SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

708-99

(22) Dátum podania prihlášky: **17. 11. 1997**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/032 793**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **6. 12. 1996**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **4. 4. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **4/2002**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/IB97/01446**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/24766**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

**C07D213/73,
A61K 31/44,
C07D401/10,
C07D413/14,
C07D405/14,
C07D417/14,
C07D401/04**

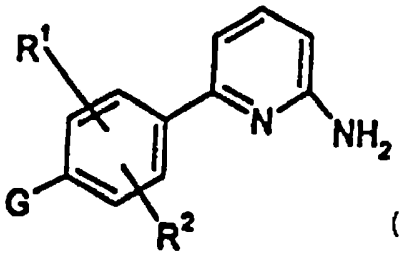
(71) Prihlasovateľ: **PFIZER INC., New York, NY, US;**

(72) Pôvodca: **Lowe John Adams III., Stonington, CT, US;**

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

(54) Názov **6-Fenylpyridin-2-ylamínové deriváty, ich použitie a farmaceutické kompozície na ich báze**

(57) Anotácia:
6-Fenylpyridin-2-ylamínové deriváty všeobecného vzorca (I), ktoré sú účinné ako inhibítory syntázy oxidu dusnatého (NOS); farmaceutické kompozície na báze týchto zlúčenín a ich použitie pri liečení a prevencii chorôb centrálneho nervového systému a iných chorôb.



(I)

SK 708-99 A3

PP 408-99

6-Fenylpyridín-2-ylamínové deriváty, ich použitie a farmaceutické kompozície na ich báze

Oblasť techniky

Vynález sa týka určitých 6-fenylpyridín-2-ylamínových derivátov, ktoré sú účinné ako inhibítory syntázy oxidu dusnatého (NOS). Ďalej sa vynález týka farmaceutických kompozícií na báze týchto zlúčenín a ich použitia na liečenie alebo prevenciu porúch centrálneho nervového systému, zápalových chorôb, septického šoku a iných porúch.

Doterajší stav techniky

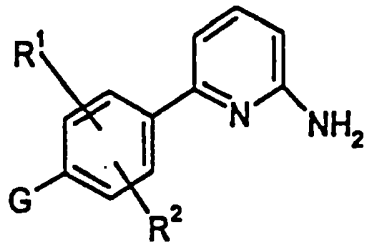
Existujú tri známe izoformy NOS: indukovateľná forma (I-NOS) a dve konštitutívne formy, ktoré sú označované neuronálna NOS (N-NOS) a endoteliálna NOS (E-NOS). Každý z týchto enzýmov pri odpovedi na rôzne stimuly uskutočňuje konverziu arginínu na citrulín, ktorá je doprevádzaná vznikom molekuly oxidu dusnatého (NO). Má sa za to, že nadmerná produkcia oxidu dusnatého (NO) prostredníctvom NOS hrá určitú úlohu v patológii mnohých chorôb a stavov u cicavcov. Tak napríklad sa má za to, že oxid dusnatý produkovaný I-NOS má určitú úlohu pri chorobách, ktoré zahrňujú systémovú hypotenziu, ako je toxický šok a liečenie určitými cytokínmi. Ukázalo sa, že pacienti s rakovinou liečení cytokínmi, ako interleukínom 1 (IL-1), interleukínom 2 (IL-2) alebo faktorom nekrózy nádorov (TNF), sú postihnutí šokom indukovaným cytokínom a hypotenziou pôsobením oxidu dusnatého, ktorý je produkovaný makrofágmi, t.j. indukovateľnou formou NOS (I-NOS) (pozri

Chemical & Engineering News, 20. decembra, str. 33 (1993)). Inhibítory I-NOS môžu tento proces zvrátiť. Tiež sa má za to, že I-NOS účinkuje v patológii chorôb centrálneho nervového systému, ako je ischémia. Napríklad sa ukázalo, že inhibícia I-NOS znižuje škody spôsobené cerebrálnou ischémiou u potkanov (pozri Am. J. Physiol. 268, str. R286 (1995)). Potlačenie adjuvantnej indukovanej artritídy selektívnou inhibíciou I-NOS je popísané v Eur. J. Pharmacol. 273, str. 15 až 24 (1995).

