřívá a míchá při teplotě 80 °C po dobu 30 minut. Reakční směs se filtruje, k filtrátu se přidá voda, provede se extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo koncentruje za sníženého tlaku a získá se 2-methylthiopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin jako surový produkt. Ten se poté rozpustí v dichlormethanu (5 ml), přidá se triethylamin (0,4 ml) a dále di-terc-butyldikarbonát (625 mg) za chlazení ledem a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po přidání vody k reakční směsi se provede extrakce ethylacetátem dvakrát a organická vrstva se promyje vodou a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (230 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (5:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,53 (br s, 9H), 2,60 (s, 3H), 6,00-6,15 (m, 1H), 6,69 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,11 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40-7,50 (m, 1H), 8,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H).

Produkční příklad 13

terc-Butyl-N-[7-jod-2-methylthiopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamát

Po rozpuštění terc-butyl-N-[2-methylthiopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamátu (21,6 g) v tetrahydrofuranu (1 l) se přidá po kapkách při teplotě -78 °C a pod proudem dusíku roztok n-butyllithia v hexanu (1,6 M; 130 ml) a směs se míchá 30 minut. K reakční směsi se přidá roztok 1,2-dijodethanu (24 g) v tetrahydrofuranu (50 ml) a míchání pokračuje 1 hodinu. K reakční směsi se přidá nasycený vodný chlorid amonný a teplota se zvýší na teplotu místnosti, provede se extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje vodou a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (5:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,52 (s, 9H), 2,64 (s, 3H), 6,02-6,10 (m, 1H), 6,81 (dd, $J = 7,2$, 8,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 1,2$, 7,2 Hz, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H).

Produkční příklad 14

7-Brom-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin

Roztok 2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridinu (7,15 g) [CAS č. 59942-88-0] v tetrahydrofuranu (140 ml) se ochladí na -78 °C pod proudem dusíku a poté se přidá po kapkách roztok n-butyllithia v hexanu (1,6 M; 46 ml) a směs se míchá 30 minut. Při teplotě -78 °C se přidá po kapkách roztok 1,2-dibrom-1,1,2,2-tetrachlorethanu (18,9 g) v tetrahydrofuranu (30 ml) a míchání pokračuje po dobu 1 hodiny. Po zvýšení teploty reakční směsi na teplotu místnosti a přidání vody se provede extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení získané organické vrstvy nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (7,1 g) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (50:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4,03 (s, 3H), 6,02 (s, 1H), 6,91-6,97 (m, 2H), 7,31 (dd, $J = 2,4, 7,6$ Hz, 1H).

Produkční příklad 15

2-Methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-3-nitrosopyrazolo[1,5-a]pyridin

Po rozpuštění 7-brom-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridinu (400 mg) v kyselině octové (4 ml) se přidá vodný roztok (2 ml) obsahující dusitan sodný (134 mg) a směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut. Vysrážené krystaly se seberou filtrací a promyjí se vodou. Po rozpuštění získaného surového 7-brom-2-methoxy-3-nitrosopyrazolo[1,5-a]pyridinu bez dalšího čištění v 1,2-dimethoxyethanu (40 ml) a vodě (20 ml) se přidá 4,6-dimethyl-2-methoxyfenylboronová kyselina (475 mg), komplex tetrakis(trifenyfosfin)palladia (0) a oktahydrát hydroxidu barnatého a směs se zahřívá a míchá při teplotě 80 °C po dobu 1 hodiny. K reakční směsi se přidá voda, provede se extrakce s ethylacetátem, organická vrstva se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (5:1) jako hnědý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2,05 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 4,20 (s, 3H), 6,70 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,08 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 7,2, 8,4$ Hz, 1H), 8,30 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H).

Produkční příklad 16

7-Brom-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

Po rozpuštění 7-brom-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridinu (1 g) v kyselině octové (10 ml) se přidá vodný roztok (5 ml) obsahující dusitan sodný (334 mg) a směs se míchá při teplotě místnosti 20 minut. Po přidání ethanolu (60 ml) a vody (30 ml) k reakční směsi se přidá zinkový prášek (1 g) a směs se zahřívá a míchá při 60 °C po dobu 30 minut.

Nerozpuštěný zbytek se odfiltruje, přidá se voda a provede se reakce ethylacetátem. Po promytí organické vrstvy solankou, sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a získá se sloučenina uvedená v názvu (750 mg) ze směsi n-hexan:ethylacetátu (3:1) jako hnědé krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4,13 (s, 3H), 6,78 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,81 (dd, $J = 6,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 1,6, 8,4$ Hz, 1H).

Produkční příklad 17

terc-Butyl-N-(7-brom-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)karbamát

Po rozpuštění 7-brom-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-aminu (810 mg) v dichlormethanu (20 ml) se přidá triethylamin (0,7 ml), dále se přidá za chlazení ledem di-terc-butyldikarbonát a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Po přidání vody k reakční směsi se provede extrakce s ethylacetátem a organická vrstva se promyje solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo koncentruje za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (1,05 g) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (1:1) jako žluté krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,49 (s, 9H), 4,12 (s, 3H), 6,89 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 7,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,30-7,39 (m, 1H).

Produkční příklad 18

3-[(terc-Butoxykarbonyl)amino]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-ylboronová kyselina

Po rozpuštění terc-butyl-N-(7-jod-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-karbamátu (200 mg) v tetrahydrofuranu (2 ml) se směs ochladí na -78°C a po kapkách se přidá n-butyllithium (1,6 M; 0,66 ml). Směs se míchá 1 hodinu při stejné teplotě, přidá se triethoxyboran (109 μl) a teplota se zvýší na teplotu místnosti. K získané reakční směsi se přidá nasycený vodný chlorid amonný a provede se extrakce s ethylacetátem. Získaná organická vrstva se promyje solankou a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se sloučenina uvedená v názvu jako naředlé bílé krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,53 (br s, 9H), 2,59 (s, 3H), 6,05 (br s, 1H), 6,66 (ddd, $J = 1,6, 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,04-7,12 (m, 1H), 7,44 (br s, 2H), 8,27 (ddd, $J = 1,6, 1,6, 7,2$ Hz, 1H).

Příklad 1

terc-Butyl-N-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamát

Po rozpuštění [7-(2,4-dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (60 mg) a triethylaminu (0,041 ml) v dichlormethanu se přidá di-terc-butyldikarbonát (71 mg), za chlazení ledem a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. K reakční směsi se přidá voda, provede se extrakce s ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou a solankou. Po sušení nad síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (59 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (10:1) jako světle žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,68 (s, 9H), 2,79 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,70 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,20 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,44-7,50 (m, 2H), 7,56 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Příklad 2

N-[7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin

7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-ethyl-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyridin (110 mg) se suspenduje v ethanolu (6 ml) a poté se přidá voda (3 ml), kyselina octová (1 ml), zinkový prášek (220 mg) a směs se zahřívá a míchá při teplotě 60 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se filtruje, k filtrátu se přidá voda, provede se extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku a získá se [7-(2,4-dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-ylamin (90 mg) jako surové krystaly. Tyto krystaly se rozpustí v tetrahydrofuranu (1 ml) a po přidání propionaldehydu (0,059 ml) a 3 M vodné kyseliny sírové (0,294 ml) se přidá borohydrid sodný (22,2 mg) v pěti dávkách, přičemž se směs intenzivně míchá za chlazení ledem a míchání pokračuje 30 minut. K reakční směsi se přidá voda, provede se extrakce s diethyletherem a extrakt se promyje nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (59 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (100:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, J = 7,6 Hz, 6H), 1,23 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 1,34 - 1,44 (m, 4H), 2,75 (q, J = 7,6 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 7,2 Hz, 4H), 6,57 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H).

Příklad 3

N-[7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin

7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-ethyl-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyridin (5 mg) se suspenduje v ethanolu (2 ml) a poté se přidá voda (1 ml), kyselina octová (0,5 ml) a zinkový prášek (10 mg) a směs se zahřívá a míchá při teplotě 80 °C po dobu 30 minut. Reakční směs se filtruje, k filtrátu se přidá voda, provede se extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a získá se [7-(2-chlor-

4-methoxyfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin jako surové krystaly. Tyto krystaly se rozpustí v tetrahydrofuranu (1 ml) bez dalšího čištění a po přidání propionaldehydu (0,015 ml) a 3 M vodné kyseliny sírové (0,071 ml) se přidá borohydrid sodný (5,4 mg) v pěti částech, přičemž se směs intenzivně míchá za chlazení ledem a míchání pokračuje 30 minut. K reakční směsi se přidá voda, provede se extrakce s diethyletherem a extrakt se promyje nasyceným hydrogenuhličitanem sodným a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí preparativní TLC [n-hexan:ethylacetátu (5:1), $R_f=0,5$] a získá se sloučenina uvedená v názvu (6 mg) jako světle žlutý olej.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 4H), 2,76 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,56 (dd, $J = 1,6, 6,4$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,8, 8,6$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,4, 8,6$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,6, 8,6$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 4 až 22 se připraví podle produkčních metod příkladů 1, 2 a 3.

Příklad 4

N-[2-Ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin
(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,19 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,74 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 3,68 (s, 3H), 6,49 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 5

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo [1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin
(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,74 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 3,70 (s, 6H), 6,51 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 6

N- [7-(2,4-Dimethoxyfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 4H), 2,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,58-6,62 (m, 3H), 6,98 (dd, $J = 6,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H).

Příklad 7

N-[2-Ethyl-7-(4-methoxy-2-methylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,49 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 2,8, 8,4$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,32 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 8

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Bezbarvé krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,30-0,36 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,72-2,84 (m, 2H), 2,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,48 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 9

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(4-methoxy-2-methylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,38 (m, 4H), 0,78-0,90 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,81 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,49 (dd, $J = 1,4, 6,7$ Hz, 1H), 6,80-6,90 (m, 2H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 9,0$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 390 MH^+

Příklad 10

N-[7-(4-Chlor-2-methoxyfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,37 (m, 4H), 0,76-0,88 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,79 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,98 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,57 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,01 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 2,0, 8,1$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,3$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 410 MH^+

Příklad 11

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]amin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,40 (m, 4H), 0,81-0,94 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,04 (s, 6H), 2,81 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,03 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,45 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 404 MH^+

Příklad 12

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,30-0,36 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,78 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,69 (s, 6H), 6,51 (s, 2H), 6,56 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 13

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Bezbarvé krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02- -0,03 (m, 2H), 0,29-0,35 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,74-2,84 (m, 2H), 2,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,47-6,50 (m, 2H), 6,98 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 14

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2,4,6-trimethoxypheny)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,30-0,36 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,79 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,69 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 6,25 (s, 2H), 6,55 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 15

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxyfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,05 (m, 4H), 0,32-0,38 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,80 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,87 (s,

3H), 6,57-6,63 (m, 3H), 6,97 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,2, 7,6$ Hz, 1H).

Příklad 16

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4-methylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,05 (m, 4H), 0,32-0,38(m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,80 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,75 (s, 3H), 6,59 (dd, $J = 0,8, 6,8$ Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,89 (br d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 17

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4-trifluormethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,01-0,06 (m, 4H), 0,32-0,37 (m, 4H), 0,78-0,80 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,80 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,81 (s, 3H), 6,61 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (br s, 1H), 7,34 (br d $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).

Příklad 18

N-[7-(4-Chlor-2,6-dimethoxyfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,38 (m, 4H), 0,78-0,91 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,79 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 3,70 (s, 6H), 6,54 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,98 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 440 MH^+

Příklad 19

N-[7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,38 (m, 4H), 0,77-0,90 (m, 2H), 1,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,80 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 3,86 (s, 3H), 6,55 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,6, 8,6$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 9,0$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 410 MH^+

Příklad 20

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dichlor-6-methoxyfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Bílé krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,40 (m, 4H), 0,79-0,92 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 2,80 (dq, $J = 2,2, 7,5$ Hz, 2H), 3,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,72 (s, 3H), 6,55 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,94 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 444 MH^+

Příklad 21

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(4-methoxy-2-trifluormethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,03 (m, 4H), 0,30-0,36 (m, 4H), 0,78-0,86 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,70-2,82 (m, 2H), 2,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 3,91 (s, 3H), 6,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H), 7,45-7,51 (m, 2H).

Příklad 22

N-[7-(2-Chlor-6-methoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylamin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,32-0,36 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 1,23 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,76-2,84 (m, 2H), 3,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 3,70 (s, 3H), 6,55 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,76 (br s, 1H), 6,98 (br s, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 23

N [7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-hexyl)amin

Po rozpuštění [7-(2,4-dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (30 mg) v kyselině octové (1 ml) se přidá 3-hexanon (0,024 ml) a síran sodný (139 mg) a směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut. Přidá se triacetoxyborohydrid sodný (41,5 mg) a míchání pokračuje 2 hodiny. K reakční směsi se přidá voda, provede se extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou. Po sušení získané organické vrstvy nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (21 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu 30:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,86-0,93 (m, 3H), 0,97 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,22-1,30 (m, 5H), 1,40-1,54 (m, 4H), 2,72-2,80 (m, 2H), 2,94-3,02 (m, 1H), 6,54-6,60 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,25-7,27 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Příklad 24

N-[7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)amin

Po rozpuštění terc-butyl-N-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-karbamátu (57 mg) v N,N-dimethylformamidu (2 ml) se přidá za chlazení ledem hydrid sodný (60%, 7,3 mg) a poté 2-bromethylmethylether (0,015 ml) a směs se míchá 1 hodinu. K reakční

směsi se přidá voda, provede se extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Získaná organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se a poté se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku a získá se surový produkt. Tento produkt se rozpustí v ethylacetátu (1 ml) bez čištění a přidá se 4 N roztok kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (2 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční směs se neutralizuje 5 N vodným hydroxidem sodným za chlazení na ledu a poté se provede extrakce s ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku a zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (46 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (5:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,25 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,50 (t, $J = 4,8$ Hz, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,50-7,53 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Příklad 25

N-[7-(2,4-Dichlorofenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)-N-propylamin

N-[7-(2,4-Dichlorofenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)amin (14 mg) se rozpustí v tetrahydrofuranu (1 ml) a po přidání propionaldehydu (0,016 ml) a 3 M vodné kyseliny sírové (0,77 ml) se přidá borohydrid sodný (5,8 mg) v pěti částech, přičemž se směs intenzivně míchá na ledu a míchání pokračuje 30 minut. K reakční směsi se přidá voda, provede se extrakce s diethyletherem a extrakt se promyje s nasyceným vodným hydrogenuhlíčanem sodným a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a zbytek se čistí preparativní TLC [n-hexan:ethylacetátu (5:1), $R_f=0,5$] a sloupcovou chromatografií na silikagelu se získá sloučenina uvedená v názvu (9,5 g) jako světle žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 2H), 2,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,08 (dd, $J = 6,4, 7,2$ Hz, 2H), 3,28 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,35 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H),

7,37 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 26 až 39 se připraví podle produkční metody příkladu 25.

Příklad 26

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,01-0,03 (m, 2H), 0,34-0,38 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,37 (br s, 4H), 6,58 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,6, 9,2$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Příklad 27

N-[7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-izobutyl-N-(2-methoxyethyl)-amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,91 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 2,76 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,92 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,37 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Příklad 28

N-[2-Ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-izobutyl-N-(2-methoxyethyl)amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,85-0,95 (m, 6H), 1,16-1,26 (m, 3H), 1,52-1,62 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 2H), 3,20-3,40 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 6,47-6,54 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,42-7,50 (m, 1H).

Příklad 29

N-[2-Ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-izobutyl-N-(2-methoxyethyl)amin (Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 396 MH^+

Příklad 30

N-[2-Ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-fluorpropyl)-N--propylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,38-1,46 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,73 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,22 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,52 (td, $J = 6,0, 47,6$ Hz, 2H), 6,52 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 31

N-[2-Ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 422 MH^+

Příklad 32

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylamin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 392 MH^+

Příklad 33

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)amin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 408 MH^+

Příklad 34

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-fluorpropyl)amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ -0,02-0,02 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,74 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,92 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,30 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,55 (td, $J = 6,0, 47,2$ Hz, 2H), 6,51 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 35

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 434 MH^+

Příklad 36

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ -0,02-0,03 (m, 2H), 0,33-0,40 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,23-2,32 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,76 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,92 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,21-3,28 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,66-3,72 (m, 4H), 3,73-3,86 (m, 2H), 6,52 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (br d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 37

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,55-1,67 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,74 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,04-3,11 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,58-3,84 (m, 7H), 6,51 (s, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 6,98-7,04 (m, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H).

Příklad 38

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,01-0,04 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,03-3,10 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 39

N-Cyklopropyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,01 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,35 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,78-3,84 (m, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,90 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,56 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 40

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

Po rozpuštění N-(7-brom-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-cyklopropylmethyl-N-tetrahydro-3-furanylmethylaminu (150 mg) v 1,2-dimethoxyethanu (20 ml) a vodě (10 ml) se přidá 2,4-dimethoxy-6-methylfenylboronová kyselina (155 mg), komplex tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) (92 mg) a oktahydrát hydroxidu barnatého (250 mg) a směs se zahřívá a míchá při 80 °C po dobu 1 hodiny. K reakční směsi se přidá voda, provede se extrakce ethylacetátem, organická vrstva se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (88 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (6:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,32-0,41 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,76 (dq, $J = 1,8, 7,5$ Hz, 2H), 2,92 (dd, $J = 1,7, 6,8$ Hz, 2H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,20-3,29 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,66-3,88 (m, 3H), 3,68 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,45 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 6,49 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 0,9, 6,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H).

Sloučeniny příkladů 41 až 46 se připraví podle produkční metody příkladu 40.

Příklad 41

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,06 (m, 2H), 0,33-0,42 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,60-1,73 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 1H), 2,04 (s, 6H), 2,24-2,38 (m, 1H), 2,78 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,13 (dd, $J = 8,6, 12,0$ Hz, 1H), 3,27 (dd, $J = 6,6, 12,0$ Hz, 1H), 3,64 (dd, $J = 5,5, 8,6$ Hz, 1H), 3,68-3,90 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,48 (dd, $J = 1,3, 6,6$ Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,05 (dd, $J = 6,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 42

N-[7-(4-Chlor-2-methoxyfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyklopropylmethyl-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Světle hnědý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,34-0,42 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 1H), 2,76 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,08 (dd, $J = 8,6, 12,0$ Hz, 1H), 3,23 (dd, $J = 6,8, 12,0$ Hz, 1H), 3,58-3,86 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,61 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,98-7,04 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 1,9, 8,1$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,3, 8,9$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Příklad 43

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-[2-(fluormethoxy)-4,6-dimethylbenzyl]oxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,08-0,02 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,72-0,85 (m, 1H), 1,17 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,64-2,78 (m, 2H), 2,80-2,94 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,14-3,25 (m, 1H), 3,56-3,86 (m, 4H), 4,87 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 5,03 (d, $J = 11,0$ Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 6,42 (dd, $J = 1,4, 6,9$ Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 44

N-[7-(2-Chlor-6-methoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyklopropylmethyl-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,32-0,42 (m, 2H), 0,78-0,92 (m, 1H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,86-1,98 (m, 1H), 2,22-2,34 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,70-2,82 (m, 2H), 2,91 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 2H), 3,04-3,14 (m, 1H), 3,24 (dd, $J = 6,7, 12,0$ Hz, 1H), 3,59-3,87 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 6,58 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,9$ Hz, 1H), 7,44-7,51 (m, 1H).

Příklad 45

N-Cyklopropylmethyl-N-2-ethyl-7-[2-(fluormethoxy)-4,6-dimethylfenyl]pyrazolo[1,5-a]-
pyridin-3-yl-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,08 (m, 2H), 0,33-0,44 (m, 2H), 0,80-0,94 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,60-1,74 (m, 1H), 1,89-2,01 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,22-2,36 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,72-2,83 (m, 2H), 2,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,58-3,92 (m, 4H), 5,32 (d, $J = 2,6$ Hz, 0,5H), 5,45 (d, $J = 2,7$ Hz, 0,5H), 5,54 (d, $J = 2,7$ Hz, 0,5H), 5,68 (d, $J = 2,7$ Hz, 0,5H), 6,56 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 46

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetra-
hydro-3-furanylmethylamin
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,73 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,94-3,05 (m, 3H), 3,14 (dd, $J = 6,6, 12,0$ Hz, 1H), 3,58 (dd, $J = 5,5, 8,4$ Hz, 1H), 3,62-3,85 (m, 3H), 3,69 (s, 6H), 6,51 (s, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 438 MH^+

Příklad 47

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranilylmethylamin

Po rozpuštění N-cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (255 mg) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá tetrahydro-2H-4-pyrankarbaldehyd (173 mg) [CAS č. 50675-18-8] a triacetoxyborohydrid sodný (241

mg) a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. K reakční směsi se přidá nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný, provede se extrakce ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (5:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,00 (m, 2H), 0,31-0,35 (m, 2H), 0,76-0,88 (m, 1H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,24-1,34 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,74 (dq, $J = 1,6, 7,6$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,31 (dt, $J = 2,0, 11,6$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,51 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 48 až 61 se připraví podle metody příkladu 47.

Příklad 48

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamin

(Bílé krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,05 (m, 2H), 0,34-0,42 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,31 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,56-1,70 (m, 2H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,12 (s, 6H), 2,86 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,10 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,33-3,44 (m, 1H), 3,50 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,04-4,12 (m, 2H), 6,56 (dd, $J = 1,4, 6,7$ Hz, 1H), 6,82 (s, 2H), 7,13 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 434 MH^+

Příklad 49

N-[7-(4-Chlor-2,6-dimethoxyfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyklopropylmethyl--N-tetrahydro-2H-4-pyranylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,30-0,40 (m, 2H), 0,75-0,88 (m, 1H), 1,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,51-1,64 (m, 2H), 1,83-1,92 (m, 2H), 2,83 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,05 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,26-3,38 (m, 1H), 3,44 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 6H), 3,98-4,06 (m,

2H), 6,64 (dd, $J = 1,4, 6,9$ Hz, 1H), 6,76 (s, 2H), 7,08 (dd, $J = 6,9, 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 470 MH^+

Příklad 50

N-[2-Ethyl-7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylin

(Bílé krystaly)

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,85 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,19 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 2,72 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,08 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,11-3,22 (m, 1H), 3,37 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 2H), 6,45 (dd, $J = 1,4, 6,6$ Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 422 MH^+

Příklad 51

N-[7-(4-Chlor-2,6-dimethoxyfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,84 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,23-1,37 (m, 2H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,74-1,84 (m, 2H), 2,73 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,07 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,10-3,21 (m, 1H), 3,36 (dt, $J = 1,8, 12,0$ Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,90-3,99 (m, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,4, 6,9$ Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,01 (dd, $J = 6,9, 8,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 458 MH^+

Příklad 52

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,10- -0,04 (m, 2H), 0,24-0,32 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,70-2,80 (m, 2H), 2,98 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,92-3,99 (m, 2H), 6,51 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,2, 9,2$ Hz, 1H).

Příklad 53

N-[2-Ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-fluorpropyl)-N--tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,19 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,29 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,36 (dt, $J = 1,6, 11,6$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,94-4,00 (m, 2H), 4,51 (td, $J = 5,6, 47,6$ Hz, 2H), 6,54 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 54

[2-Ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)-N--tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,47-1,58 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,68-2,76 (m, 2H), 3,16-3,25 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,27-3,40 (m, 6H), 3,69 (s, 3H), 3,92-3,99 (m, 2H), 6,53 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 55

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,06- -0,01 (m, 2H), 0,26-0,32 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,46-1,62 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,22-3,30 (m, 1H), 3,32-3,40 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 56

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-fluorpropyl)-N--tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,20 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,61-1,74 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,72 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,28 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,36 (dt, $J = 2,0, 12,4$ Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,93-3,99 (m, 2H), 4,50 (td, $J = 6,0, 47,2$ Hz, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,62 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 57

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,47-1,59 (m, 2H), 1,77-1,84 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,72 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,27-3,40 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,61 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 58

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,10- -0,01 (m, 2H), 0,23-0,32 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,22 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,77-1,85 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,68-2,82 (m, 2H), 2,98 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,22-3,31 (m, 1H), 3,38 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,73-4,00 (m, 2H), 6,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 59

N-[7-(2,4-Dimethoxy-6-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-fluorpropyl)-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,48-1,60 (m, 2H), 1,60-1,74 (m, 2H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,72 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,29 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,36 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,93-4,00 (m, 2H), 4,51 (td, $J = 6,0, 47,2$ Hz, 2H), 6,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,48 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 60

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-3-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,32-0,42 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,30 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,30-1,44 (m, 1H), 1,66-1,76 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,06-2,18 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,83 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,18-3,38 (m, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,86-3,96 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 6,61 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 61

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,01-0,03 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,20-1,34 (m, 2H), 1,56-1,62 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,89 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,06 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,32 (dt, $J = 2,0$, 11,6 Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,53 (s, 2H), 6,60 (dd, $J = 1,2$, 6,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8$, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,2$, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 62

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-4-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

2-Ethyl-4-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-3-nitropyrazolo [1,5-a]pyridin (185 mg) se rozpustí ve směsi ethanolu (7 ml) a vody (7,5 ml) a poté se přidá kyselina octová (0,3 ml) a zinkový prášek (185 mg) a reakční směs se zahřívá při 60 °C po dobu 20 minut. Reakční směs se filtruje přes celit a získaný filtrát se koncentruje za sníženého tlaku. Přidá se voda, provede se extrakce s ethylacetátem, extrakt se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou a suší se nad síranem hořečnatým, rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se 2-ethyl-4-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo-[1,5-a]pyridin-3-amin jako surový produkt.

K roztoku získaného surového 2-ethyl-4-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-aminu v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá pomalu a při teplotě 0 °C cyklopropankarboxaldehyd (0,20 ml) a 3 M kyselina sírová (0,87 ml) a poté borohydrid sodný (79 mg) a směs se míchá při teplotě místnosti 30 minut. Za chlazení ledem se přidá 5 N vodný roztok hydroxidu sodného, aby se reakční směs stala alkalickou, provede se extrakce ethylacetátem, extrakt se promyje s nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Surový produkt se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu (20 g) a sloučenina uvedená v názvu (185 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (6:1) jako bílé krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,32-0,46 (m, 8H), 0,70-0,88 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,97 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,74-2,97 (m, 6H), 3,67 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 6,34 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,38 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,75 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 434 MH^+

Příklad 63

N-[2-Ethyl-4-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1-ethylpropyl)amin

K roztoku 2-ethyl-4-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-aminu (100 mg) v kyselině octové se pomalu přidá při teplotě místnosti 3-pentanon (0,04 ml) a poté triacetoxymorohydrid sodný (85,0 mg) a směs se míchá 3 hodiny. Za chlazení ledem se přidá 5 N vodný roztok hydroxidu sodného, provede se extrakce s ethylacetátem, organická vrstva se promyje nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu (10 g) a sloučenina uvedená v názvu (69 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (5:1) jako žluté krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,96 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,42-1,55 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,70 (q, J = 7,5 Hz, 2H), 2,87-2,96 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 6,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,74 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 396 MH^+

Příklad 64

terc-Butyl-N-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methylthiopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamát

Po rozpuštění terc-butyl-N-[2-methylthiopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamátu (220 mg) v tetrahydrofuranu (3 ml) se přidá po kapkách při -78°C a pod proudem dusíku roztok n-butyllithia v hexanu (1,6 M; 1,51 ml) v tetrahydrofuranu (3 ml) a směs se míchá 30 minut. K reakční směsi se přidá roztok 1,2-dibrom-1,1,2,2-tetrachlorethanu (384 mg) v tetrahydrofuranu (2 ml) a míchání pokračuje 30 minut. K reakční směsi se přidá nasycený vodný chlorid amonný, teplota se zvýší na teplotu místnosti, provede se extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje s vodou a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a terc-butyl-N-[7-brom-2-methylthiopyrazolo[1,5-a]karbamát se získá ze směsi n-

hexan:ethylacetátu (10:1) jako bílé krystaly. Po jeho rozpuštění v 1,2-dimethoxyethanu (6 ml) a vodě (1 ml) se přidá 2,4-dichlorfenylboronová kyselina (191 mg), komplex tetrakis-(trifenylfosfin)palladia (0) (116 mg) a oktahydrát hydroxidu barnatého (315 mg) a směs se zahřívá a míchá při 80 °C pod proudem dusíku 4 hodiny. K reakční směsi se přidá voda, provede se extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (160 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (20:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,58 (s, 9H), 2,46 (s, 3H), 6,67 (m, 1H), 7,16 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Příklad 65

terc-Butyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamát

Po rozpuštění terc-butyl-N-[7-jod-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamátu (2,0 g) v 1,2-dimethoxyethanu (60 ml) a vodě (30 ml) se přidá 4,6-dimethyl-2-methoxyfenylboronová kyselina (1,33 g), komplex tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) (865 mg) a oktahydrát hydroxidu barnatého (2,34 g) a směs se zahřívá a míchá při teplotě 80 °C po dobu 3 hodin. K reakční směsi se přidá voda, provede se extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (2,1 g) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (20:1) jako žlutá amorfnní látka.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,54 (br s, 9H), 1,98 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 6,02-6,12 (m, 1H), 6,58 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 6,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,42-7,48 (m, 1H).

Příklad 66

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

Po rozpuštění terc-butyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl] karbamátu (400 mg) v N,N-dimethylformamidu (5 ml) se přidá za chlazení ledem hydrid sodný (60%, 58 mg) a poté se přidá (brommethyl)cyklopropan (111 μ l) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě 40 °C. K reakční směsi se přidá voda, provede se extrakce s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení získané organické vrstvy nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku a získá se surový terc-butyl-N-cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamát. Tento karbamát se rozpustí v ethylacetátu (10 ml) bez čištění, přidá se 4 N roztok kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (20 ml) a směs se míchá při 40 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se neutralizuje s 5 N vodným hydroxidem sodným za chlazení ledem, provede se extrakce s ethylacetátem a organická vrstva se promyje solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku a získá se sloučenina uvedená v názvu (368 mg) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,18-0,23 (m, 2H), 1,50-0,55 (m, 1H), 1,04-1,13 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 6,51 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,66 (br s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 67

N-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-di-propylamin

terc-Butyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamát (50 mg) se rozpustí v 4 N kyselině chlorovodíkové v ethylacetátu (2 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční směs se neutralizuje 5 N vodným hydroxidem sodným a extrahuje se s ethylacetátem a organická vrstva se koncentruje za získání 7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridine-3-aminu. Tento amin se rozpustí v tetrahydrofuranu (1 ml) a po přidání propionaldehydu (0,078 ml) a 3 M vodné kyseliny sírové (0,363 ml) se přidá v pěti částech borohydrid sodný za intenzivního míchání a chlazení ledem a míchání pokračuje 30 minut. Po přidání nasyceného vodného hydrogenuhlíčitanu sodného k neutralizaci reakční směsi se provede extrakce s ethylacetátem

a organická vrstva se zahustí. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (20,6 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (7:1) jako světle žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,34-1,44 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,01-3,06 (m, 4H), 3,63 (s, 3H), 6,49 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 68 až 101 se připraví podle produkční metody příkladu 67.

Příklad 68

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-di-propylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,84-0,92 (m, 6H), 1,34-1,44(m, 4H), 2,40-2,48 (m, 6H), 3,00-3,10 (m, 4H), 3,70 (s, 6H), 6,49 (s, 2H), 6,56-6,60 (m, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,35-7,42 (m, 1H).

Příklad 69

N-[7-(2,6-Dimethoxy-3-pyridyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]N,N-dipropylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,33-1,42 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,95-3,06 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,67-6,74 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 1H), 7,34-7,42 (m, 1H), 7,98 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Příklad 70

N-[7-(6-Methoxy-2-methyl-3-pyridyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,32-1,42 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,00-3,06 (m, 4H), 4,00 (s, 3H), 6,48 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,66 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,4$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Příklad 71

N3,N3-Dipropyl-7-[6-(dimethylamino)-4-methyl-3-pyridyl]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,82 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,19-1,70 (m, 4H), 2,06 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 4H), 3,13 (s, 6H), 6,40-6,47 (m, 2H), 6,92-7,02 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 398 MH^+

Příklad 72

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo-[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,97-3,04 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 6,49 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 73

N,N-Diizobutyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]-pyridin-3-yl]amin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 426 MH^+

Příklad 74

N-[7-(2,4-Dimethoxy-6-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-di-propylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 6H), 1,35-1,44 (m, 4H), 2,02 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,42 (br s, 1H), 6,46 (br s, 1H), 6,47-6,51 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H).

Příklad 75

N-[7-(2-Methoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,35-1,44 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 3,03 (t, $J = 7,6$ Hz, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,61 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H).

Příklad 76

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Bezbarvý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,01-0,05 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 2,43 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 6,49 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 77

N-[7-(4-Chlor-2-methoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,02-0,06 (m, 4H), 0,30-0,34 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,59 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,00-7,03 (m, 2H), 7,06 (dd, $J = 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,46-7,50 (m, 2H).

Příklad 78

N-[7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,01-0,06 (m, 4H), 0,28-0,35 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,55-6,58 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,01-7,07 (m, 2H), 7,45-7,53 (m, 2H).

Příklad 79

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(4-methoxy-2-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,78-0,88 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,87 (s, 3H), 6,47-6,51 (m, 1H), 6,81-6,86 (m, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,45-7,49 (m, 1H).

Příklad 80

N-[7-(4-Methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,30-1,46 (m, 4H), 2,01 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 3,03 (t, $J = 7,1$ Hz, 4H), 3,84 (s, 3H), 6,43 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 6,98-7,07 (m, 1H), 7,40 (br d, $J = 9,3$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 398 MH^+

Příklad 81

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,06-0,10 (m, 4H), 0,22-0,36 (m, 4H), 0,80-0,94 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 2,44 (s, 3H), 3,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 3,85 (s, 3H), 6,44 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,00-7,09 (m, 1H), 7,47 (br d, $J = 8,6$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 422 MH^+

Příklad 82

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-[4-methoxy-2-(trifluormethyl)fenyl]-2-(methylsulfanyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,27-0,32 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,95-3,05 (m, 4H), 3,93 (s, 3H), 6,50 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 83

N-[7-[2-Chlor-4-(trifluormethoxy)fenyl]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 6,58 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,23-7,27 (m, 1H), 7,40-7,42 (m, 1H), 7,54 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Příklad 84

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(4-methyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,04 (m, 4H), 0,28-0,33 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 6,04 (s, 2H), 6,50 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,76 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,93 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 85

N-[7-(2,4-Dimethoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,30-1,45 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 3,02 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H), 3,76 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,56-6,64 (m, 3H), 7,01 (dd, $J = 6,9, 8,9$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H).

Příklad 86

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl] amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,25-0,34 (m, 4H), 0,75-0,88 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,72 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,54-6,60 (m, 3H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 0,8, 8,0$ Hz, 1H).

Příklad 87

N-[7-(4-Chlor-2,6-dimethoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 6H), 1,33-1,45 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 3,02 (t, $J = 7,3$ Hz, 4H), 3,70 (s, 6H), 6,54 (dd, $J = 1,4, 6,9$ Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,02 (dd, $J = 6,9, 8,9$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 434 MH^+

Příklad 88

N-[7-(4-Chlor-2,6-dimethoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylamin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,77-0,91 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 3,69 (s, 6H), 6,54 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 2H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 458 MH^+

Příklad 89

N-[7-(2-Chlor-6-methoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N--dipropylamin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,4$ Hz, 6H), 1,33-1,45 (m, 4H), 2,41 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,03 (t, $J = 7,4$ Hz, 4H), 3,70 (s, 3H), 6,55 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,9, 8,9$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 418 MH^+

Příklad 90

N-[7-(2-Chlor-6-methoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N--dicyklopropylmethylamin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,26-0,36 (m, 4H), 0,78-0,92 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 4H), 3,69 (s, 3H), 6,55 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 9,0$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 442 MH^+

Příklad 91

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[2-(methylsulfanyl)-7-(2,4,6-trimethoxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]-pyridin-3-yl]amin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,06 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 3,69 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 6,23 (s, 2H), 6,56 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 92

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo-[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,01-0,04 (m, 4H), 0,28-0,34 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 2,02 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,96-3,04 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,87 (s, 6H), 6,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 6,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 2H), 6,49 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 93

N3,N3-Dicyklopropylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-2-methyl-3-pyridyl]-2-(methylsulfanyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,40 (m, 4H), 0,29-0,33 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,15 (s, 6H), 6,42-6,48 (m, 2H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 94

N3,N3-Dicyklopropylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-2,4-dimethyl-3-pyridyl]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,01-0,02 (m, 4H), 0,26-0,32 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,13 (s, 6H), 6,30 (s, 1H), 6,43 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 95

N3,N3-Dicyklopropylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-3-pyridyl]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,70 (m, 4H), 0,29-0,34 (m, 4H), 0,80-0,85 (m, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,17 (s, 6H), 6,60-6,64 (m, 2H), 7,01-7,05 (m, 1H), 7,39-7,42 (m, 1H), 8,28-8,31 (m, 1H), 8,71-8,72 (m, 1H).

Příklad 96

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(4-methoxy-6-methyl-3-pyridyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,08 (m, 4H), 0,26-0,37 (m, 4H), 0,74-0,93 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,88 (s, 3H), 6,60 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,9$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H), 8,80 (s, 1H).

Příklad 97

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(4,6-dimethyl-3-pyridyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Hnědý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,08 (m, 4H), 0,24-0,36 (m, 4H), 0,76-0,98 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 6,52 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,5, 8,9$ Hz, 1H), 8,46 (s, 1H).

Příklad 98

N3,N3-Dicyklopropylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-4-methyl-3-pyridyl]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,26-0,36 (m, 4H), 0,78-0,90 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 6,5$ Hz, 4H), 3,15 (s, 6H), 6,45 (s, 1H), 6,50 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 8,9$ Hz, 1H), 8,15 (s, 1H).

Příklad 99

N- [7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-ditetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,55-1,66 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 1,98-2,01 (m, 3H), 2,18-2,28 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,96-3,03 (m, 2H), 3,11-3,19 (m, 2H), 3,56-3,61 (m, 2H), 3,64-3,70 (m, 5H), 3,74-3,84 (m, 4H), 6,53 (d, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 100

N,N-Di(3-furylmethyl)-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,97 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 4,12 (s, 4H), 6,28-6,33 (m, 2H), 6,39 (dd, $J = 1,3, 8,1$ Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 6,95 (dd, $J = 6,8, 8,9$ Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H), 7,20-7,25 (m, 2H), 7,26-7,32 (m, 2H).

Příklad 101

N-[7-(4-Brom-2-methoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,08 (m, 4H), 0,28-0,46 (m, 4H), 0,78-0,89 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,95-3,03 (m, 4H), 3,76 (s, 3H), 6,59 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 102

N-[7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-methylthiopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylamin

Po rozpuštění terc-butyl-N-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methylthiopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamátu (150 mg) v N,N-dimethylformamidu (3 ml) se přidá za chlazení ledem hydrid sodný (60%, 21 mg) a poté 1-jodpropan (0,041 ml) a směs se míchá 30 minut. K reakční směsi se přidá voda, směs se extrahuje s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Získaná organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a poté se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku a získá se surový produkt. Tento produkt se rozpustí v ethylacetátu (1 ml) bez čištění, přidá se 4 N roztok kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (4 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Reakční směs se neutralizuje 5 N vodným roztokem hydroxidu sodného za chlazení ledem, poté se extrahuje s ethylacetátem a organická vrstva se promyje s vodou a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (60 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (2:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,63-1,72 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 3,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,62 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 6,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,53 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,63-7,69 (m, 1H).