Oxid dusnatý produkovaný N-NOS je považovaný za činiteľa pri rôznych chorobách, ako je cerebrálna ischémia, bolesť a opiátová tolerancia. Tak napríklad, inhibícia N-NOS znižuje objem infarktu po proximálnej oklúzii strednej cerebrálnej artérie u potkanov (pozri J. Cerebr. Blood Flow Metab., 14, str. 924 až 929 (1994)). Ukázalo sa tiež, že inhibícia N-NOS má antinoticeptívne účinky, čo dokazuje účinnosť v pozdnej fáze skúšky s formalínom indukovaným olizovaním zadnej labky a skúškou abdominálnej konštrikcie indukovanej kyselinou octovou, pozri Br. J. Pharmacol. 110, str. 219 až 224 (1993). V Neuropsychopharmacol., 13, str. 269 až 293 (1995) sa uvádza, že syndróm po odobratí opiátov u hlodavcov je znižovaný inhibíciou N-NOS.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú 6-fenylpyridín-2-ylamínové deriváty všeobecného vzorca I

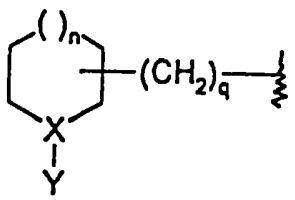


(I)

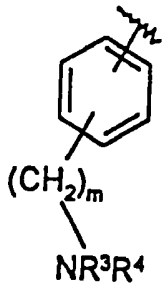
kde

R^1 a R^2 predstavuje každý nezávisle vodík, hydroxyskupinu, metylskupinu alebo metoxyskupinu;

G predstavuje skupinu všeobecného vzorca A alebo B



(A)



(B)

kde

n predstavuje číslo 0 alebo 1;

Y predstavuje skupinu NR^3R^4, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo aralkylskupinu, ktorej arylová časť predstavuje fenylskupinu alebo naftylskupinu a alkylová časť je priama alebo rozvetvená a obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, pričom uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka a arylová časť uvedenej aralkylskupiny sú poprípade substituované 1 až 3 substituentmi, prednostne 0 až 2 substituentmi,

nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu (napríklad chlóru, fluóru, brómu alebo jódu), nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka;

X predstavuje dusík, keď Y predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkylskupinu alebo substituovanú alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo X predstavuje skupinu CH, keď Y predstavuje skupinu NR^3R^4;

q predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;

m predstavuje číslo 0, 1 alebo 2; a

R^3 a R^4 predstavuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, tetrahydronaftalén alebo aralkylskupinu, v ktorej arylová časť predstavuje fenylskupinu alebo naftylskupinu a alkylová časť je priama alebo rozvetvená a obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, pričom uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka a tetrahydronaftalén a arylová časť uvedenej aralkylskupiny sú poprípade substituované 1 až 3 substituentmi, prednostne 0 až 2 substituentmi, nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu (napríklad chlóru, fluóru, brómu alebo jódu), nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka; alebo

R^3 a R^4 spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperazínový, piperidínový alebo pyrrolidínový kruh alebo azabicyklický kruh obsahujúci 6 až 14 kruhových členov, z ktorých 1 až 3 sú atómy dusíka, a zvyšok sú atómy uhlíka, takým azabicyklickým kruhom je napríklad 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamínový kruh, pričom uvedený piperazínový, piperidínový a pyrrolidínový kruh je poprípade substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi, prednostne 0 až 2 substituentmi, nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho z aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, fenyl- substituovaného 5- alebo 6- členného heterocyklického zvyšku obsahujúceho 1 až 4 kruhové atómy dusíka, benzoylskupiny, benzoylmetylskupiny, benzylkarbonylskupiny, fenylaminokarbonylskupiny, fenyletylskupiny a fenoxykarbonylskupiny, a fenylové časti ktoréhokoľvek z vyššie uvedených substituentov sú poprípade substituované jedným alebo viacerými, prednostne 0 až 2 substituentmi, nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, nitroskupiny, aminoskupiny, kyanoskupiny, trifluórmetylskupiny a trifluórmetoxyskupiny;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

Predmetom vynálezu sú teda tiež farmaceuticky vhodné adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca I s kyselinami.

Na prípravu farmaceuticky vhodných adičných solí vyššie uvedených bázických zlúčenín podľa vynálezu s kyselinami sa používajú kyseliny, ktoré tvoria netoxické adičné soli, t.j. soli, ktoré obsahujú farmakologicky vhodné anióny. Ako príklady takýchto solí je možno uviesť hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, nitráty, sulfáty, hydrogénsulfáty, fosfáty, hydrogénfosfáty, acetáty, laktáty, citráty, hydrogéncitráty, tartráty, hydrogentartráty, sukcináty, maleáty, fumaráty, glukonáty, sacharáty, benzoáty, metánsulfonáty, etánsulfonáty, benzénsulfonáty, p-toluénsulfonáty a pamoáty (t.j. 1,1´-metylénbis(2-hydroxy-3-naftoáty).

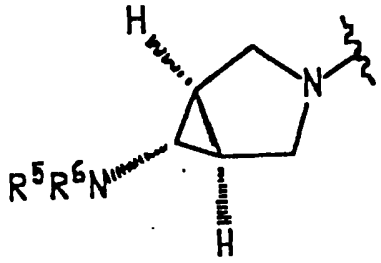
Pod pojmom "alkyl" sa tu rozumie, pokiaľ nie je uvedené inakšie, nasýtené jednoväzbové uhľovodíkové zvyšky, ktoré majú reťazec priamy, rozvetvený alebo cyklický alebo kombinovaný.

Pod pojmom "jeden alebo viac substituentov" sa tu rozumie počet substituentov, ktorý odpovedá jednému substituentu až maximálne možnému počtu substituentov, ktorý je daný počtom dostupných väzbových miest.

Pod pojmom "halogén" sa tu rozumie, pokiaľ nie je uvedené inakšie, chlór, fluór, bróm a jód.

Ako príklady prednostných zlúčenín podľa vynálezu je možno uviesť zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde NR^3R^4 predstavuje 4-fenyletylpiperazín-1-ylskupinu; 4-metylpiperazín-1-ylskupinu; fenyletylaminoskupinu alebo 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylaminovú skupinu, a ich farmaceuticky vhodné soli.

Ako ďalšie príklady prednostných zlúčenín podľa vynálezu možno uviesť zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde NR^3R^4 predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde NR^5R^6 predstavuje skupinu NH_2, a ich farmaceutické soli.

Ako ďalšie príklady prednostných zlúčenín podľa vynálezu možno uviesť zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca A, X predstavuje dusík a q predstavuje číslo 0.

Podľa ďalšieho aspektu sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde q predstavuje číslo 0 alebo 1.

Podľa ďalšieho aspektu sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca B a zvyšok NR^3R^4 netvorí cyklický zvyšok.

Podľa ďalšieho aspektu sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca B, m predstavuje číslo 2 a zvyšok NR^3R^4 netvorí cyklický zvyšok (t.j. kde N, R^3 a R^4 sú časti rovnakej kruhovej štruktúry).

Podľa ďalšieho aspektu sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca B, m predstavuje číslo 1 a zvyšok NR^3R^4 netvorí cyklický zvyšok.

Podľa ďalšieho aspektu sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca B, m predstavuje číslo 0 a zvyšok NR^3R^4 netvorí cyklický zvyšok.

Podľa ďalšieho aspektu sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca B a m predstavuje číslo 0.

Podľa ďalšieho aspektu sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca A a p a n predstavujú číslo 1.

Podľa ďalšieho aspektu sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca A, p predstavuje číslo 1, q predstavuje číslo 0 a n predstavuje číslo 1.

Podľa ďalšieho aspektu sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca B a m predstavuje číslo 1.

Podľa ďalšieho aspektu sú predmetom vynálezu zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca A a p predstavuje číslo 1.