Příklad 103

N-[7-(2,4-Dichlorfenyl)-2-methylthiopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dipropylamin

N-[7-(2,4-dichlorfenyl)-2-methylthiopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylamin (59 mg) se rozpustí v tetrahydrofuranu (1 ml) a po přidání propionaldehydu (0,035 ml) a 3 M vodné kyseliny sírové (0,16 ml) se přidá za intenzivního míchání a za chlazení na ledu v pěti částech borohydrid sodný (12 mg) a míchání pokračuje 30 minut. K reakční směsi se přidá voda, směs se extrahuje s diethyletherem a extrakt se promyje s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (49 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (100:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 1,33-1,44 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 3,02 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,56 (br d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 2,0, 8,4$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,54 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 104 až 158 se připraví podle produkční metody příkladů 102 a 103.

Příklad 104

N-Izobutyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,85-0,95 (m, 9H), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,47-6,51 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,38-7,43 (m, 1H).

Příklad 105

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,01 (m, 2H), 0,27-0,32 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 0,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,35-1,45 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,10-3,15 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 6,49 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 106

N-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)-N-propylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,30-1,44 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,06-3,12 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,28-3,32 (m, 2H), 3,35-3,40 (m, 2H),

3,68 (s, 3H), 6,51 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 107

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,02 (m, 2H), 0,28-0,32 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,36-3,42 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 6,51 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 108

N-Izobutyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-methoxyethyl)amin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 428 MH^+

Příklad 109

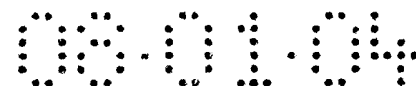
N-(3-Fluorpropyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,01-3,06 (m, 2H), 3,23 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,56 (td, $J = 6,0, 47,6$ Hz, 2H), 6,51 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 110

N-Cyklopropylmethyl-N-(3-fluorpropyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin



(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,02 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,70-1,84 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,31 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 4,57 (td, $J = 6,0, 47,2$ Hz, 2H), 6,50 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 111

N-(3-Fluorpropyl)-N-izobutyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 430 MH^+

Příklad 112

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 452 MH^+

Příklad 113

N-Izobutyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 454 MH^+

Příklad 114

N-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-morfolinoethyl)-N-propylamin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 469 MH^+

Příklad 115

N1-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N2,N2-dimethyl-N1-propyl-1,2-ethandiamin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 427 MH^+

Příklad 116

N-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl--N-(2-tetrahydro-1H-1-pyrrolylethyl) amin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 453 MH^+

Příklad 117

N-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl--N-(2-pyridylmethyl)amin

(Světle žlutý olej)

MS (ESI) m/z 447 MH^+

Příklad 118

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ -0,04-0,05 (m, 2H), 0,26-0,37 (m, 2H), 0,82-0,98 (m, 1H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,38-1,52 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,98 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,12-3,20 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 6,44-6,50 (m, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,03-7,12 (m, 1H), 7,44-7,52 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 410 MH^+

Příklad 119

N-Izobutyl-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylamin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 0,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,33-1,45 (m, 2H), 1,52-1,64 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,87 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,98 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,42 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 412 MH^+

Příklad 120

N-Cyklopropylmethyl-N-izobutyl-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,05 (m, 2H), 0,32-0,39 (m, 2H), 0,87-0,99 (m, 1H), 1,01 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H), 1,60-1,74 (m, 1H), 2,10 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 2,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,02 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 6,50 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,77 (s, 2H), 7,11 (dd, $J = 6,8, 9,0$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 424 MH^+

Příklad 121

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-[(3-methyl-3-oxetanyl)methyl]amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,04 (m, 2H), 0,30-0,40 (m, 2H), 0,76-0,86 (m, 1H), 0,87 (s, 3H), 1,97 (s, 1,5H), 1,98 (s, 1,5H), 2,40 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,86-3,01 (m, 2H), 3,20-3,25 (m, 1H), 3,52-3,74 (m, 8H), 6,55 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,11 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44-7,48 (m, 1H).

Příklad 122

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,02 (m, 2H), 0,29-0,34 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 1H), 1,75-1,85 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,43 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,96 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,05-3,11 (m, 1H), 3,40-3,45 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 123

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,02 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,80-0,88 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,98 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,04-3,10 (m, 1H), 3,20-3,26 (m, 1H), 3,60-3,64 (m, 1H), 3,65-3,70 (m, 4H), 3,74-3,84 (m, 2H), 6,50 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39-7,41 (m, 1H).

Příklad 124

N-Ethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,97 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,55-1,66 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 1,98 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 2,20-2,28 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,02 (dd, $J = 8,4, 12,0$ Hz, 1H), 3,10 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,19 (dd, $J = 6,4, 12,0$ Hz, 1H), 3,57 (dd, $J = 5,6, 8,4$ Hz, 1H), 3,63-3,71 (m, 4H), 3,72-3,84 (m, 2H), 6,51 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,6, 9,2$ Hz, 1H).

Příklad 125

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,05 (m, 2H), 0,30-0,38 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,90 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,04-3,10 (m, 1H), 3,21-3,26 (m, 1H), 3,60-3,68 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,73-3,84 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 7,02-7,07 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 1H).

Příklad 126

1-(2-(Cyklopropylmethyl)[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminoethyl)-2-pyrrolidinon

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,07-0,03 (m, 2H), 0,27-0,47 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,88-2,98 (m, 2H), 3,32-3,43 (m, 6H), 3,68 (s, 3H), 6,51 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 127

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Bílé krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,39 (ddq, $J = 7,3, 7,3, 7,3$ Hz, 2H), 1,57-1,67 (m, 1H), 1,87-1,97 (m, 1H), 2,18-2,31 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,97-3,04 (m, 1H), 3,01 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 2H), 3,12-3,20 (m, 1H), 3,55-3,84 (m, 4H), 3,70 (s, 6H), 6,49 (s, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 128

N-[7-(4-Methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,32-1,45 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 1H), 1,87-2,00 (m, 1H), 2,01 (s, 6H), 2,15-2,30 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,96-3,06 (m, 3H), 3,17 (dd, $J = 6,6, 12,0$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J = 5,7, 8,4$ Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,72-3,84 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,45 (dd, $J = 1,4, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,3, 8,9$ Hz, 1H).

Příklad 129

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,05 (m, 2H), 0,30-0,38 (m, 2H), 0,82-0,94 (m, 1H), 1,62-1,75 (m, 1H), 1,92-2,04 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,24-2,37 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,12 (dd, $J = 8,7, 12,0$ Hz, 1H), 3,29 (dd, $J = 6,6, 12,0$ Hz, 1H), 3,66 (dd, $J = 5,7, 8,6$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 7,4, 8,4$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 7,2, 8,8$ Hz, 1H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 6,49 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,09 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 130

N-[7-(4-Methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl--N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,32-1,46 (m, 2H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,74-1,99 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,01 (dd, $J = 6,8, 12,0$ Hz, 1H), 3,09 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,33 (dd, $J = 5,6, 12,0$ Hz, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 3,77-3,90 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,44 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 131

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,05 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,80-0,97 (m, 1H), 1,67-1,78 (m, 1H), 1,79-2,06 (m, 3H), 2,05 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,14 (dd, $J = 7,0, 13,0$ Hz, 1H), 3,47 (dd, $J = 5,5, 13,0$ Hz, 1H), 3,70-3,80 (m, 1H), 3,82-3,98 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,48 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,09 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 132

N-[7-(4-Chlor-2,6-dimethoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,30-1,46 (m, 2H), 1,54-1,70 (m, 1H), 1,72-2,00 (m, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,95-3,12 (m, 3H), 3,25-3,38 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,77-3,90 (m, 2H), 6,55 (dd, $J = 1,4, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,9$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

Příklad 133

N-[7-(4-Chlor-2,6-dimethoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyklopropylmethyl-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,05 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,77-0,92 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 1H), 1,73-1,99 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,96 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,00-3,12 (m, 1H), 3,35-3,46 (m, 1H), 3,62-3,76 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,77-3,92 (m, 2H), 6,55 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,04 (dd, $J = 6,9, 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 134

N-(3-Furylmethyl)-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,34-1,46 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 2,42 (s, 3H), 3,07 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,32 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 6,41 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,9$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,25-7,30 (m, 2H).

Příklad 135

N-Cyklopropylmethyl-N-(3-furylmethyl)-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,08 (m, 2H), 0,30-0,40 (m, 2H), 0,82-0,96 (m, 1H), 2,04 (s, 6H), 2,48 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,47 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,06 (dd, $J = 6,8, 8,9$ Hz, 1H), 7,30-7,36 (m, 2H), 7,41 (dd, $J = 1,3, 8,9$ Hz, 1H).

Příklad 136

N-(3-Furylmethyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,33-1,46 (m, 2H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,06 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 6,32-6,38 (m, 1H), 6,48 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,20-7,32 (m, 3H).

Příklad 137

N-Cyklopropylmethyl-N-(3-furylmethyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,06 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,80-0,93 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,97 (dd, $J = 2,1, 6,7$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 4,22 (s, 2H),

6,38-6,42 (m, 1H), 6,51 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,26-7,34 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 138

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Bílé krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,40 (ddq, $J = 7,3, 7,3, 7,3$ Hz, 2H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,72-1,98 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,07 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 2H), 3,31-3,38 (m, 1H), 3,63-3,73 (m, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,78-3,89 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 139

3-(Cyklopropylmethyl)[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminotetrahydro-2-furanon

(Bílé krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,08 (m, 2H), 0,23-0,34 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,21-2,47 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,15-3,23 (m, 1H), 3,25-3,33 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,08-4,21 (m, 3H), 6,54 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,10 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,65 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 140

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,01 (m, 2H), 0,30-0,35 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 2H), 2,01 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,88-2,92 (m, 2H), 3,04-3,10 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,60-3,65 (m, 1H), 3,65-

3,70 (m, 4H), 3,74-3,85 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,37-7,40 (m, 1H).

Příklad 141

N-[7-(2,4-Dimethoxy-6-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl--N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,34-1,44 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,88-1,96 (m, 1H), 2,01 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,97-3,04 (m, 3H), 3,14-3,20 (m, 2H), 3,56-3,60 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 4H), 3,74-3,83 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 142

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylamín

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,06-0,00 (m, 2H), 0,26-0,35 (m, 2H), 0,82-0,90 (m, 1H), 1,57-1,72 (m, 1H), 1,74-1,88 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 1H), 2,01 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 2,44 (s, 3H), 2,97 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,38-3,45 (m, 1H), 3,66 (s, 1,5H), 3,67 (s, 1,5H), 3,67-3,72 (m, 2H), 3,80-3,92 (m, 5H), 6,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,48-6,52 (m, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 1H).

Příklad 143

N-[1-(2,4-Dimethoxy-6-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl--N-tetrahydro-2-furanylamín

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,88 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,76-1,87 (m, 2H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,01 (s, 1,5H), 2,02 (s, 1,5H), 2,43 (s, 3H), 2,98-3,04 (m, 1H), 3,05-3,10 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,66-3,72 (m, 1H), 3,80-3,86 (m,

2H), 3,87 (s, 3H), 6,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,46 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,40-7,44 (m, 1H).

Příklad 144

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-furylmethyl)amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,30-0,37 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 4,21 (s, 2H), 6,38-6,42 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 2H), 7,37 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 145

N-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl--N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,34-1,43 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 1,99 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,96-3,05 (m, 3H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,58 (dd, $J = 5,6, 8,4$ Hz, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,74-3,84 (m, 2H), 6,51 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H).

Příklad 146

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-tetrahydro-2-furanylethyl)amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,00 (m, 2H), 0,26-0,32 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,38-1,50 (m, 1H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,64-1,76 (m, 1H), 1,80-1,90 (m, 1H), 1,91-1,98 (m, 1H), 1,98 (s, 1,5H), 1,99 (s, 1,5H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,20-3,34 (m, 2H), 3,66-3,73 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,80-3,86 (m, 1H), 3,88-3,96 (m, 1H), 6,49 (dd,

$J = 1,6, 6,8 \text{ Hz, 1H}$), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8 \text{ Hz, 1H}$), 7,42 (dd, $J = 1,6, 8,8 \text{ Hz, 1H}$).

Příklad 147

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-pyridylmethyl)amin

(Žlutý olej)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,01 (m, 2H), 0,28-0,35 (m, 2H), 0,80-0,89 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,87-2,97 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,48 (dd, $J = 1,3, 6,8 \text{ Hz, 1H}$), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8 \text{ Hz, 1H}$), 7,17 (dd, $J = 4,8, 8,0 \text{ Hz, 1H}$), 7,38 (dd, $J = 1,3, 8,8 \text{ Hz, 1H}$), 7,74 (d, $J = 8,0 \text{ Hz, 1H}$), 8,42 (d, $J = 4,8 \text{ Hz, 1H}$), 8,61 (s, 1H).

Příklad 148

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-furylmethyl)amin

(Žlutý olej)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,06 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,80-0,93 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 6,8 \text{ Hz, 2H}$), 3,68 (s, 6H), 4,31 (s, 2H), 6,08-6,12 (m, 1H), 6,24 (dd, $J = 1,8, 3,1 \text{ Hz, 1H}$), 6,48 (s, 2H), 6,55 (dd, $J = 1,4, 6,8 \text{ Hz, 1H}$), 6,99 (dd, $J = 6,8, 8,9 \text{ Hz, 1H}$), 7,24 (dd, $J = 1,3, 8,8 \text{ Hz, 1H}$), 7,32 (dd, $J = 0,7, 1,8 \text{ Hz, 1H}$).

Příklad 149

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-[(5-methyl-2-furyl)methyl]amin

(Žlutý olej)

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,80-0,93 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 6,8 \text{ Hz, 2H}$), 3,68 (s, 6H), 4,25 (s, 2H), 5,78-5,82 (m, 1H), 5,97 (d, $J = 3,1 \text{ Hz, 1H}$), 6,48 (s, 2H), 6,55 (dd, $J = 1,4, 6,9 \text{ Hz, 1H}$), 6,98 (dd, $J = 6,8, 8,9 \text{ Hz, 1H}$), 7,25 (dd, $J = 1,4, 8,9 \text{ Hz, 1H}$).

Příklad 150

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1H-3-pyrrolylmethyl)amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,06- -0,03 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,07-6,10 (m, 1H), 6,09 (dd, $J = 2,4, 5,6$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,70-6,72 (m, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H), 8,70-8,80 (m, 1H).

Příklad 151

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1H-4-pyrazolylmethyl) amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,02 (m, 2H), 0,33-0,39 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,67 (s, 3H), 4,49 (s, 2H), 6,14 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 6,53 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H).

Příklad 152

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(4-pyridylmethyl)amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,06- -0,02 (m, 2H), 0,29-0,36 (m, 2H), 0,81-0,90 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,83-2,95 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,49 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 7,43 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 8,47 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Příklad 153

N-Cyklopropylmethyl-N-(2,2-difluorethyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,99 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 2H), 3,49 (dd, $J = 4,4, 9,6$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 5,76 (tt, $J = 4,6, 56,4$ Hz, 1H), 6,52 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 154

N-(2,2-Difluorethyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,58-1,66 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,18-2,26 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 2H), 3,56-3,62 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,72-3,84 (m, 2H), 5,74 (tt, $J = 4,4, 56,4$ Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 155

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-[2-(fluormethoxy)-4,6-dimethylfenyl]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,06-0,01 (m, 2H), 0,28-0,35 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,59-1,70 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,84-2,94 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,20-3,27 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 2H), 3,72-3,85 (m, 2H), 5,40 (dd, $J = 2,4, 75$ Hz, 1H), 5,53 (dd, $J = 2,4, 75$ Hz, 1H), 6,50 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 156

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-[(1-methyl-1H-2-imidazolyl)methyl]amin

(Světle žlutá amorfnní látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,08-0,02 (m, 2H), 0,23-0,33 (m, 2H), 0,75-0,85 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,85-2,91 (m, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 6,49 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,79 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 6,91 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 157

N3-Cyklopropylmethyl-N3-[6-(dimethylamino)-3-pyridyl]methyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Světle žlutá amorfnní látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,12- -0,02 (m, 2H), 0,22-0,32 (m, 2H), 0,75-0,86 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,80-2,92 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 3,65 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 6,44 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 2,4, 8,0$ Hz, 1H), 8,11 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H).

Příklad 158

2-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amino-1-methylethylbenzoát

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,41-1,49 (m, 3H), 1,96 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 3,35-3,49 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 5,25-5,36 (m, 1H), 6,52 (dd, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,57 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 8,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H).

Příklad 159

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

Po rozpuštění N-cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (100 mg) v tetrahydrofuranu (2 ml) se přidá tetrahydro-2H-4-pyranaldehyd (78 mg) [CAS č. 50675-18-8 a triacetoxyborohydrid sodný (87 mg) a směs se míchá 1 hodinu. K reakční směsi se přidá nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný, směs se extrahuje s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (70 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (7:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,00 (m, 2H), 0,27-0,35 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,22-1,33 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,88 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,05 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,28-3,35 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 6,50 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 160 až 198 se připraví podle produkční metody příkladu 159.

Příklad 160

N-[7-(4-Chlor-2,6-dimethoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyklopropylmethyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,26-0,36 (m, 2H), 0,72-0,88 (m, 1H), 1,50-1,65 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 3,04 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,30-3,39 (m, 1H), 3,44 (dt, $J = 1,5, 12,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,96-4,04 (m, 2H), 6,61 (br d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,10 (dd, $J = 6,9, 8,9$ Hz, 1H), 7,45 (br d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 488 MH^+

Příklad 161

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Světle žlutá amorfnní látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,08- -0,04 (m, 2H), 0,22-0,26 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,26-3,34 (m, 1H), 3,35-3,43 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,50 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 162

N-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl--N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,26-1,36 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,16-3,24 (m, 1H), 3,38 (t, $J = 11,6$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,49-6,52 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,02-7,08 (m, 1H), 7,34-7,38 (m, 1H).

Příklad 163

N-(3-Fluorpropyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,50-1,73 (m, 4H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,30 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,37 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,55 (td, $J = 5,6, 47,6$ Hz, 2H), 6,53 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 164

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2N-4-pyranylamín

(Světle žlutá amorfni látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,00 (m, 2H), 0,24-0,30 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,48-1,62 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H),

3,25-3,40 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,90-3,98 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 165

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl] -N-propyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,28-1,36 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 2,43 (s, 6H), 3,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,15-3,24 (m, 1H), 3,33-3,40 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,57-6,60 (m, 1H), 7,02-7,06 (m, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H).

Příklad 166

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-fluorpropyl)-N-tetrahydro-2H-4-pyranylin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,50-1,73 (m, 4H), 1,80-1,86 (m, 2H), 2,42 (s, 1,5H), 2,43 (s, 1,5H), 2,44 (s, 3H), 3,14-3,23 (m, 1H), 3,29 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,92-3,99 (m, 2H), 4,54 (td, $J = 5,6, 47,6$ Hz, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,58-6,62 (m, 1H), 7,04-7,08 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 1H).

Příklad 167

N-[7-(4-Methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl--N-tetrahydro-2H-4-pyranylin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,24-1,37 (m, 2H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,38 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,92-3,99 (m, 2H), 6,44 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 9,0$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 440 MH^+

Příklad 168

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,28-0,37 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,89-1,98 (m, 2H), 2,11 (s, 6H), 2,51 (s, 3H), 3,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,35-3,45 (m, 1H), 3,49 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 4,02-4,09 (m, 2H), 6,54 (dd, $J = 1,4, 6,6$ Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 7,15 (dd, $J = 6,7, 8,9$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 452 MH^+

Příklad 169

N-(3-Fluorpropyl)-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylaamin

(Světle hnědý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,65 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,01 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,29 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,37 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,49 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,61 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 2H), 7,07 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 458 MH^+

Příklad 170

N-[7-(4-Chlor-2,6-dimethoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(3-fluorpropyl)-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,65 (m, 2H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,16-3,23 (m, 1H), 3,28 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,36 (dt, $J = 1,8, 12,0$ Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,90-4,00 (m, 2H), 4,48 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,60 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 1,4, 6,9$ Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,06 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 171

N-[7-(4-Chlor-2,6-dimethoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,47-1,60 (m, 2H), 1,78-1,87 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 3,08 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,37 (dt, $J = 2,0$, 12,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,91-3,99 (m, 2H), 6,55 (dd, $J = 1,4$, 6,9 Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 7,04 (dd, $J = 6,8$, 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,4$, 8,8 Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 476 MH^+

Příklad 172

N-[7-(2-Chlor-6-methoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyklopropylmethyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Světle zelené krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,00 (m, 2H), 0,20-0,26 (m, 2H), 0,70-0,90 (m, 1H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,80-1,88 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,25-3,44 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,90-3,95 (m, 2H), 6,56 (dd, $J = 1,6$, 7,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,96 (d, $J = 0,8$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 7,2$, 9,2 Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,6$, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 173

N-[7-(2-Chlor-6-methoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,25-1,36 (m, 2H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,09 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,15-3,22 (m, 1H), 3,34-3,40 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,93-3,96 (m, 2H), 6,56 (dd, $J = 1,2$, 6,8 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,96 (br s, 1H), 7,06 (dd, $J = 7,2$, 9,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,6$, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 174

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1-methyl-4-piperidyl)amin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,27-0,36 (m, 2H), 0,78-0,92 (m, 1H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 3H), 2,11 (s, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,88-2,97 (m, 2H), 3,10 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 6,53 (dd, $J = 1,4, 6,7$ Hz, 1H), 6,79 (s, 2H), 7,13 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 465 MH^+

Příklad 175

1-(4-(Cyklopropylmethyl)[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminopiperidino)-1-ethanon

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,43-1,56 (m, 2H), 1,97-2,08 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,86 (dt, $J = 2,8, 14,0$ Hz, 1H), 3,09 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,19 (dt, $J = 2,8, 14,0$ Hz, 1H), 3,38-3,50 (m, 1H), 3,82-3,92 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 4,48-4,58 (m, 1H), 6,56 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,80 (s, 2H), 7,16 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 493 MH^+

Příklad 176

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-thiofenylamin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,06 (m, 2H), 0,26-0,36 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,03 (s, 1,5H), 2,04 (s, 1,5H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,76-2,84 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,93-3,01 (m, 1H), 3,02-3,08 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,01-4,12 (m, 1H), 6,57 (dd, $J = 1,4, 6,8$ Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 7,12 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H),

7,46 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 177

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-3-pyranylamín

(Žlutá pevná látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,26-0,36 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H), 1,62-1,78 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,04-2,18 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,98-3,10 (m, 2H), 3,20-3,38 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,82-3,92 (m, 1H), 4,12-4,22 (m, 1H), 6,60 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 7,15 (dd, $J = 7,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 452 MH^+

Příklad 178

N-(3-Furylmethyl)-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,50-1,66 (m, 2H), 1,84-1,94 (m, 2H), 1,97 (s, 6H), 2,40 (s, 3H), 3,24-3,34 (m, 1H), 3,39 (t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,92-4,02 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,42 (d, $J = 6,6$ Hz, 1H), 6,68 (s, 2H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,7$ Hz, 1H), 7,17-7,30 (m, 3H).

Příklad 179

N-(3-Furylmethyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutá amorfnní látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,50-1,66 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 2H), 1,95 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,22-3,33 (m, 1H), 3,38 (br t, $J = 12,0$ Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,90-4,02 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 6,28-6,33 (m, 1H), 6,49 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,9$ Hz, 1H), 7,18-7,30 (m, 3H).

Příklad 180

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Bílé krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,47-1,66 (m, 4H), 1,73-1,94 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,97-3,05 (m, 1H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,30-3,47 (m, 3H), 3,62-3,85 (m, 3H), 3,70 (s, 6H), 3,90-3,99 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 181

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylamín

(Bílá pevná látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,15- -0,03 (m, 2H), 0,18-0,31 (m, 2H), 0,70-0,81 (m, 1H), 1,78-2,05 (m, 2H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,80-2,98 (m, 2H), 3,55-3,67 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,75-3,95 (m, 3H), 4,08-4,18 (m, 1H), 6,52 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 182

N-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanyl-N-tetrahydro-3-furanylmethylamín

(Bílá pevná látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,54-1,68 (m, 1H), 1,76-2,18 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,98-3,24 (m, 2H), 3,49-4,07 (m, 9H), 3,68 (s, 3H), 6,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,34 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 183

N-Cyklopropylmethyl-N-[1-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-3-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,74-0,84 (m, 1H), 1,28-1,38 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 2H), 2,04-2,12 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,20-3,34 (m, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,10-4,18 (m, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,64 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,10 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 184

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2N-3-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,76-0,86 (m, 1H), 1,30-1,42 (m, 1H), 1,60-1,74 (m, 2H), 2,06-2,16 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 2H), 3,20-3,38 (m, 3H), 3,74 (s, 3H), 3,84-3,90 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,12-4,20 (m, 1H), 6,50 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,58 (dd, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 7,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 185

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,26-0,34 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,52-1,68 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 3,02-3,10 (m, 2H), 3,32-3,40 (m, 1H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,98-4,08 (m, 2H), 6,49 (s, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,58 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,46 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 186

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-3-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H), 1,66-1,78 (m, 2H), 2,10 (s, 6H), 2,10-2,18 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,02-3,12 (m, 2H), 3,24-3,40 (m, 3H), 3,84-3,94 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,14-4,20 (m, 1H), 6,50 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,78 (s, 2H), 7,15 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 187

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,00 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,24-1,35 (m, 2H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,87-1,95 (m, 2H), 2,46 (s, 6H), 2,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,06 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,32 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,52 (s, 2H), 6,60 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 188

N-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín
(Bílá amorfnní látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,48-1,65 (m, 2H), 1,74-1,95 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,01-3,25 (m, 3H), 3,31-3,41 (m, 2H), 3,54-3,84 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,91-4,00 (m, 2H), 6,52 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 189

N-Cyklopropylmethyl-N-(3,4-dihydro-2H-2-pyranylmethyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,00 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,83-0,92 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,90-2,04 (m, 2H), 1,99 (s, 1,5H), 2,01 (s, 1,5H), 2,04-2,13 (m, 1H), 2,40

(s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,97 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,17-3,23 (m, 1H), 3,46-3,52 (m, 1H), 3,69 (s, 1,5H), 3,70 (s, 1,5H), 3,77-3,83 (m, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 6,33 (br d, J = 6,4 Hz, 1H), 6,50-6,53 (m, 1H), 6,65 (br s, 1H), 6,74 (br s, 1H), 7,03-7,08 (m, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H).

Příklad 190

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-[(2-methoxy-3-pyridyl)methyl]amin

(Žlutý olej)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0,08-0,02 (m, 2H), 0,27-0,37 (m, 2H), 0,82-0,93 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,92 (s, 3H), 4,34 (s, 2H), 6,48 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,82 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 2,0, 4,8 Hz, 1H).

Příklad 191

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Bílá amorfni látka)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,16-1,28 (m, 2H), 1,39-1,65 (m, 3H), 1,71-1,86 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,98-3,15 (m, 3H), 3,22-3,40 (m, 4H), 3,71 (s, 6H), 3,86-3,99 (m, 4H), 6,50 (s, 2H), 6,60 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,05 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Příklad 192

N-(2,2-Difluorethyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-H-4-pyranylamín

(Bílá pevná látka)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1,44-1,58 (m, 2H), 1,80-1,86 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,32-3,42 (m, 2H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 5,67 (tt, J = 4,4, 56,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 193

N-(2,2-Difluorethyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfany1)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Hnědý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,20-1,32 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,76-1,82 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,06 (d, $J = 7,2$, 2H), 3,28-3,48 (m, 4H), 3,69 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 23), 5,74 (tt, $J = 4,4$, 56,4 Hz, 1H), 6,56 (dd, $J = 1,6$, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,11 (dd, $J = 6,8$, 8,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,2$, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 194

N-Butyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,85 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,19-1,40 (m, 6H), 1,48-1,60 (m, 1H), 1,74-1,80 (m, 2H), 2,43 (s, 6H), 2,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,01 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,30 (dt, $J = 2,0$, 11,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,88-3,95 (m, 2H), 6,48 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,6$, 7,2 Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 7,2$, 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 1,6$, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 195

N-Cyklobutylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,18-1,29 (m, 2H), 1,48-1,63 (m, 3H), 1,70-1,80 (m, 4H), 1,81-1,90 (m, 2H), 2,30-2,40 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,04 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,30 (dt, $J = 2,0$, 12,0 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,89-3,94 (m, 2H), 6,48 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,6$, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8$, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 1,6$, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 196

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-3-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,28-0,42 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,22-1,32 (m, 1H), 1,52-1,66 (m, 2H), 1,72-1,80 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,04 (br s, 3H), 2,45 (br s, 3H), 2,47 (br s, 3H), 2,86-2,94 (m, 2H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,14-3,22 (m, 1H), 3,24-3,30 (m, 1H), 3,40-3,46 (m, 1H), 3,72 (br s, 3H), 3,84-3,90 (m, 1H), 4,12-4,18 (m, 1H), 6,54 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 466 MH^+

Příklad 197

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-3-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,30-0,36 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,18-1,28 (m, 1H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,66-1,76 (m, 1H), 1,82-1,90 (m, 1H), 2,45 (s, 6H), 2,84-2,92 (m, 2H), 2,94-2,98 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,18-3,26 (m, 1H), 3,36-3,44 (m, 1H), 3,70 (s, 6H), 3,80-3,86 (m, 1H), 4,08-4,12 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 198

N-Cyklopropylmethyl-N-(5,6-dihydro-2H-3-pyranylmethyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,80-0,88 (m, 1H), 2,01 (s, 3H), 2,06-2,14 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,71-3,76 (m, 4H), 4,30-4,34 (m, 2H), 5,75 (br s, 1H), 6,53 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 464 MH^+

Příklad 199

N-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-oxetanylmethyl)amin

Po rozpuštění terc-butyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamátu (100 mg) v N,N-dimethylformamidu (2 ml) se přidá za chlazení ledem hydrid sodný (60%, 15 mg), směs se míchá 30 minut, přidá se 2-oxetanyl-4-methyl-1-benzensulfonát (70 mg) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě 40 °C. Opět se přidá 2-oxetanylmethyl-4-methyl-1-benzensulfonát (23 mg) [CAS č. 115845-51-7] a hydrid sodný (60%, 5 mg) a směs se míchá 1 hodinu. K reakční směsi se přidá voda, směs se extrahuje s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení získané organické vrstvy nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a získá se surový terc-butyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-oxetanylmethyl)karbamát. Tato sloučenina se rozpustí v ethylacetátu (2 ml) bez čištění a přidá se roztok 4 N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (1 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční směs se neutralizuje s 5 N vodným roztokem hydroxidu sodného za chlazení ledem a extrahuje se s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení organické vrstvy nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo koncentruje za sníženého tlaku a získá se terc-butyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-oxetanylmethyl)karbamát. Tato sloučenina se rozpustí v ethylacetátu (2 ml) bez čištění, přidá se 4 N roztok kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (1 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Reakční směs se neutralizuje s 5 N vodným roztokem hydroxidu sodného za chlazení ledem, poté se provede extrakce s ethylacetátem a organická vrstva se promyje solankou. Po sušení se získaná organická suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (8 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (3:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,94-2,04 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,24-2,34 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,24-3,35 (m, 2H), 3,49-3,62 (m, 2H), 4,46-4,54 (m, 1H), 6,48-6,54 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,00-7,06 (m, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 383 MH^+

Příklad 200

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-oxetanylmethyl)amin

Po rozpuštění N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-oxetanylmethyl)aminu (8 mg) v N,N-dimethylformamidu (2 ml) se přidá za chlazení ledem hydrid sodný (60%, 1,6 mg) a poté cyklopropylmethylbromid (3,8 μ l) a směs se míchá při teplotě místnosti 12 hodin. K reakční směsi se přidá voda, směs se extrahuje s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (1,8 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (10:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,22-0,26 (m, 2H), 0,54-0,60 (m, 2H), 1,06-1,16 (m, 1H), 1,99 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 2,00-2,08 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,43 (br s, 3H), 3,28-3,40 (m, 4H), 3,44-3,50 (m, 1H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 4,20-4,26 (m, 1H), 6,45-6,52 (m, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,97-7,04 (m, 1H), 7,50-7,56 (m, 1H).

Sloučenina příkladu 201 se připraví podle produkční metody příkladů 199 a 200.

Příklad 201

N-Cyklopropylmethyl-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,24-0,36 (m, 2H), 0,82-0,94 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00-3,08 (m, 2H), 3,39 (d, $J = 4,0$ Hz, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 5,00 (t, $J = 4,0$ Hz, 1H), 6,51 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 454 MH^+

Příklad 202

1-(Cyklopropylmethyl)[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]-pyridin-3-yl]amino-2-propanol

(Žlutý olej)

Cyklopropankarboxyaldehyd (0,047 ml) a 3 M kyselina sírová (0,21 ml) se přidají k roztoku 2-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amino-1-methylethylbenzoátu (100 mg) v tetrahydrofuranu (0,7 ml) za chlazení ledem a poté se přidá při stejné teplotě pomalu borohydrid sodný (16 mg). Směs se míchá 30 minut při teplotě místnosti a poté se přidá za chlazení ledem 5 N vodný hydroxid sodný (0,3 ml), aby se směs stala alkalickou. K reakční směsi se přidá methanol (2,1 ml), směs se zahřívá při zpětném toku 1 hodinu, poté se teplota směsi vrátí na teplotu místnosti, směs se extrahuje s ethylacetátem, extrakt se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát:n-hexanu = 1:5) a získá se sloučenina uvedená v názvu (80 mg) jako žlutý olej. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,07 (m, 2H), 0,32-0,45 (m, 2H), 0,83-0,92 (m, 1H), 1,08-1,14 (m, 3H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,69-2,78 (m, 1H), 2,83-2,91 (m, 1H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,42-3,50 (m, 1H), 3,56-3,68 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 6,54 (dd, $J = 1,3$, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (dd, $J = 6,8$, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,3$, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 203

1-(Cyklopropylmethyl)[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]-pyridin-3-yl]amino-3-fluor-2-propanol

(Nahnědlý olej)

Hydrát kyseliny p-toluensulfonové (40 mg) a epifluorhydrin (0,15 ml) [CAS č. 503-09-3] se přidají k roztoku N-cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (50 mg) v 1,2-dimethoxyethanu (0,40 ml) a směs se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti se oddestiluje rozpouštědlo za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát:n-hexanu = 1:5) a získá se sloučenina uvedená v názvu jako nahnědlý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,09 (m, 2H), 0,34-0,46 (m, 2H), 0,84-0,94 (m, 1H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,87-2,94 (m, 1H), 2,97-3,04 (m, 1H), 3,06-3,14 (m, 1H), 3,48-3,55 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,68-3,79 (m, 2H), 4,30-4,57 (m, 2H), 6,55 (dd, $J = 1,3$, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,11 (dd, $J = 6,8$, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,3$, 8,8 Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 204 až 206 se připraví podle produkčních metod příkladů 202 až 203

Příklad 204

1-(Cyklopropylmethyl)[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]-pyridin-3-yl]amino-3-methoxy-2-propanol

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,07 (m, 2H), 0,32-0,44 (m, 2H), 0,84-0,93 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,86-2,93 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,36-3,51 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,54 (dd, $J = 1,3$, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 6,8$, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,3$, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 205

(2S)-1-(Cyklopropylmethyl)[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amino-3-methoxypropan-2-ol

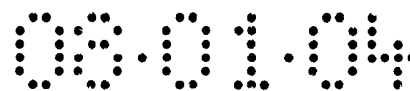
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,07 (m, 2H), 0,32-0,44 (m, 2H), 0,84-0,93 (m, 1H), 1,98 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,86-2,93 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,36-3,51 (m, 3H), 3,67 (s, 3H), 6,54 (dd, $J = 1,3$, 6,8 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 6,8$, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,3$, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 206

4-(Cyklopropylmethyl)[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]-pyridin-3-yl]amino-2-butanol

(Světle žlutý olej)



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,01-0,11 (m, 2H), 0,27-0,39 (m, 2H), 0,72-0,83 (m, 1H), 1,17-1,21 (m, 3H), 1,47-1,68 (m, 2H), 1,99 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,88-3,02 (m, 2H), 3,18-3,28 (m, 1H), 3,61-3,75 (m, 1H), 3,68 (s, 3H), 4,02-4,12 (m, 1H), 6,54 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 207

4-[3-[Di(cyklopropylmethyl)amino]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-3-methoxybenzonitril

Po rozpuštění N-[7-(4-brom-2-methoxyfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylaminu (60 mg) v N,N-dimethylformamidu (0,26 ml) se přidá kyanid zinečnatý (31 mg) a komplex tetrakis (trifenylfosfin)palladia (0) (23 mg) a směs se zahřívá a míchá při teplotě 95 °C po dobu 12 hodin a poté se ochladí na teplotu místnosti a přidá se ethylacetát. Po odfiltrování vysrážené nerozpustné části se směs extrahuje s ethylacetátem. Získaná organická vrstva se promyje s vodou, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát:n-hexanu = 1:8) a získá se sloučenina uvedená v názvu (32 mg) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,07 (m, 4H), 0,28-0,35 (m, 4H), 0,78-0,87 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,95-3,02 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 6,62 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,1, 7,7$ Hz, 1H), 7,52 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,67 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 208 až 210 se připraví podle produkční metody příkladu 207.

Příklad 208

4-[3-[(Cyklopropylmethyl)(tetrahydro-3-furanylmethyl)amino]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-3-methoxybenzonitril

(Žlutá amorfnní látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,08 (m, 2H), 0,30-0,41 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,16-2,29 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,84- 2,94 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,59-3,87 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 6,64 (dd, $J = 1,9, 6,8$

Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,38 (dd, J = 1,1, 7,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 1,9, 8,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Příklad 209

4-[3-[Di(cyklopropylmethyl)amino]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-3-methoxy-5-methylbenzonitril

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,08 (m, 4H), 0,25-0,37 (m, 4H), 0,78-0,91 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,94-3,06 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 6,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Příklad 210

4-[3-[(Cyklopropylmethyl)(tetrahydro-3-furanylmethyl)amino]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-3-methoxy-5-methylbenzonitril

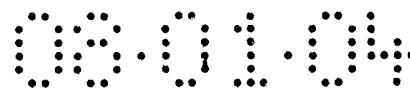
(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,06-0,03 (m, 2H), 0,27-0,36 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,88-1,98 (m, 1H), 2,06 (s, 3H), 2,19-2,32 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,84-2,96 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,58-3,86 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 6,49 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 211

5-(((Cyklopropylmethyl)[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminomethyl)-2-furonitril

Kyanid zinečnatý (31 mg) a komplex tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) (52 mg) se přidají k roztoku N-[(5-brom-2-furyl)methyl]-N-cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (122 mg) ve směsi N,N-dimethylformamidu (3 ml) a N-methyl-2-pyrrolidinonu (3 ml) a směs se zahřívá na 155 °C po dobu 4 hodin. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se voda, směs se extrahuje



s ethylacetátem, extrakt se promyje s nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (23 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (1:4) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,01-0,08 (m, 2H), 0,33-0,40 (m, 2H), 0,80-0,93 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 4,37 (s, 2H), 6,27 (d, $J = 3,7$ Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,5, 7,0$ Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 3,5$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

Příklad 212

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-[2-methoxy-6-methyl-4-(1,3-thiazol-2-yl)fenyl]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

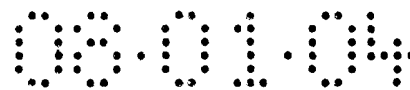
Po rozpuštění N-[7-(4-brom-2-methoxy-6-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylaminu (45 mg) v toluenu (0,60 ml) se přidá tributylstannylthiazol (52 mg) a komplex tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) (9 mg) a směs se zahřívá a míchá při teplotě 120 °C po dobu 2 hodin a poté se ochladí na teplotu místnosti a přidá se ethylacetát. Po odfiltrování vysrážené nerozpustné části se rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát:n-hexanu = 1:5) a získá se sloučenina uvedená v názvu (30 mg) jako bílé krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,08 (m, 4H), 0,25-0,38 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,95-3,07 (m, 4H), 3,79 (s, 3H), 6,53 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H).