Predmetom vynálezu je tiež farmaceutická kompozícia na liečenie alebo prevenciu stavov, ktorými sú migréna, zápalové choroby (napríklad astma), mŕtvica, akútna a chronická bolesť, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfúzne poškodenie, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, septický šok, skleróza multiplex, demencia spojená s AIDS, neurodegeneratívne choroby, neurónová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislosť na

chemických látkach (napríklad drogová, alkoholová a nikotínová závislosť), zvracanie, epilepsia, úzkosť, psychózy, trauma hlavy, syndróm respiračnej tiesne u dospelých (ARDS), tolerancia a abstinenčné symptómy indukované morfínom, zápalová choroba čriev, osteoartritída, reumatoidná artritída, ovulácia, dilatačná kardiomyopatia, akútne poranenie miechy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukóm, degenerácia makuly, diabetická neuropatia, diabetická nefropatia a rakovina, u cicavcov, včítane človeka, ktorá obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ v množstve účinnom na liečenie alebo prevenciu takéhoto stavu, a farmaceuticky vhodný nosič.

Predmetom vynálezu je ďalej tiež spôsob liečenia alebo prevencia stavov, ktorými sú migréna, zápalové choroby (napríklad astma), mŕtvica, akútna a chronická bolesť, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfúzne poškodenie, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, septický šok, skleróza multiplex, demencia spojená s AIDS, neurodegeneratívne choroby, neurónová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislosť na chemických látkach (napríklad drogová, alkoholová a nikotínová závislosť), zvracanie, epilepsia, úzkosť, psychózy, trauma hlavy, syndróm respiračnej tiesne u dospelých (ARDS), tolerancia a abstinenčné symptómy indukované morfínom, zápalová choroba čriev, osteoartritída, reumatoidná artritída, ovulácia, dilatačná kardiomyopatia, akútne poranenie miechy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukóm, degenerácia makuly, diabetická neuropatia, diabetická nefropatia a rakovina, u cicavcov, včítane človeka, pri ktorom sa cicavcovi podá zlúčenina

všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodná soľ v množstve účinnom na liečenie alebo prevenciu takéhoto stavu.

Ďalej je predmetom vynálezu farmaceutická kompozícia na inhibíciu syntázy oxidu dusnatého (NOS) u cicavcov, včítanie človeka, ktorá obsahuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ v množstve účinnom na inhibíciu NOS a farmaceuticky vhodný nosič.

Predmetom vynálezu je ďalej tiež spôsob inhibície NOS u cicavcov, včítanie človeka, pri ktorom sa takému cicavcovi podáva zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodná soľ v množstve účinnom na inhibíciu NOS.

Ďalej je predmetom vynálezu farmaceutická kompozícia na liečenie alebo prevenciu stavov, ktorými sú migréna, zápalové choroby (napríklad astma), mŕtvica, akútna a chronická bolesť, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfúzne poškodenie, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, septický šok, skleróza multiplex, demencia spojená s AIDS, neurodegeneratívne choroby, neurónová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislosť na chemických látkach (napríklad drogová, alkoholová a nikotínová závislosť), zvracanie, epilepsia, úzkosť, psychózy, trauma hlavy, syndróm respiračnej tiesne u dospelých (ARDS), tolerancia a abstinenčné symptómy indukované morfínom, zápalová choroba čriev, osteoartritída, reumatoidná artritída, ovulácia, dilatačná kardiomyopatia, akútne poranenie miechy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukóm, degenerácia makuly, diabetická neuropatia, diabetická nefropatia a rakovina, u