Sloučenina příkladu 213 se připraví podle produkční metody příkladu 212.

Příklad 213

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-[2-methoxy-6-methyl-4-(3-pyridyl)fenyl]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin
(Světle žlutá pevná látka)



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,28-0,38 (m, 4H), 0,81-0,92 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,96-3,08 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 6,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,07 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,15 (s, 1H), 7,40 (dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,63 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,92 (s, 1H).

Příklad 214

3-((Cyklopropylmethyl)[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminomethyl)-2-pyridinol
(Bílé krystaly)

Po rozpuštění N-cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-[(2-methoxy-3-pyridyl)methyl]aminu (63 mg) v ethanolu (1 ml) se přidá roztok 4 N kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (1 ml) při teplotě místnosti a směs se zahřívá při zpětném toku 3 hodiny. K reakční směsi se přidá k neutralizaci nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný za chlazení ledem a směs se extrahuje s ethylacetátem. Získaná organická vrstva se promyje s vodou a suší se nad síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu (ethylacetát) a získá se sloučenina uvedená v názvu (49 mg) jako bílé krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,06 (m, 2H), 0,27-0,38 (m, 2H), 0,84-0,97 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,91-3,03 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,36 (s, 2H), 6,27 (dd, $J = 6,4, 6,4$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H).

Sloučenina příkladu 215 se připraví podle produkční metody příkladu 214.

Příklad 215

3-((Cyklopropylmethyl)[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminomethyl)-2-pyrazinol
(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,00-0,09 (m, 2H), 0,30-0,49 (m, 2H), 0,78-0,91 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,94-3,03 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,69 (s, 2H), 6,57 (dd, $J =$

1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,14 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,83 (br s, 2H).

Příklad 216

2-[3-[Di(cyklopropylmethyl)amino]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-3,5-dimethylfenol

Roztok 1 M bromidu boritého v dichlormethanu (0,42 ml) se přidá k roztoku N,N-di-cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]-pyridin-3-yl]aminu (35 mg) v dichlormethanu (10 ml) při teplotě místnosti pod atmosférou dusíku a směs se míchá 10 minut. Reakční směs se přidá k ledové vodě, směs se extrahuje s ethylacetátem a organická vrstva se promyje solankou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se za sníženého tlaku. Získaný zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (17 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (6:1) jako bílé krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,02 (m, 4H), 0,24-0,30 (m, 4H), 0,74-0,82 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 2,88-3,00 (m, 4H), 6,64 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,09 (dd, J = 6,8, 8,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 408 MH^+

Příklad 217

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2-ethoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

Po přidání ethanolu (2 μl), trifenylofosfinu (15 mg) a diethylazodikarboxylátu (9 μl) k roztoku 2-[3-[di(cyklopropylmethyl)amino]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-3,5-dimethylfenolu (15 mg) v tetrahydrofuranu (0,45 ml) pod atmosférou dusíku se směs míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se přidá k vodě, směs se extrahuje s ethylacetátem, organická vrstva se promyje solankou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentruje se za sníženého tlaku. Získaný zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (3,7 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (9:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,26-0,32 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 1,06 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 3,84-4,04 (m, 2H), 6,51 (dd, $J = 0,8, 8,4$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 0,8, 8,8$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 218 až 223 se připraví podle produkční metody příkladu 217.

Příklad 218

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-[2-(2-fluorethoxy)-4,6-dimethylfenyl]-2-(methylsulfanyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,82-0,92 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,02 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 3,94-4,50 (m, 4H), 6,53 (dd, $J = 0,8, 7,2$ Hz, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 219

N-[7-[2-(Cyklopropylmethoxy)-4,6-dimethylfenyl]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl] -N,N-dicyklopropylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,08 (m, 6H), 0,28-0,38 (m, 6H), 0,86-0,96 (m, 3H), 2,07 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,71 (dd, $J = 6,4, 10,0$ Hz, 1H), 3,81 (dd, $J = 6,4, 10,0$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 7,08 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 220

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-[2-(2-methoxyethoxy)-4,6-dimethylfenyl]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,78-0,88 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,00 (d, $J = 7,2$ Hz, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,28-3,36 (m, 1H),

3,38-3,44 (m, 1H), 3,90-3,96 (m, 1H), 3,44-4,10 (m, 1H), 6,50 (dd, $J = 1,2, 7,2$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 466 MH^+

Příklad 221

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2-izopropoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)-pyrazolo-[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ -0,02-0,02 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,82-0,92 (m, 2H), 0,96 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,98-3,08 (m, 4H), 4,24-4,36 (m, 1H), 6,51 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 7,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 450 MH^+

Příklad 222

2-[3-[Di(cyklopropylmethyl)amino]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl]-3,5-dimethylfenoxymethylkyanid

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,80-0,92 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,01 (d, $J = 6,4$ Hz, 4H), 4,57 (dd, $J = 16,0, 25,6$ Hz, 2H), 6,50 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 447 MH^+

Příklad 223

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-[2,4-dimethyl-6-(2-tetrahydro-1H-pyrrolylethoxy)fenyl]-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,24-0,34 (m, 4H), 0,78-0,88 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 4H), 2,01 (s, 3H), 2,20-2,32 (m, 4H), 2,37 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,42-2,58 (m,

2H), 2,94-3,04 (m, 4H), 3,92-4,06 (m, 2H), 6,47 (dd, $J = 1,6, 7,2$ Hz, 1H), 6,64 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 7,00 (dd, $J = 7,2, 9,2$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 505 MH^+

Příklad 224

N-Cyklopropyl-N-cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

Po rozpuštění N-cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (100 mg) v methanolu (10 ml) se přidá ((1-ethoxycyklopropyl)oxy)trimethylsilan (60 μ l), kyselina octová (298 μ l) a kyanborohydrid sodný a směs se zahřívá při zpětném toku 6 hodin. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se přidá nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný, směs se extrahuje s ethylacetátem a organická vrstva se promyje solankou. Po sušení získané organické vrstvy nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (74 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (10:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ -0,01-0,04 (m, 2H), 0,26-0,36 (m, 2H), 0,46-0,52 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,88-2,94 (m, 1H), 2,98-3,06 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 6,50 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Sloučenina příkladu 225 se připraví podle produkční metody příkladu 224.

Příklad 225

N-Cyklopropyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo [1,5a]-pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin
(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 0,42-0,57 (m, 4H), 1,55-1,64 (m, 1H), 1,75-1,95 (m, 3H), 2,00 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 1H), 3,06-3,13 (m, 1H), 3,42-3,48 (m, 1H), 3,64-3,71 (m, 4H), 3,79-3,88 (m, 2H), 6,50 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 226

N3-Cyklopropylmethyl-N3-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]nikotinamid

Triethylamin (0,038 ml) a hydrochlorid chlornikotinové kyseliny (20 mg) se přidají k roztoku N-cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (33 mg) v dichlormethanu (0,8 ml) za chlazení ledem a směs se míchá při stejné teplotě 1 hodinu. Za chlazení ledem se přidá nasycený vodný hydrogenuhlíčitan sodný, směs se extrahuje s ethylacetátem, extrakt se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a koncentruje se za sníženého tlaku. Zbytek se čistí sloupčovou chromatografií (ethylacetát:n-hexanu = 3:2) a získá se sloučenina uvedená v názvu (36 mg) jako bílé krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,08-0,33 (m, 2H), 0,37-0,54 (m, 2H), 1,03-1,17 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,87-3,97 (m, 1H), 6,57 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,95 (dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz, 1H), 7,17 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,31 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 8,56 (s, 1H).

Sloučenina příkladu 227 se připraví podle produkční metody příkladu 226.

Příklad 227

N1-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N1-(3-pyridylmethyl)-1-cyklopropankarboxamid

(Bílá amorfnní látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,61-0,71 (m, 2H), 1,01-1,11 (m, 2H), 1,45-1,52 (m, 1H), 1,91 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 4,57 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 5,25 (d, $J = 14,0$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,77 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 4,8, 8,0$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,41 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H).

Příklad 228

**N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfinyl)pyrazolo-
[1,5-a]pyridin-3-yl]amin**

m-Chlorperbenzoová kyselina (234 mg) se přidá k roztoku N,N-dicyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfonyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (200 mg) v dichlormethanu (10 ml) při 0 °C a směs se míchá 2 hodiny. K reakční směsi se přidá voda, směs se extrahuje s ethylacetátem, extrakt se promyje vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu (20 g) a sloučenina uvedená v názvu (162 mg) s získá ze směsi n-hexan-ethylacetátu (1:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,28-0,38 (m, 4H), 0,80-0,94 (m, 2H), 1,94 (s, 1,5 H), 2,00 (s, 1,5H), 2,39 (s, 3H), 2,96 (s, 1,5H), 2,97 (s, 1,5H), 3,04-3,16 (m, 4H), 3,64 (s, 1,5H), 3,66 (s, 1,5H), 6,66 (s, 0,5H), 6,67 (s, 0,5H), 6,72 (dd, $J = 2,6, 6,9$ Hz, 0,5H), 6,73 (dd, $J = 2,6, 6,9$ Hz, 0,5H), 6,74 (s, 0,5H), 6,76 (s, 0,5H), 7,15 (dd, $J = 6,8, 8,9$ Hz, 0,5H), 7,16 (dd, $J = 6,8, 8,9$ Hz, 0,5H), 7,60-7,68 (m, 1H).

Příklad 229

**N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfonyl)pyrazolo-
-[1,5-a]pyridin-3-yl]amin**

m-Chlorperbenzoová kyselina (91 mg) se přidá k roztoku N,N-dicyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfinyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (162 mg) v dichlormethanu (10 ml) při 0 °C a směs se míchá 4 hodiny. K reakční směsi se přidá voda, směs se extrahuje s ethylacetátem, extrakt se promyje s nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným a solankou, suší se nad síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu (10 g) a sloučenina uvedená v názvu (9 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (1:2) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,08 (m, 4H), 0,24-0,34 (m, 4H), 0,79-0,92 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,08 (dd, $J = 3,7, 6,8$ Hz, 4H), 3,21 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,78 (dd, $J = 1,4, 6,9$ Hz, 1H), 7,19 (dd, $J = 6,9, 8,9$ Hz, 1H), 7,72 (dd, $J = 1,4, 8,9$ Hz, 1H).

Příklad 230

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[2-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

2-Methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-3-nitrosopyrazolo[1,5-a]pyridin (200 mg) se suspenduje v ethanolu (10 ml) a poté se přidá voda (5 ml), kyselina octová (0,5 ml) a zinkový prášek (200 mg) a směs se zahřívá a míchá při 60 °C po dobu jedné hodiny. Reakční směs se filtruje, k filtrátu se přidá voda, filtrát se extrahuje s ethylacetátem a organická vrstva se promyje s nasyceným vodným hydrogenuhlíčitanem sodným a solankou. Získaná organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým, filtruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se 2-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin jako surový produkt. Tento produkt se rozpustí v tetrahydrofuranu (5 ml) bez čištění a po přidání cyklopropankarboxaldehydu (0,166 ml) a 3 M kyseliny sírové (0,739 ml) se přidá borohydrid sodný (56 mg) v pěti dávkách za intenzivního míchání a chlazení ledem a míchání pokračuje 1 hodinu. K reakční směsi se přidá nasycený vodný hydrogenuhlíčitan sodný, směs se extrahuje s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na siliakgelu a sloučenina uvedená v názvu (240 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (30:1) jako žlutý olej.

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0,02-0,04 (m, 4H), 0,26-0,34 (m, 4H), 0,80-0,90 (m, 2H), 2,00 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,87-2,98 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,44 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 7,02 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 1,6, 8,8 Hz, 1H).

Sloučenina příkladu 231 až 236 se připraví podle produkční metody příkladu 230.

Příklad 231

N-[2-Methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-ditetrahydro-2H-4-pyranylamin
(Světle hnědý prášek)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,42-1,56 (m, 4H), 1,72-1,80 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 3,33-3,43 (m, 6H), 3,70 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 4H), 6,43 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,26 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 232

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]-pyridin-3-yl]amin

(Bílé krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,05 (m, 4H), 0,27-0,34 (m, 4H), 0,78-0,91 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,87-2,96 (m, 4H), 3,71 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 6,47 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 233

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]-pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,05 (m, 4H), 0,23-0,33 (m, 4H), 0,79-0,91 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,85-2,99 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,40 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 234

N-[7-(2-Chlor-6-methoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylamin

(Bílé krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,06 (m, 4H), 0,24-0,35 (m, 4H), 0,79-0,90 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,86-2,99 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,46 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 235

N,N-Dicyklopropylmethyl-N-[2-methoxy-7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]-pyridin-3-yl]amin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,02 (m, 4H), 0,25-0,31 (m, 4H), 0,79-0,90 (m, 2H), 2,03 (s, 6H), 2,86-2,98 (m, 4H), 3,85 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,33 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 236

N-[7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-dicyklopropylmethylamin

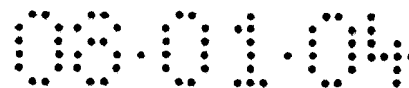
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,05 (m, 4H), 0,27-0,33 (m, 4H), 0,78-0,89 (m, 2H), 2,86-2,97 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,47 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,6, 8,6$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H).

Příklad 237

terc-Butyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-karbamát

Po rozpuštění terc-butyl-N-(7-brom-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)karbamátu (300 mg) v 1,2-dimethoxyethanu (10 ml) a vodě (5 ml) se přidá 6-methyl-2,4-dimethoxyfenylboronová kyselina (258 mg), komplex tetrakis(trifenylfosfin)palladia (0) (203 mg) a oktahydrát hydroxidu barnatého (415 mg) a směs se zahřívá a míchá při 80 °C po dobu 3 hodin. K reakční směsi se přidá voda, směs se extrahuje ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení získané organické vrstvy nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na sloupci silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (230 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (5:1) jako hnědý olej.



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,53 (s, 9H), 2,02 (s, 3H), 3,66 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,42 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 1H).

Příklad 238

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

Po rozpuštění terc-butyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]karbamátu (50 mg) v N,N-dimethylformamidu (2 ml), se přidá hydrid sodný (60%, 15 mg) za chlazení ledem a poté se přidá 2-tetrahydrofuranylmethylchlorid (16 μl) a směs se míchá 3 hodiny při teplotě 60 °C pod proudem dusíku. K reakční směsi se přidá voda, směs se extarhuje s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a získá se terc-butyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylkarbamát. Surový produkt se rozpustí v ethylacetátu (2 ml) bez čištění, přidá se 4 N roztok kyseliny chlorovodíkové v ethylacetátu (4 ml) a směs se míchá při 40 °C po dobu 1 hodiny. Reakční směs se neutralizuje s 5 N vodným roztokem hydroxidu sodného za chlazení ledem, směs se poté extrahuje s ethylacetátem a organická vrstva se promyje vodou a solankou. Získaná organická vrstva se suší nad bezvodým síranem hořečnatým a filtruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a získá se N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin jako surový produkt. Tento produkt se rozpustí v tetrahydrofuranu (2 ml) bez čištění a po přidání cyklopropankarboxaldehydu (27 μl) a 3 M vodné kyseliny sírové (0,121 ml) se přidá borohydrid sodný (9 mg) v pěti částech za intenzivního míchání a chlazení ledem a míchání pokračuje po dobu 30 minut. K reakční směsi se přidá nasycený hydrogenuhličitan sodný, směs se extrahuje s ethylacetátem, rozpouštědlo se odstraní odpařením za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (31 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (5:1) jako žlutý olej.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,06-0,01 (m, 2H), 0,25-0,32 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,52-1,70 (m, 1H), 1,74-1,95 (m, 3H), 2,01 (s, 1,5H), 2,03 (s, 1,5H), 2,80-3,06 (m, 3H), 3,26-

3,35 (m, 1H), 3,65-3,72 (m, 4H), 3,80-3,90 (m, 8H), 6,38-6,42 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 6,47 (s, 1H), 6,99-7,05 (m, 1H), 7,34-7,40 (m, 1H).

Sloučeniny příkladů 239 až 255 dále se připraví podle produkčních metod příkladů 237 a 238.

Příklad 239

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Světle žlutý olej)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0,08-0,04 (m, 2H), 0,22-0,36 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,00 (s, 3H), 2,21-2,31 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,75-2,89 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 1H), 3,09-3,19 (m, 1H), 3,54-3,82 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,41 (dd, J = 1,5, 6,8 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,03 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,5, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 240

N-[7-(2-Chlor-6-methoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyklopropylmethyl-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0,06-0,03 (m, 2H), 0,26-0,35 (m, 2H), 0,78-0,87 (m, 1H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,78-2,88 (m, 2H), 2,93-3,03 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,56-3,84 (m, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 6,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Příklad 241

N-[7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyklopropylmethyl-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,08 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,75-0,87 (m, 1H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 2,16-2,29 (m, 1H), 2,78-2,86 (m, 2H), 2,93-3,01 (m, 1H), 3,09-3,18 (m, 1H), 3,57-3,85 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,48 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 242

N-[7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl] -N-cyklopropylinethyl--N-tetrahydro-2-furanylmethylamin
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,04 (m, 2H), 0,27-0,34 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,49-1,68 (m, 2H), 1,71-1,95 (m, 2H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,98-3,05 (m, 1H), 3,27-3,35 (m, 1H), 3,53-3,72 (m, 1H), 3,78-3,88 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 6,48 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Příklad 243

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin
(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,06-0,02 (m, 2H), 0,25-0,35 (m, 2H), 0,77-0,86 (m, 1H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,02 (s, 1,5H), 2,03 (s, 1,5H), 2,22-2,30 (m, 1H), 2,76-2,88 (m, 2H), 2,93-3,02 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,63-3,68 (m, 1H), 3,68 (s, 1,5H), 3,69 (s, 1,5H), 3,73-3,85 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 6,41 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,28-7,32 (m, 1H).

Příklad 244

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutá amorfni látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,58-1,70 (m, 1H), 1,85-1,96 (m, 1H), 2,20-2,33 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,83 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,98 (dd, $J = 8,5, 12,0$ Hz, 1H), 3,14 (dd, $J = 6,7, 12,0$ Hz, 1H), 3,59 (dd, $J = 5,9, 8,5$ Hz, 1H), 3,62-3,86 (m, 3H), 3,72 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 6,49 (dd, $J = 1,5, 6,7$ Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 245

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,80-0,93 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,73-1,96 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,83-2,96 (m, 2H), 3,02 (dd, $J = 7,0, 12,0$ Hz, 1H), 3,33 (dd, $J = 5,7, 12,0$ Hz, 1H), 3,64-3,76 (m, 1H), 3,72 (s, 6H), 3,80-3,92 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 6,49 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,51 (s, 2H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,9$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 246

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,08-0,03 (m, 2H), 0,22-0,33 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,56-1,70 (m, 1H), 1,73-1,96 (m, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,80-3,06 (m, 3H), 3,25-3,37 (m, 1H), 3,63-3,72 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,79-3,91 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,40 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 247

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-(3-furymethyl)amin

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,87 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 4,11 (s, 2H), 6,34-6,38 (m, 1H), 6,48 (dd, $J = 1,5, 6,9$ Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H).

Příklad 248

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-furylmethyl)amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,28-0,37 (m, 2H), 0,80-0,94 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,93 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 4,24 (s, 2H), 6,07 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H), 6,22 (dd, $J = 1,8, 3,1$ Hz, 1H), 6,46 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,98 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H), 7,24-7,34 (m, 1H).

Příklad 249

N-[7-(2-Chlor-6-methoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyklopropylmethyl-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,36 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,78-1,98 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,84-2,98 (m, 2H), 3,02-3,08 (m, 1H), 3,30-3,38 (m, 1H), 3,68-3,74 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,82-3,92 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 6,49 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,6, 9,2$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 456 MH^+

Příklad 250

N-[2-Methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,89 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,32-1,42 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,99 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 2,18-2,28 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 3H), 3,05-3,12 (m, 1H), 3,53-3,58 (m, 1H), 3,63-3,69 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,72-3,83 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,41 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,25-7,28 (m, 1H).

Příklad 251

N-[2-Methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-2-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,35-1,44 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 1H), 1,74-1,96 (m, 3H), 1,99 (s, 1,5H), 2,00 (s, 1,5H), 2,41 (s, 3H), 2,94 (dd, $J = 6,8, 12,4$ Hz, 1H), 2,99 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 3,25 (ddd, $J = 4,0, 5,6, 12,4$ Hz, 1H), 3,64-3,70 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,80-3,85 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 6,40 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,03 (d, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,34 (td, $J = 1,8, 6,8$ Hz, H).

Příklad 252

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-methoxy-7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

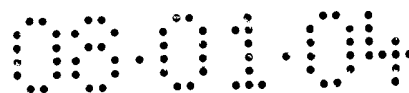
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,10-0,00 (m, 2H), 0,22-0,32 (m, 2H), 0,76-0,86 (m, 1H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,20-2,31 (m, 1H), 2,79-2,86 (m, 2H), 2,93-3,02 (m, 1H), 3,10-3,19 (m, 1H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 3,72-3,85 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 6,34 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 253

N-Cyklopropylmethyl-N-7-[2-(fluormethoxy)-4,6-dimethylfenyl]-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)



^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,06 (m, 2H), 0,24-0,36 (m, 2H), 0,78-0,90 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 1H), 1,90-1,98 (m, 1H), 2,08 (br s, 3H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,80-2,90 (m, 2H), 2,96-3,04 (m, 1H), 3,14-3,20 (m, 1H), 3,58-3,86 (m, 4H), 3,86 (s, 3H), 5,38-5,66 (m, 2H), 6,45 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 7,06 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 254

N-Cyklopropyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,28-0,32 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,94 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,30 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,82-3,86 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 4,91 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 454 MH^+

Příklad 255

N-Cyklopropyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]amin

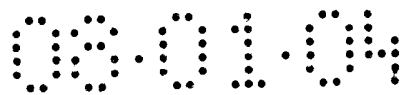
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (1, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,87 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,82-3,90 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,97 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 468 MH^+

Příklad 256

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin



Po rozpuštění N-cyklopropylmethyl-N-2-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (134 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) se přidá tetrahydro-2H-4-pyranylkarbaldehyd (131 mg) a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. K reakční směsi se přidá nasycený vodný hydrogenuhličitan sodný, směs se extrahuje s ethylacetátem a extrakt se promyje solankou. Po sušení nad bezvodým síranem hořečnatým a filtraci se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku, zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (120 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (4:1) jako žlutá amorfnní látka.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,12 (m, 2H), 0,30-0,44 (m, 2H), 0,84-0,97 (m, 1H), 1,30-1,44 (m, 2H), 1,58-1,74 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 2,82-2,96 (m, 2H), 2,97-3,10 (m, 2H), 3,38 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,96-4,06 (m, 2H), 6,49 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,10 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladu 257 až 266 se připraví podle produkční metody příkladu 256.

Příklad 257

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamin

(Žlutý olej)

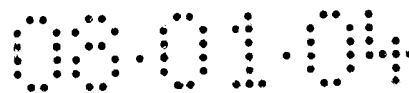
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,10- -0,01 (m, 2H), 0,20-0,28 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,44-1,56 (m, 2H), 1,78-1,85 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,87-2,99 (m, 2H), 3,14-3,34 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,41 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 258

N-[7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyklopropylmethyl--N-tetrahydro-2H-4-pyranylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,04 (m, 2H), 0,21-0,30 (m, 2H), 0,68-0,78 (m, 1H), 1,41-1,55 (m, 2H), 1,75-1,85 (m, 2H), 2,89-2,96 (m, 2H), 3,12-3,22 (m, 1H), 3,32-3,42 (m,



2H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,88-3,98 (m, 2H), 6,49 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J = 2,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,36 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 259

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,06- -0,02 (m, 2H), 0,20-0,28 (m, 2H), 0,70-0,80 (m, 1H), 1,44-1,55 (m, 2H), 1,78-1,86 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,88-3,00 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 1H), 3,34-3,42 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,41 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 260

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín

(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,06 (m, 2H), 0,24-0,33 (m, 2H), 0,72-0,85 (m, 1H), 1,46-1,60 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,16-3,28 (m, 1H), 3,41 (dt, $J = 1,8, 12,0$ Hz, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,93-4,03 (m, 2H), 6,52 (dd, $J = 1,5, 7,0$ Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 7,06 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,34 (dd, $J = 1,3, 8,9$ Hz, 1H).

Příklad 261

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-tetrahydro-2H-3-pyranylamín

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,06 (m, 2H), 0,26-0,38 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,32-1,44 (m, 1H), 1,62-1,76 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,09-2,16 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,94-3,08 (m, 2H), 3,20-3,30 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,84-3,92 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 4,12-4,22 (m, 1H),

6,51 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,13 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,6, 9,2$ Hz, 1H).

Příklad 262

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin
(Žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,08 (m, 2H), 0,28-0,40 (m, 2H), 0,80-0,94 (m, 1H), 1,20-1,38 (m, 2H), 1,52-1,70 (m, 1H), 1,74-1,84 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,84 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 2,97 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,33 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,90-4,00 (m, 2H), 6,52 (dd, $J = 1,4, 6,9$ Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,33 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 263

N-[7-(2-Chlor-6-methoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-cyklopropylmethyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín
(Žlutá pevná látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,02 (m, 2H), 0,28-0,32 (m, 2H), 0,74-0,84 (m, 1H), 1,50-1,64 (m, 2H), 1,84-1,92 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,99 (br d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,20-3,30 (m, 1H), 3,40-3,48 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 3,96-4,04 (m, 2H), 6,53 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 7,09 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 456 MH^+

Příklad 264

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-methoxy-7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylamín
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,10- -0,05 (m, 2H), 0,17-0,24 (m, 2H), 0,67-0,78 (m, 1H), 1,42-1,55 (m, 2H), 1,77-1,87 (m, 2H), 2,02 (s, 6H), 2,90-2,96 (m, 2H), 3,13-3,23 (m, 1H),

3,33-3,43 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90-3,99 (m, 2H), 6,35 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,70 (s, 2H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 265

N-[2-Methoxy-7-(2-methoxy-4,6-dimethylphenylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Bílá amorfnní látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,16-1,29 (m, 2H), 1,39-1,59 (m, 3H), 1,64-1,84 (m, 4H), 1,99 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,90-3,04 (m, 3H), 3,20-3,40 (m, 4H), 3,70 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 3,86-3,97 (m, 4H), 6,41 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 266

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-(1,3-oxazol-2-ylmethyl)amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,10 (m, 2H), 0,28-0,38 (m, 2H), 0,82-0,96 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,97 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,84 (s, 3H), 4,38 (s, 2H), 6,44-6,53 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,7, 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H), 7,55 (s, 1H).

MS (ESI) m/z 449 MH^+

Příklad 267

N-[7-(2-Methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-pyridyl)amin

Po rozpuštění [7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (40 mg) v toluenu (1 ml) se přidá 2-brompyridin (0,013 ml), terc-butoxid sodný (25 mg) a komplex dichlorbis(tri-*o*-tolylfosfin)palladia (3 mg) a směs se zahřívá a míchá při teplotě 120 °C 5 hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti, přidá se voda a směs

se extrahuje s ethyacetátem. Organická vrstva se promyje solankou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a zahustí se za sníženého tlaku. Získaný zbytek se čistí sloupcovou chromatografií na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (12 mg) se získá ze směsi ethylacetát:hexanu (1:2) jako bílé krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2,05 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 6,61 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,89 (ddd, J = 0,8, 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 0,8, 8,4 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,54 (ddd, J = 0,8, 7,2, 8,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, J = 0,8, 4,8 Hz, 1H).

Příklad 268

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(2-pyridyl)amin

Sloučenina uvedená v názvu (4 mg) se získá jako světle žluté krystaly stejným způsobem jako příklad 267 za použití N-cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]aminu (50 mg), s $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ jako katalyzátorem a také za použití 2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftylu a terc-butoxidu sodného.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,05-0,17 (m, 2H), 0,29-0,41 (m, 2H), 1,09-1,20 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 3,72 (s, 3H), 6,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,62 (dd, J = 0,8, 6,8 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 7,12 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 0,8, 8,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 7,2, 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,8 Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 269 až 270 se připraví podle produkčních metod příkladů 267 a 268.

Příklad 269

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-(2-pyridyl)amin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,90-0,96 (m, 3H), 1,60-1,75 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 6,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,55 (dd, J = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,69

(dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 7,2, 8,8$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H).

Příklad 270

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-(2-pyridyl)amin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,09-0,17 (m, 2H), 0,32-0,40 (m, 2H), 1,09-1,21 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 3,74 (s, 6H), 3,87 (s, 6H), 6,28 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,52 (s, 2H), 6,53 (dd, $J = 5,0, 7,2$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,08 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,2, 8,4$ Hz, 1H), 8,18 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H).

Příklad 271

3-(2,5-Diethyl-1H-1-pyrrolyl)-7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin

Po rozpuštění 7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethyl-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyridinu

(600 mg) ve směsi ethanolu (30 ml) a vody (30 ml) se přidá kyselina octová (3 ml) a zinkový prášek (600 mg) a směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 2 hodin. Ethanol se z reakční směsi oddestiluje za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá nasycený vodný hydrogenuhličitán sodný a ethylacetát a směs se extrahuje ethylacetátem. Získané organické vrstvy se spojí, promyjí se vodou a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku a získá se 7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin (500 mg) jako surový produkt.

Získaný surový produkt 7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-aminu (160 mg) se rozpustí v toluenu (50 ml), ke směsi se přidá 3,6-oktandion (1 g) a kyselina octová (15 ml) a směs se zahřívá při zpětném toku 4 hodiny. Z reakční směsi se oddestiluje toluen za sníženého tlaku, ke zbytku se přidá nasycený vodný hydrogenuhličitán sodný a směs se extrahuje s ethylacetátem. Extrahovaná organická vrstva se promyje s vodou, suší se nad bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědla se oddestilují za sníženého tlaku.

Získaný zbytek se podrobí sloupcové chromatografii na silikagelu a sloučenina uvedená v názvu (19 mg) se získá ze směsi n-hexan:ethylacetátu (10:1) jako bílé krystaly.

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,07 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,08 (t, $J = 7,6$ Hz, 6H), 2,25 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,26 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,55 (q, $J = 8,0$ Hz, 2H), 3,73 (s, 6H), 5,99 (s, 2H), 6,54 (s, 2H), 6,73 (dd, $J = 2,0, 6,4$ Hz, 1H), 7,10-7,15 (m, 2H).

Sloučeniny příkladů 272 až 276 se připraví podle produkční metody příkladu 25.

Příklad 272

N3-Cyklopropylmethyl-N3-tetrahydro-3-furanylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-4-methyl-3-pyridyl]-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,05 (m, 2H), 0,35-0,42 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,55-1,70 (m, 1H), 1,85-1,95 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,06-3,11 (m, 1H), 3,14 (s, 6H), 3,17-3,25 (m, 2H), 3,60-3,84 (m, 4H), 6,46 (s, 1H), 6,53 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 1,6, 9,2$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

Příklad 273

N3-Cyklopropylmethyl-N3-tetrahydro-3-furanylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-2,4-dimethyl-3-pyridyl]-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,00 (m, 2H), 0,30-0,40 (m, 2H), 0,75-0,90 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,60-1,70 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,22-2,32 (m, 1H), 2,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,91 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,05-3,15 (m, 7H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,59-3,88 (m, 4H), 6,31 (s, 2H), 6,46 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 9,2$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 274

N-Cyklopropylmethyl-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-[2-ethyl-7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,04 (m, 2H), 0,34-0,38 (m, 2H), 0,84-0,96 (m, 1H), 1,25 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,05 (s, 6H), 2,81 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,41 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,86-3,90 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,98-4,04 (m, 2H), 6,47 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,73 (s, 2H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,51 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 275

N3-Cyklopropylmethyl-N3-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-7-[6-(dimethylamino)-4-methyl-3-pyridyl]-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,80-0,92 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,81 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,03 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,15 (s, 6H), 3,36 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,80-3,88 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,91 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,46 (s, 1H), 6,53 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,49 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H), 8,16 (s, 1H).

Příklad 276

N3-Cyklopropylmethyl-N3-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-7-[6-(dimethylamino)-2,4-dimethyl-3-pyridyl]-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,32-0,38 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,26 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,99 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,81 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 3,07 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,16 (s, 6H), 3,04 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,82-3,90 (m, 2H), 3,96-4,02 (m, 2H), 4,96 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,48 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 277 až 286 se připraví podle produkční metody příkladu 47.

Příklad 277

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-propyl-N-tetrahydro-2N-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,22-1,32 (m, 2H), 1,39 (ddq, $J = 7,3, 7,3, 7,3$ Hz, 2H), 1,51-1,63 (m, 1H), 1,70-1,78 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,74 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,93-2,98 (m, 2H), 2,97 (dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz, 2H), 3,26-3,35 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,90-3,97 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 278

N-Butyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,86 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H), 1,20 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,16-1,42 (m, 6H), 1,49-1,63 (m, 1H), 1,66-1,80 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,73 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,95 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,30 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,88-4,00 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,4, 6,9$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 466 MH^+

Příklad 279

N-Cyklobutylmethyl-N-[1-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,17-1,32 (m, 2H), 1,50-1,66 (m, 3H), 1,67-1,94 (m, 6H), 2,25-2,40 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,72 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,93 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,04 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,31 (dt, $J = 1,9, 12,0$ Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,88-4,00 (m, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 7,0, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,5, 8,8$ Hz, 1H).

MS (ESI) m/z 478 MH^+

Příklad 280

N-Butyl-N-[2-ethyl-7-(2,4,6-trimethoxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4--pyranylmethylamin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,22-1,40 (m, 6H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,70-1,77 (m, 2H), 2,73 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,95 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,00 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 6,24 (s, 2H), 6,58 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 281

N-Cyklobutylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2,4,6-trimethoxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,23-1,30 (m, 2H), 1,52-1,62 (m, 3H), 1,71-1,82 (m, 4H), 1,82-1,92 (m, 2H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,72 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,03 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,26-3,34 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 6,24 (s, 2H), 6,57 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 282

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(2,4,6-trimethoxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,03 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H), 1,23 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,23-1,34 (m, 2H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,73-1,80 (m, 2H), 2,78 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,89 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,05 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,27-3,36 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,92-3,97 (m, 2H), 6,26 (s, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 283

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-ditetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutá amorfnní látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,20-1,31 (m, 4H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,70-1,78 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 2,74 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,93 (d, $J = 6,8$ Hz, 4H), 3,26-3,34 (m, 4H), 3,71 (s, 6H), 3,90-3,96 (m, 4H), 6,52 (s, 2H), 6,62 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 284

N3-Cyklopropylmethyl-N3-tetrahydro-2H-4-pyranylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-4-methyl-3-pyridyl]-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,33-0,41 (m, 2H), 0,78-0,91 (m, 1H), 1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,23-1,36 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 1H), 1,72-1,82 (m, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,80 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,07 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,17 (s, 6H), 3,33 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,55 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,48 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).

Příklad 285

N3-Cyklopropylmethyl-N3-tetrahydro-2H-4-pyranylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-2,4-dimethyl-3-pyridyl]-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,08- -0,02 (m, 2H), 0,29-0,35 (m, 2H), 0,76-0,87 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 1H), 1,72-1,81 (m, 2H), 1,96 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,84-2,90 (m, 2H), 3,02-3,07 (m, 2H), 3,12 (s, 6H), 3,27-3,36 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,44 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 286

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-ethylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,00 (m, 2H), 0,31-0,36 (m, 2H), 0,77-0,87 (m, 1H), 1,21 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,22-1,32 (m, 2H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 2H), 2,00 (s, 3H), 2,72-2,79 (m, 2H), 2,87 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 3,04 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,27-3,35 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,90-3,96 (m, 2H), 6,43 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 287 až 292 se připraví podle produkčních metod příkladů 102 a 103.

Příklad 287

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-[(3-methyl-5-izoxazolyl)methyl]amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,01-0,06 (m, 2H), 0,31-0,38 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,97-3,03 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,43 (s, 2H), 5,95 (s, 1H), 6,49 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 288

N3-Cyklopropylmethyl-N3-[6-(dimethylamino)-2-pyridyl]methyl-7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,02 (m, 2H), 0,25-0,32 (m, 2H), 0,84-0,93 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,94-3,00 (m, 2H), 3,04 (s, 6H), 3,66 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 6,34 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 7,3, 8,2$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 289

N-Cyklopropylmethyl-N-(5-izoxazolylmethyl)-N-[7-(2-methoxy-4,6-dimethylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,08 (m, 2H), 0,31-0,41 (m, 2H), 0,83-0,93 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,98-3,08 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 6,14 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,51 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,66 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 7,04 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,2 Hz, 1H).

Příklad 290

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-propylamin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,87 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40 (tq, J = 7,2, 7,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,14 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,29 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,81 (s, 6H), 3,82-3,88 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 4,92 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 1,6, 6,8 Hz, 1H), 7,04 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Příklad 291

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)amin

(Světle žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,06 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,82-0,92 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,02 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,78-3,84 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,92 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 6,47 (s, 2H), 6,56 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 7,2, 8,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H).

Příklad 292

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,56-1,66 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,20-2,32 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,08-3,16 (m, 1H), 3,22-3,32 (m, 3H), 3,56-3,68 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,72-3,84 (m, 2H), 3,84-3,88 (m, 2H), 3,94-3,98 (m, 2H), 4,93 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,48 (s, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 7,2, 8,8$ Hz, 1H), 7,39 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 293 a 294 se připraví podle produkční metody příkladu 159.

Příklad 293

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,22-1,32 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,76-1,84 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 3,09 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,25 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,24-3,36 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,82-3,88 (m, 2H), 3,90-3,98 (m, 4H), 4,92 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 294

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-(methylsulfanyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-di-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Světle žlutá amorfnní látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,21-1,32 (m, 4H), 1,48-1,61 (m, 2H), 1,74-1,83 (m, 4H), 2,43 (s, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,89-2,95 (m, 4H), 3,26-3,35 (m, 4H), 3,70 (s, 6H), 3,89-3,96 (m, 4H), 6,48 (s, 2H), 6,59 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 295 až 298 se připraví podle produkčních metod příkladů 237 až 238.

Příklad 295

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,54-1,66 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 2,18-2,32 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,98-3,06 (m, 1H), 3,14-3,24 (m, 3H), 3,52-3,68 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,72-3,84 (m, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 2H), 4,91 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,48 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 296

N3-Cyklopropylmethyl-N3-tetrahydro-3-furanylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-2,4-dimethyl-3--pyridyl]-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,09-0,01 (m, 2H), 0,23-0,33 (m, 2H), 0,75-0,86 (m, 1H), 1,58-1,69 (m, 1H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,20-2,30 (m, 1H), 2,79-2,85 (m, 2H), 2,94-3,01 (m, 1H), 3,10-3,18 (m, 1H), 3,13 (s, 6H), 3,55-3,61 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 3,71-3,83 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 6,29 (s, 1H), 6,34 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 297

N3-Cyklopropylmethyl-N3-tetrahydro-3-furanylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-4-methyl-3-pyridyl]-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,06-0,05 (m, 2H), 0,25-0,36 (m, 2H), 0,75-0,87 (m, 1H), 1,57-1,68 (m, 1H), 1,84-1,96 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,15-2,29 (m, 1H), 2,78-2,85 (m, 2H), 2,92-3,01 (m, 1H), 3,08-3,17 (m, 1H), 3,15 (s, 6H), 3,56-3,69 (m, 2H), 3,70-3,83 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 6,41 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 8,13 (s, 1H).