cicavcov, včítane človeka, ktorá zahrňuje zlúčeninu všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ v množstve účinnom na inhibíciu NOS a farmaceuticky vhodný nosič.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob liečenia alebo prevencia stavov, ktorými sú migréna, zápalové choroby (napríklad astma), mŕtvica, akútna a chronická bolesť, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfúzne poškodenie, Crohnova choroba, ulcerózna kolitída, septický šok, skleróza multiplex, demencia spojená s AIDS, neurodegeneratívne choroby, neurónová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislosť na chemických látkach (napríklad drogová, alkoholová a nikotínová závislosť), zvracanie, epilepsia, úzkosť, psychózy, trauma hlavy, syndróm respiračnej tiesne u dospelých (ARDS), tolerancia a abstinenčné symptómy indukované morfínom, zápalová choroba čriev, osteoartritída, reumatoidná artritída, ovulácia, dilatačná kardiomyopatia, akútne poranenie miechy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukóm, degenerácia makuly, diabetická neuropatia, diabetická nefropatia a rakovina, u cicavcov, včítane človeka, pri ktorom sa takémuto cicavcovi podáva zlúčenina všeobecného vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodná soľ v množstve účinnom na inhibíciu NOS.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I obsahujú centrá chirality, a môžu sa teda vyskytovať v rôznych enantiomérnych a diastereomérnych formách. Predmetom vynálezu sú všetky optické izoméry a stereoizoméry zlúčenín všeobecného vzorca I a ich zmesi a ďalej tiež farmaceutické

prostriedky, ktoré tieto formy obsahujú, a spôsoby liečby, pri ktorých sú využívané.

Všeobecný vzorec I zahrňuje zlúčeniny, ktoré sú totožné so znázornenými štruktúrami, pričom však je v týchto zlúčeninách jeden alebo viac atómov vodíka, uhlíka alebo iných atómov nahradených ich izotopmi. Takéto zlúčeniny je možno použiť ako skúšobné alebo diagnostické prostriedky pri metabolických farmakokinetických štúdiách a väzbových skúškach.

Nasleduje podrobnejší popis vynálezu.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možno pripravovať postupmi znázornenými v nasledujúcich reakčných schémach a popísanými v diskusii. Pokiaľ nie je uvedené inakšie, všeobecné symboly R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 a R^9 a všeobecný vzorec I majú v reakčných schémach a v následnej diskusii vyššie uvedený význam.