Příklad 298

N-Cyklopropylmethyl-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-[2-methoxy-7-(4-methoxy-2,6-dimethylfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]amin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,06 (m, 2H), 0,24-0,34 (m, 2H), 0,84-0,96 (m, 1H), 2,07 (s, 6H), 2,99 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,35 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,84-3,92 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 3,94-4,04 (m, 2H), 4,98 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,39 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 6,74 (s, 2H), 7,07 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H).

Sloučeniny příkladů 299 až 312 se připraví podle produkční metody příkladu 256.

Příklad 299

N-Butyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo [1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,83-0,89 (m, 3H), 1,18-1,38 (m, 6H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,68-1,77 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,86 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,90-2,95 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,88-3,96 (m, 2H), 6,46-6,49 (m, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,00 (dd, $J = 6,4, 8,8$ Hz, 1H), 7,22-7,24 (m, 1H).

Příklad 300

N-Cyklobutylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Světle žluté krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,18-1,30 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 3H), 1,70-1,90 (m, 6H), 2,28-2,36 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,84 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,25-3,33 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,88-3,94 (m, 2H), 6,47 (dd, $J = 1,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,49 (s, 2H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,22 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 301

N-[7-(2,6-Dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-(1,3-dioxolan-2-ylmethyl)-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,20-1,32 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,99 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,18 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,24-3,32 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,80-3,86 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 4H), 4,89 (t, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,49 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,03 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 302

N-Butyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylin

(Bílé krystaly)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,79-0,87 (m, 3H), 1,23-1,36 (m, 4H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 3,01-3,13 (m, 3H), 3,32-3,41 (m, 2H), 3,72 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 2H), 6,49 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 303

N-Cyklobutylmethyl-N-[7-(2,6-dimethoxy-4-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylin

(Bílá amorfnní látka)

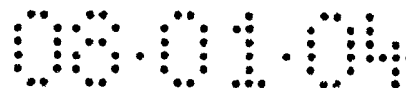
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,43-1,85 (m, 6H), 2,19-2,29 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 3,00-3,10 (m, 3H), 3,31-3,40 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,90-3,98 (m, 2H), 6,48 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,50 (s, 2H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 304

N-[7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanilmethyl-N-tetrahydro-2H-4-pyranylin

(Světle žlutá amorfnní látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,41-1,65 (m, 3H), 1,74-1,91 (m, 3H), 2,08-2,17 (m, 1H), 2,93-3,08 (m, 2H), 3,11-3,18 (m, 1H), 3,30-3,40 (m, 2H), 3,54-3,72 (m, 3H), 3,75-3,83 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,90-3,97 (m, 2H), 6,50 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 2,4,$



8,4 Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Příklad 305

N-[7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranyln-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Světle žlutá amorfni látka)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,17-1,30 (m, 2H), 1,36-1,54 (m, 3H), 1,65-1,74 (m, 2H), 1,75-1,83 (m, 2H), 2,91-3,05 (m, 3H), 3,20-3,29 (m, 2H), 3,30-3,39 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,85-3,97 (m, 4H), 6,50 (dd, $J = 1,3, 6,8$ Hz, 1H), 6,91 (dd, $J = 2,4, 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,25 (dd, $J = 1,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H).

Příklad 306

N-Butyl-N-[2-methoxy-7-(2,4,6-trimethoxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0,85 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,19-1,36 (m, 6H), 1,49-1,55 (m, 1H), 1,70-1,77 (m, 2H), 2,87 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,94 (m, 2H), 6,24 (s, 2H), 6,48 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,23 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 307

N-Cyklobutylmethyl-N-[2-methoxy-7-(2,4,6-trimethoxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,20-1,30 (m, 2H), 1,49-1,60 (m, 3H), 1,70-1,86 (m, 6H), 2,28-2,35 (m, 1H), 2,83 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 2,95 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,88-3,94 (m, 2H), 6,23 (s, 2H), 6,47 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,00 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,21 (dd, $J = 1,6, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 308

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-methoxy-7-(2,4,6-trimethoxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-
N--tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,02 (m, 2H), 0,28-0,34 (m, 2H), 0,80-0,90 (m, 1H),
1,18-1,32 (1, 2H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,72-1,77 (m, 2H), 2,80 (d, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,94 (d, $J =$
7,2 Hz, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 3,71 (s, 6H), 3,86 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,88-3,94 (m, 2H),
6,24 (s, 2H), 6,47 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,99 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,28 (dd, $J = 1,6,$
8,8 Hz, 1H).

Příklad 309

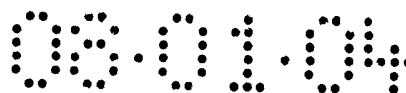
N3-Cyklopropylmethyl-N3-tetrahydro-2H-4-pyranylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-2,4-di-
methyl-3-pyridyl]-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,30-0,38 (m, 2H), 0,82-0,96 (m, 1H),
1,28-1,43 (m, 2H), 1,57-1,72 (m, 1H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,05 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,87 (d, J
 $= 6,6$ Hz, 2H), 3,03 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,21 (s, 6H), 3,38 (dt, $J = 2,0, 12,0$ Hz, 2H), 3,93 (s,
3H), 3,96-4,05 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 6,42 (dd, $J = 1,5, 6,8$ Hz, 1H), 7,07 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz,
1H), 7,38 (dd, $J = 1,4, 8,8$ Hz, 1H).

Příklad 310

N3-Cyklopropylmethyl-N3-tetrahydro-2H-4-pyranylmethyl-7-[6-(dimethylamino)-4-methyl-
-3-pyridyl]-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-amin
(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,03-0,08 (m, 2H), 0,29-0,38 (m, 2H), 0,78-0,94 (m, 1H),
1,24-1,38 (m, 2H), 1,50-1,66 (m, 1H), 1,73-1,84 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,84 (d, $J = 6,8$ Hz,
2H), 2,98 (d, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,19 (s, 6H), 3,33 (dt, $J = 1,6, 12,0$ Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,90-
4,00 (m, 2H), 6,45 (dd, $J = 0,6, 6,8$ Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 7,05 (dd, $J = 6,8, 7,3$ Hz, 1H), 7,36
(dd, $J = 0,7, 8,8$ Hz, 1H), 8,19 (s, 1H).



Příklad 311

N-[7-(2-Chlor-4-methoxyfenyl)-2-methoxypyrazolo [1,5-a]pyridin-3-yl]-N,N-ditetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1,18-1,31 (m, 4H), 1,46-1,58 (m, 2H), 1,70-1,80 (m, 4H), 2,81-2,88 (m, 4H), 3,24-3,34 (m, 4H), 3,88 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 3,89-3,96 (m, 4H), 6,50 (dd, J = 1,3, 6,8 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 2,4, 8,4 Hz, 1H), 7,02 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 1,3, 8,8 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,4 Hz, 1H).

Příklad 312

N-Cyklopropylmethyl-N-[7-(2,4-dimethoxy-6-methylfenyl)-2-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin--3-yl]-N-tetrahydro-2H-4-pyranylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,05-0,00 (m, 2H), 0,23-0,34 (m, 2H), 0,76-0,86 (m, 1H), 1,22-1,33 (m, 2H), 1,50-1,60 (m, 1H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,02 (s, 3H), 2,74-2,86 (m, 2H), 2,89-3,00 (m, 2H), 3,29 (dt, J = 2,0, 11,6 Hz, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,88-3,94 (m, 2H), 6,39 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 6,8, 9,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 1,2, 9,2 Hz, 1H).

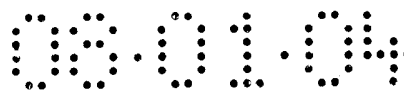
Sloučeniny příkladů 313 až 314 se připraví podle produkční metody příkladu 40.

Příklad 313

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(4-ethyl-2,6-dimethoxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]-N-tetrahydro-3-furanylmethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,04-0,02 (m, 2H), 0,32-0,40 (m, 2H), 0,78-0,88 (m, 1H), 1,12-1,36 (m, 6H), 1,56-1,64 (m, 1H), 1,82-1,92 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,66-2,78 (m, 4H), 2,84-2,92 (m, 2H), 3,02-3,10 (m, 1H), 3,18-3,24 (m, 1H), 3,76-3,82 (m, 4H), 3,69 (s, 6H), 6,51 (s, 2H), 6,57 (dd, J = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 6,8, 8,8 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 1,2, 8,8 Hz, 1H).



Příklad 314

N-Cyklopropylmethyl-N-[2-ethyl-7-(4-ethyl-2,6-dimethoxyfenyl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl]
--N-tetrahydro-2H-4-pyranylinethylamin

(Žlutý olej)

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0,02-0,04 (m, 2H), 0,34-0,40 (m, 2H), 0,80-0,88 (m, 1H), 1,22-1,36 (m, 2H), 1,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H), 1,54-1,66 (m, 1H), 1,74-1,82 (m, 2H), 2,74 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,79 (q, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,90 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,60 (d, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,30-3,38 (m, 2H), 3,73 (s, 6H), 3,92-3,98 (m, 2H), 6,55 (s, 2H), 6,61 (dd, $J = 1,6, 6,8$ Hz, 1H), 7,01 (dd, $J = 6,8, 8,8$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 1,2, 8,8$ Hz, 1H).

V předkládaném vynálezu se mohou v příkladech a produkčních příkladech aldehydové sloučeniny, halogenované sloučeniny a sulfonáty, jako dihydro-2H-pyran-3(4H)on [CAS č. 23462-75-1], (R)-3-tetrahydropyrankarboxaldehyd [CAS č. 143810-10-0], (S)-3-tetrahydropyrankarboxaldehyd [CAS č. 141822-85-7], ($\pm$)-3-tetrahydropyrankarboxaldehyd [CAS č. 77342-93-9], 3-formyl-5,6-dihydro-2H-pyran [CAS č. 13417-49-7], 2-oxazolkarboxaldehyd [CAS č. 65373-52-6], 6-dimethylamino-2-pyridinkarboxaldehyd [CAS č. 208110-83-2], 6-dimethylamino-3-pyridinkarboxaldehyd [CAS č. 149805-92-5], 3-methyl-5-izoxazolmethanolmethansulfonát [CAS č. 96603-41-7], 3-(fenylmethoxy)-1-butanol-4-methylbenzensulfonát [CAS č. 96556-29-5], [(2-brom-1-methylmethoxy)methyl]benzen [CAS č. 135364-12-4], 5-(brommethyl)izoxazol [CAS č. 69735-35-9] a podobně použít jako výchozí materiály.

Testovací příklady

Sloučeniny podle vynálezu byly hodnoceny na vazebnou aktivitu vůči receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRFR) a vůči inhibici produkce cAMP. Testovací metody a výsledky byly následující.

Testovací příklad 1

Zkouška na vazbu CRFR

(1) Příprava membrány

Jako experimentální materiál pro zkoušku na vazbu membrány se použila membránová frakce buněk vysoce exprimující lidský CRFR1. Buňky exprimující CRFR se připravily následujícím způsobem. Gen CRFR1 plné délky se získal z knihovny lidské mozkové DNA (QuickCloneTM, Clontech) pomocí PCR. Získané fragmenty DNA se vložily do klonovacích vektorů a stanovila se základní sekvence. cDNA mající správnou základní sekvenci se poté opět připojila k expresnímu vektoru (pcDNA3.1TM, Invitrogen). Expresní vektor CRFR1 se poté zavedl do buněk HEK293 a odolné buňky, které vyrostly v buněčném médiu obsahující G418 (1 mg/ml) byly klonovány omezením ředění. Z těchto klonovaných buněk se vybraly klony s vysokou vazebnou afinitou mezi membránovou frakcí a sauvaginem na jednotku proteinu ve vazebném pokusu popsaném dále a použily se pro finální pokus.

(2) Příprava membránové frakce

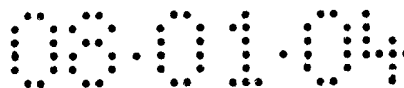
Klonované buňky získané v (1) shora se sebraly a rozrušily se ultrazvukovým generátorem v sonikačním pufru (D-PBS(-) 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA). Suspenze získaná po rozrušení ultrazvukem se odstředila (46 000 x g, 10 minut) a sraženina se znovu suspendovala v sonikačním pufru a stejný postup se opakoval. Finální sraženina se poté znovu suspendovala ve vazebném pufru (D-PBS(-) 10 mM MgCl₂, 2 mM EGTA, 1,5% BSA, 0,15 mM bacitracin, 1 x proteázový inhibiční koktejl (COMPLETETM, Boehringer)) a po úpravě proteinové koncentrace na 1,6 mg/ml se použila jako membránová frakce.

(3) Vazebný pokus

Vazebný pokus se sauvaginem se provedl podle protokolu SPATM (Amersham Pharmacia), za použití 96-jamkové desky. Pokus se provedl podle SPA instrukčního materiálu. Poté co se nechalo 40 mg membránového frakčního proteinu, 0,5 mg perliček SPA a 50 pm ¹²⁵I-sauvaguinu (Amersham Pharmacia) stát při teplotě místnosti po dobu 2 hodin v přítomnosti testované sloučeniny, směs se odstředila (1000 x g, 5 minut) a radioaktivita každé jamky se měřila s TopCountTM (Packard).

(4) Výpočet vazebné aktivity

Radioaktivita pro neradioaktivní sauvagin dodaná v 1000 násobném přebytku se odečetla od každé hodnoty jako nespecifická vazba a radioaktivita vzorku bez přidání testované látky (kontrola) se definovala jako 100 %, přičemž každá hodnota testované



substance byla vyjádřena jako procenta (%) kontroly. Graf byl nakreslen tak, že koncentrace testované substance se vynášela na horizontální osu a procenta (%) kontroly se vynášela na vertikální osu a koncentrace, která vedla k 50 % vůči procentu kontroly se určila z grafu k výpočtu hodnoty IC_{50} .

Testovací příklad 2

Pokus na inhibici produkce cAMP se provedl za použití buněk AtT-20.

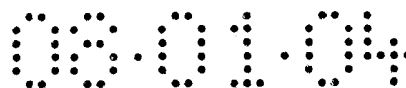
1) Postup při testu

Buňky AtT-20, byly odvozeny od buněčné linie rakovinových buněk z myši hypofýzy, o kterých je známo, že reagují na faktor uvolňující kortikotropin (CRF), způsobující aktivaci intracelulárního adenylátového cyklázového systému, produkci cyklického AMP (cAMP) a uvolnění adenokortikotropního hormonu (ACTH) (Biochem. Biophys. Res. Com. 106, 1364-1371, 1982). Při tomto pokusu se buňky (1×10^5) suspendovaly v D-MEM mediu (0,1% FBS) a očkaly se v 96-jamkové desce, přidal se inhibitor fosfodiesterázy (IBMX, Calbiochem) na finální koncentraci 1 mM a kultivovaly se při 37 °C po dobu 30 minut. Přidala se naředěná testovaná sloučenina, kultivace pokračovala dalších 30 minut při teplotě 37 °C, přidal se CRF a kultivace pokračovala 30 minut při 37 °C. Buňky se sebraly odstředěním (500 x g, 5 minut) a lysovaly se lysovým pufrem (0,2% dodecyltrimethylamoniumbromid) a produkce intracelulárního cAMP byla kvantifikována metodou HTRF. Pro kvantifikaci cAMP se použila cAMP souprava HTRF (CIS Diagnostics Co., Ltd).

(2) Výpočet inhibice produkce cAMP

Získaná data byla zpracována následujícím postupem. cAMP produkce buněk, ke kterým byl přidán 30 nM CRF byla definována jako 100 % (kontrola) a hodnota pro každou sloučeninu byla vyjádřena jako procenta kontroly. Graf byl nakreslen tak, že koncentrace testované substance se vynášela na horizontální osu a procenta (%) kontroly se vynášela na vertikální osu a koncentrace, která vedla k 50 % vůči procentu kontroly se určila z grafu k výpočtu hodnoty IC_{50} .

Výsledky testu



V testovacím příkladu 1 vykazovala sloučenina podle vynálezu vynikající vazebnou aktivitu vůči CRFR, s hodnotou IC_{50} 5 až 5000 nM. V testovacím příkladu 2 sloučenina podle vynálezu vykazovala vynikající inhibici vůči cAMP produkci závislou na CRF. Některé z výsledků jsou ukázány dále v tabulce 1.

Tabulka 1

Sloučenina č. (Příklad č.)	Vazebná afinita vůči receptoru CRF1 IC_{50} (nM)	Aktivita adenylátcyklázy IC_{50} (nM)
Příklad 3	50	130
Příklad 6	160	200
Příklad 25	210	550
Příklad 27	55	300
Příklad 103	90	400
Příklad 108	50	20

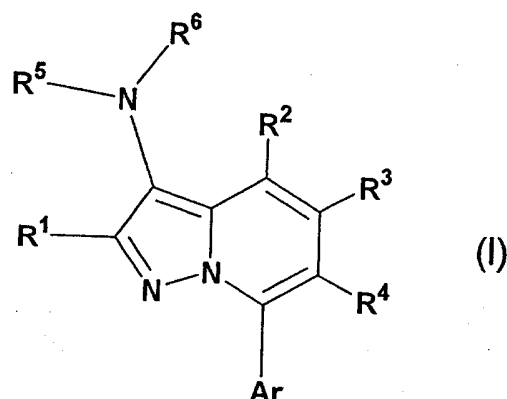
Průmyslová využitelnost

Jak je uvedeno shora, předkládaný vynález poskytuje nové pyrazolo[1,5-a]pyridinové sloučeniny mající antagonistickou účinnost vůči receptoru CRF, jejich soli a nové farmaceutické prostředky, které je obsahují. Sloučeniny podle vynálezu nebo jejich soli vykazují vynikající antagonismus vůči receptorům CRF a zejména vůči receptoru CRF1, přičemž mají nízkou toxicitu a vysokou bezpečnost a jsou proto velmi užitečnými léčivy. Sloučeniny podle vynálezu a farmaceutické prostředky, které je obsahují jsou užitečné pro léčbu nebo prevenci chorob spojených s CRF a/nebo receptory CRF a jsou zejména užitečné jako terapeutická a profylaktická činidla vůči depresi a symptomům deprese (jako je velká deprese, jednoepizodová deprese, rekurentní deprese, deprese vzniklá u zneužívaných dětí, poporodní deprese atd.), mánie, úzkost, generalizovaná úzkostná porucha, panická porucha, fobie, obsesivně kompulsivní poruchy, posttraumatická stresová porucha, Tourettův syndrom, autismus, afektivní porucha, dystymie, bipolární porucha, cyklotymní osobnost, schizofrenie, peptický vřed, syndrom dráždivého tračníku (IBS syndrom), vředová colitis, Crohnova

nemoc, diarrhea, konstipace, pooperační ileus, se stresem spojené gastrointestinální potíže, zvracení z nervozity, a pod.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina představovaná obecným vzorcem:



[kde R^1 představuje vodík, halogen, nitroskupinu, kyanoskupinu nebo skupinu $-G^1-R^{1a}$ (kde G^1 představuje jednoduchou vazbu, methylen, kyslík, síru, sulfinyl, sulfonyl, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-NR^{1b}-$, $-C(O)-NR^{1b}-$, $-S(O)_2-NR^{1b}-$, $-NR^{1b}-C(O)-$ nebo $-NR^{1b}-S(O)_2-$; a každá skupina R^{1a} a R^{1b} nezávisle znamená vodík, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl nebo C_{5-8} cykloalkenyl);

každá skupina R^2 , R^3 a R^4 nezávisle znamená vodík, halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, hydroxyl, C_{6-14} aryl, 5- až 14-člennou heteroarylovou skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-G^2-R^{2a}$ (kde G^2 znamená jednoduchou vazbu, C_{1-6} alkylen, kyslík, síru, sulfinyl, sulfonyl, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-OC(O)-$, $-NR^{2b}-$, $-C(O)-NR^{2b}-$, $-S(O)_2-NR^{2b}-$, $-NR^{2b}-C(O)-$ nebo $-NR^{2b}-S(O)_2-$;

každá skupina R^{2a} a R^{2b} nezávisle znamená vodík, C_{1-6} alkyl případně substituovaný 1-3 atomy halogenu, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl nebo C_{5-8} cykloalkenyl);

R^2 a R^3 nebo R^3 a R^4 mohou spolu být spojeny za vzniku 5- až 7-členného kruhu, případně obsahujícího 1 až 4 heteroatomy v kruhu, případně obsahující karbonylovou skupinu v kruhu; každá skupina R^5 a R^6 nezávisle znamená $-X^5-X^6-X^7$ (kde X^5 znamená jednoduchou vazbu nebo $-CO-$; X^6 znamená jednoduchou vazbu, $-NR^{3a}-$, kyslík, síru, sulfinyl, sulfonyl, C_{1-10} alkylen, C_{2-10} alkenylen nebo C_{2-10} alkynylen; a každá skupina X^7 a R^{3a} nezávisle znamená vodík, C_{1-10} alkyl, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{5-8} cykloalkenyl, C_{6-14} aryl, 5- až 14-člennou heteroarylovou skupinu, 4- až 14-člennou heterocyklickou skupinu, 9- až 11-člennou cyklickou benzenkondenzovanou skupinu, 8- až 11-člennou heteroarylkonzenzovanou skupinu nebo bicyklickou 7- až 12-člennou uhlovodíkovou skupinu);

- R^5 a R^6 mohou spolu tvořit 5- až 10-členný kruh, případně obsahující 1 až 4 heteroatomy v kruhu a případně obsahující karbonylovou skupinu v kruhu;
- R^6 a R^2 mohou spolu tvořit 6- až 7-členný kruh, případně obsahující 1 nebo 2 heteroatomy v kruhu a případně obsahující karbonylovou skupinu v kruhu;
- Ar znamená C_{6-14} aryl, 5- až 14-člennou heteroarylovou skupinu, 9- až 11-člennou benzenkondenzovanou kruhovou skupinu nebo 8- až 11-člennou heteroarylovou kondenzovanou kruhovou skupinu; s tím, že každá skupina R^{1a} , R^{1b} , R^{3a} , X^6 , X^7 a Ar může nezávisle mít 1 až 4 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A dále, kde skupina A se skládá ze souboru, který tvoří methylen-dioxyskupina, ethylen-dioxyskupina a skupina vzorce $-V^1-V^2-V^3$ (kde V^1 představuje jednoduchou vazbu, C_{1-6} alkylen, C_{2-6} alkenylen, C_{2-6} alkynylen, kyslík, síru, karbonyl, $-\text{CO}-\text{O}-$, $-\text{O}-\text{CO}-$ nebo $-\text{NR}^{3b}-$; V^2 představuje jednoduchou vazbu nebo C_{1-6} alkylen; a každá skupina V^3 a R^{3b} nezávisle představuje C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-8} cykloalkyl, C_{5-8} cykloalkenyl, C_{6-14} aryl, 5- až 14-člennou heteroarylovou skupinu, 4- až 14-člennou heterocyklickou skupinu, vodík, halogen, hydroxyl, kyanoskupinu, C_{1-6} alkoxy skupinu nebo skupinu obecného vzorce $-\text{N}(\text{R}^{3c})\text{R}^{3d}$ (kde každá skupina R^{3c} a R^{3d} nezávisle znamená vodík nebo C_{1-6} alkyl)], nebo její sůl nebo hydrát.
2. Sloučenina podle nároku 1, její sůl nebo hydrát, kde R^1 znamená skupinu obecného vzorce $-\text{G}^{10}-\text{R}^{10}$ (kde G^{10} znamená jednoduchou vazbu, methylen, kyslík, síru, sulfinyl nebo sulfonyl a R^{10} znamená C_{1-6} alkyl případně substituovaný 1 až 3 atomy halogenu, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl nebo C_{3-8} cykloalkyl).
 3. Sloučenina podle nároku 2, její sůl nebo hydrát, kde R^{10} je methyl, ethyl, n-propyl, izopropyl, trifluormethyl, difluormethyl, monofluormethyl, cyklopropyl nebo cyklobutyl.
 4. Sloučenina podle nároku 1, její sůl nebo hydrát, kde R^1 je methoxyskupina.
 5. Sloučenina podle nároku 1, její sůl nebo hydrát, kde R^1 je ethyl.
 6. Sloučenina podle nároku 1, její sůl nebo hydrát, kde R^1 je methylthioskupina.
 7. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, její sůl nebo hydrát, kde každá skupina R^2 , R^3 a R^4 nezávisle znamená vodík, halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, hydroxyl nebo

skupinu obecného vzorce $-G^{20}-R^{20}$ (kde G^{20} znamená jednoduchou vazbu, kyslík, síru, sulfínyl nebo sulfonyl a R^{20} znamená C_{1-6} alkyl, případně substituovaný 1 až 3 atomy halogenu, C_{2-10} alkenyl, C_{2-10} alkynyl nebo C_{3-8} cykloalkyl).

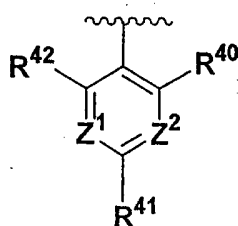
8. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, její sůl nebo hydrát, kde R^2 , R^3 a R^4 znamenají vodík.

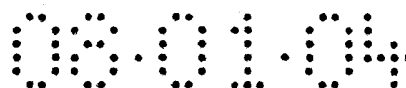
9. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, její sůl nebo hydrát, kde Ar je fenyl, 1,3-benzodioxolyl, naftyl, pyridyl, pyrazyl, pyrimidyl, pyridazyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, thiazolyl, chinoliny, izochinoliny, indoliny, benzofuranyl, benzothienyl, oxazolyl nebo izoxazolyl, a Ar může mít 1 až 4 skupiny vybrané ze skupiny substituentů B dále, kterou tvoří halogen, kyanoskupina, hydroxyl, nitroskupina, methylenedioxykupina, ethylenedioxykupina, skupina obecného vzorce $-V^4-V^5$ (kde V^4 znamená jednoduchou vazbu, kyslík, síru, sulfínyl nebo sulfonyl a V^5 znamená C_{1-6} alkyl, případně substituovaný 1 až 3 atomy halogenu nebo C_{3-8} cykloalkyl) a skupina obecného vzorce $-N(R^{5a})R^{5b}$ (kde R^{5a} a R^{5b} nezávisle znamenají vodík nebo C_{1-6} alkyl).

10. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, její sůl nebo hydrát, kde Ar je fenyl nebo pyridyl a Ar může případně mít 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny B v nároku 9.

11. Sloučenina podle nároku 9 nebo 10, její sůl nebo hydrát, kde substituent skupiny B je vybrán ze souboru, který tvoří halogen, kyanoskupina, C_{1-6} alkyl případně substituovaný 1 až 3 atomy halogenu, C_{3-8} cykloalkyl, dimethylaminoskupina a C_{1-6} alkoxykupina, případně substituována 1 až 3 atomy halogenu.

12. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 8, její sůl nebo hydrát, kde Ar má obecný vzorec





(kde každá skupina R^{40} a R^{41} nezávisle znamená methoxyskupinu, ethoxyskupinu, ethyl, methyl, dimethylaminoskupinu nebo halogen, R^{42} znamená vodík, methoxyskupinu, methyl, dimethylaminoskupinu nebo halogen a každá skupina Z^1 a Z^2 nezávisle znamená methin nebo dusík).

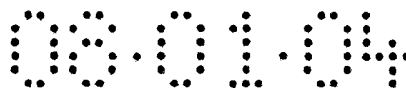
13. Sloučenina podle nároku 12, její sůl nebo hydrát, kde Z^1 a Z^2 jsou methin.

14. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13, její sůl nebo hydrát, kde X^5 je jednoduchá vazba a X^6 je jednoduchá vazba, C_{1-6} alkylen, případně mající 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A, C_{2-6} alkenylen, případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A nebo C_{2-6} alkynylen, případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A.

15. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13, její sůl nebo hydrát, kde X^5 je jednoduchá vazba a X^6 je jednoduchá vazba nebo C_{1-6} alkylen případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze skupiny substituentů C, kterou tvoří halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxyskupina, nitrilová skupina, C_{3-8} cykloalkyl a C_{1-6} alkyl.

16. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 13, její sůl nebo hydrát, kde X^5 je jednoduchá vazba a X^6 je jednoduchá vazba, 1,2-ethylen nebo methylen.

17. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je C_{1-10} alkyl případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A, C_{2-10} alkenyl, případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A, C_{2-10} alkynyl, případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze substituentů skupiny A, C_{3-8} cykloalkyl případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A, C_{5-8} cykloalkenyl případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A, C_{6-14} aryl případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A, 5- až 14-členná heteroarylová skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A, 4- až 14-členná heterocyklická skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A nebo bicyklická 7- až 12-členná uhlovodíková skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A.



18. Sloučenina podle kteréhokoliv nároku 1 až 16, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je C_{1-10} alkyl případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze skupiny substituentů A, C_{3-8} cykloalkyl případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A, 5- až 6-členná heteroarylová skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A nebo 4- až 7-členná heterocyklická skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů A.
19. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je C_{1-10} alkyl případně obsahující 1 až 3 skupiny vybrané ze skupiny substituentů D dále, C_{3-8} cykloalkyl případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů D dále; 5- až 6-členná heteroarylová skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů D dále nebo 4- až 7-členná heterocyklická skupina případně obsahující 1 až 3 substituenty vybrané ze skupiny substituentů D, kde skupina D se skládá ze souboru, který tvoří halogen, hydroxyl, C_{1-6} alkoxy skupina, nitrilová skupina, C_{3-8} cykloalkyl, dimethylaminoskupina a C_{1-6} alkyl.
20. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je vodík, C_{1-10} alkyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, C_{3-8} cykloalkyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, tetrahydrofuranyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, tetrahydrothiofenyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, dihydropyranyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, tetrahydropyranyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, dioxolanyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, pyrrolidin-2-onyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, dihydrofuran-2-onyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, furanyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, thienyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, pyrrolidinyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, piperidyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, oxazolyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, izoxazolyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, thiazolyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, pyrrolyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále.

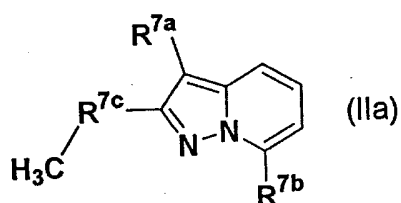
substituentů skupiny E dále, pyrazolyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, morfolinyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, dioxanyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále nebo pyridyl případně obsahující 1 nebo 2 skupiny vybrané ze substituentů skupiny E dále, kde skupina E se skládá ze souboru, který tvoří hydroxyl, methyl, ethyl, methoxyskupina, dimethylaminoskupina, kyanoskupina, chlor a fluor.

21. Sloučenina podle nároku 20, její sůl nebo hydrát, kde substituenty skupiny E tvoří methyl, methoxyskupina, dimethylaminoskupina, chlor a fluor.

22. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je vodík, C_{1-10} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofenyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, dioxolanyl, pyrrolidin-2-onyl, dihydrofuran-2-onyl, furanyl, thienyl, pyrrolidinyl, piperidyl, oxazolyl, izoxazolyl, thiazolyl, pyrrolyl, pyrazolyl, morfolinyl, dioxanyl nebo pyridyl.

23. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 16, její sůl nebo hydrát, kde X^7 je vodík, C_{1-10} alkyl, C_{3-8} cykloalkyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiofenyl, tetrahydropyranyl, dioxolanyl, furanyl, thienyl, oxazolyl, dioxanyl, pyridyl, piperidyl nebo thiazolyl.

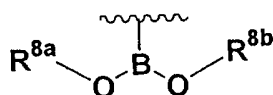
24. Sloučenina představovaná obecným vzorcem:



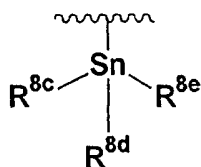
[kde R^{7a} znamená vodík, nitroskupinu, $-NO$ nebo $-NHR^{7d}$ (kde R^{7d} znamená vodík, terc-butoxykarbonyl nebo benzyloxykarbonyl);

R^{7c} znamená methylen, kyslík nebo síru; a

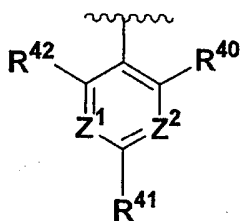
R^{7b} znamená vodík, halogen, skupinu vzorce:



(kde každá skupina R^{8a} a R^{8b} nezávisle znamená vodík, C_{1-6} alkyl nebo R^{8a} a R^{8b} mohou být spolu spojeny za vzniku 1,2-ethylenu, 1,3-propylenu nebo 2,3-dimethylbutan-2,3-diylu), skupinu vzorce:



(kde každá skupina R^{8c} , R^{8d} a R^{8e} nezávisle znamená C_{1-6} alkyl) nebo skupinu vzorce:



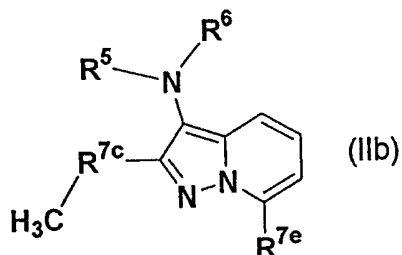
(kde každá skupina R^{40} a R^{41} nezávisle znamená methoxyskupinu, ethoxyskupinu, ethylovou skupinu, dimethylaminoskupinu, methylovou skupinu nebo atom halogenu, R^{42} znamená vodík, methoxyskupinu, methylovou skupinu nebo atom halogenu a každá skupina Z^1 a Z^2 znamená nezávisle methinovou skupinu nebo dusík), s podmínkou, že sloučeniny, které splňují následující podmínky 1), 2) nebo 3) nejsou zahrnuty do shora uvedených definic:

1) R^{7c} je kyslík, R^{7b} je vodík a R^{7a} je vodík, nitroskupina, -NO nebo -NH₂, 2) R^{7c} je síra, R^{7b} je vodík a R^{7a} je nitroskupina nebo -NH₂, nebo 3) R^{7c} je methylen, R^{7b} je vodík a R^{7a} je -NO], její sůl nebo hydrát.

25. Sloučenina podle nároku 24, její sůl nebo hydrát, kde R^{7a} a R^{7b} jsou vodík.

26. Sloučenina podle nároku 24, její sůl nebo hydrát, kde R^{7b} není vodík.

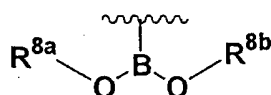
27. Sloučenina představovaná obecným vzorcem:



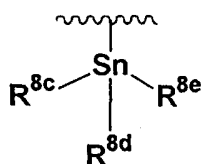
[kde R^5 a R^6 mají stejné definice jako R^5 a R^6 v nároku 1;

R^{7c} znamená methylen, kyslík nebo síru; a

R^{7c} znamená halogen, skupinu vzorce:

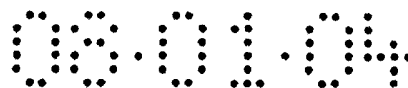


(kde každá skupina R^{8a} a R^{8b} nezávisle znamená vodík nebo C_{1-6} alkyl nebo R^{8a} a R^{8b} mohou být spojeny za vzniku 1,2-ethylenu, 1,3-propylenu nebo 2,3-dimethylbutan-2,3-diylu) nebo skupinu vzorce:



(kde každá skupina R^{8c} , R^{8d} a R^{8e} nezávisle znamená C_{1-6} alkyl)], její sůl nebo hydrát.

28. Antagonista receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF), v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.
29. Antagonista receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF)-1 nebo antagonista receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF)-2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.
30. Terapeutické nebo profylaktické činidlo pro nemoc spojenou s faktorem uvolňujícím kortikotropin (CRF), v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.
31. Terapeutické nebo profylaktické činidlo pro depresi, depresivní syndrom, máni, úzkost, generalizovanou úzkostnou poruchu, panickou poruchu, fobii, obsesivně kompulsivní poruchu, posttraumatickou stresovou poruchu, Tourettův syndrom, autismus, afektivní poruchu, dystymii, bipolární poruchu, cyklotymní osobnost nebo schizofrenii, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.
32. Terapeutické nebo profylaktické činidlo pro depresivní symptom jako je velká deprese, jednoepizodová deprese, rekurentní deprese, deprese vzniklá u zneužívaných dětí nebo poporodní deprese, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.



33. Terapeutické nebo profylaktické činidlo pro peptický vřed, syndrom dráždivého tračníku (IBS syndrom), vředovou colitis, Crohnovu nemoc, diarrehu, konstipaci, pooperační ileus, se stresem spojené gastrointestinální potíže nebo zvracení z nervozity, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.
34. Terapeutické nebo profylaktické činidlo pro Alzheimerovu nemoc, senilní demenci Alzheimerova typu, neurodegenerativní onemocnění, multiinfarktovou demenci, senilní demenci, anorexia nervosa, poruchu stravování, obesitu, diabetes, závislost na alkoholu, farmacofilii, symptomy při odvykání na léčiva, alkoholové abstinenční příznaky, poruchy spánku, insomnii, migrénu, stresem způsobené bolesti hlavy, svalovými stahy vyvolanou bolest hlavy, ischemické neuronální poškození, excitotoxické neuronální poškození, mrtvici, progresivní supranukleární obrnu, amyotrofickou laterální sklerózu, roztroušenou sklerózu, křeče svalů, chronický únavový syndrom, psychosociální nanismus, epilepsii, úraz hlavy, úraz míchy, cheirospasmus, křečovitě strnutí, cervikobrachiální syndrom, primární glaukom, Menierův syndrom, autonomickou poruchu rovnováhy, alopecii, neurózu, hypertenzi, kardiovaskulární poruchy, tachykardii, městnavé srdeční selhání, hyperventilační syndrom, astma bronchiale, apneusis, syndrom náhlé smrti novorozence, zánětlivou chorobu, bolest, alergózu, impotenci, menopauzální potíže, problémy s oplodněním, neplodnost, rakovinu, HIV infekci související s imunitní dysfunkcí, imunitní dysfunkci související se stresem, hemoragický stres, Cushingův syndrom, poruchu štítné žlázy, encefalomyelitis, akromegalii, inkontinenci nebo osteoporózu, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.
35. Použití sloučeniny podle nároku 1 nebo její soli pro přípravu antagonisty receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF).
36. Použití sloučeniny podle nároku 1 nebo její soli pro přípravu antagonisty receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF)-1 nebo antagonisty receptoru faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF)-2.
37. Použití sloučeniny podle nároku 1 nebo její soli pro přípravu terapeutického nebo profylaktického činidla pro depresi, depresivní syndrom, mánii, úzkost, generalizovanou úzkostnou poruchu, panickou poruchu, fobii, obsesivně kompulsivní poruchu,

posttraumatickou stresovou poruchu, Tourettův syndrom, autismus, afektivní poruchu, dystymii, bipolární poruchu, cyklotymní osobnost, schizofrenii, peptický vřed, syndrom dráždivého tračníku, vředovou colitis, Crohnovu nemoc, diarrheu, konstipaci, pooperační ileus, se stresem spojené gastrointestinální potíže nebo zvracení z nervozity.

38. Terapeutická nebo profylaktická metoda pro nemoc spojenou s receptorem faktoru uvolňujícího kortikotropin (CRF), v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání v jedné dávce nebo v několika dávkách terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 nebo její soli pacientovi s nemocí spojenou s receptorem faktoru uvolňujícího kortikotropin.