Schéma 1

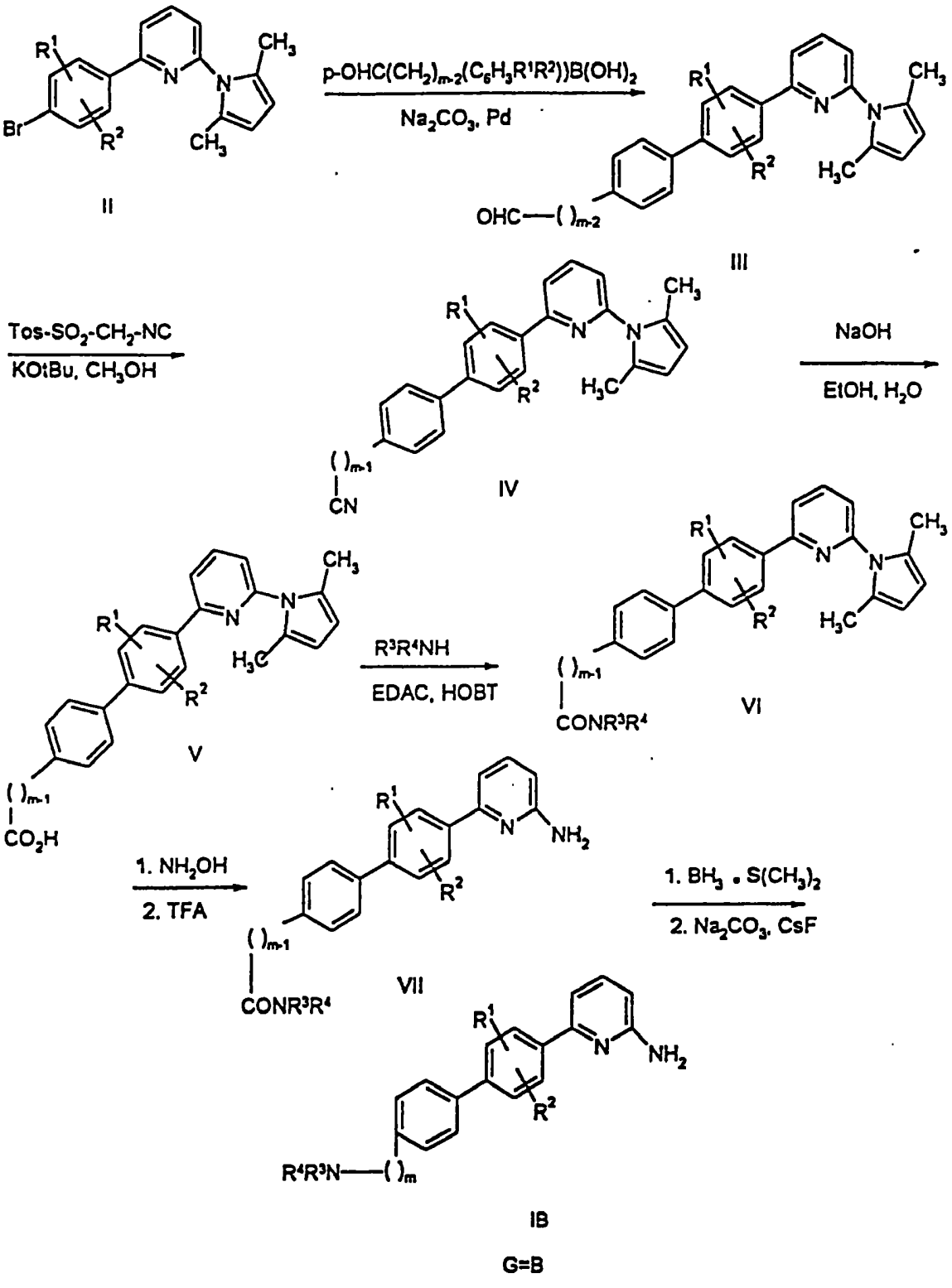
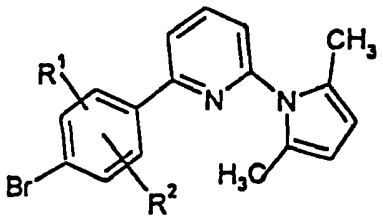
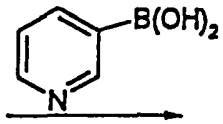
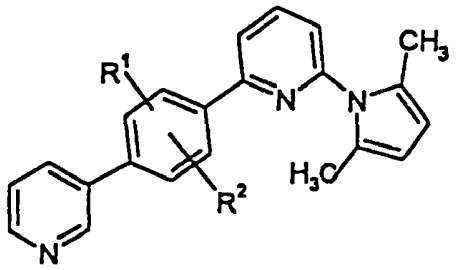

p-OHC(CH2)m-2(C6H3R1R2))B(OH)2
Na2CO3, Pd
Tos-SO2-CH2-NC
KOtBu, CH3OH
NaOH
EtOH, H2O
R3R4NH
EDAC, HOBT
1. NH2OH
2. TFA
1. BH3 • S(CH3)2
2. Na2CO3, CsF
II
III
IV
V
VI
VII
IB
G=B

Schéma 2



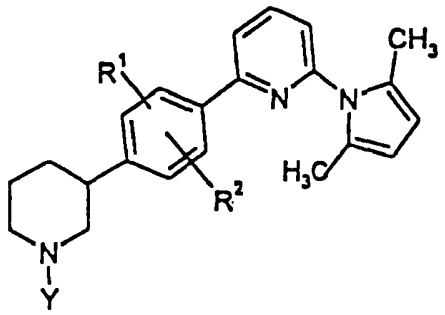
II





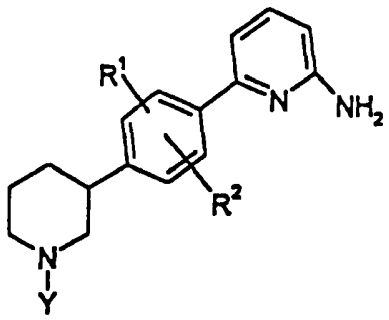
VIII

1. alkylácia
2. redukcia



IX

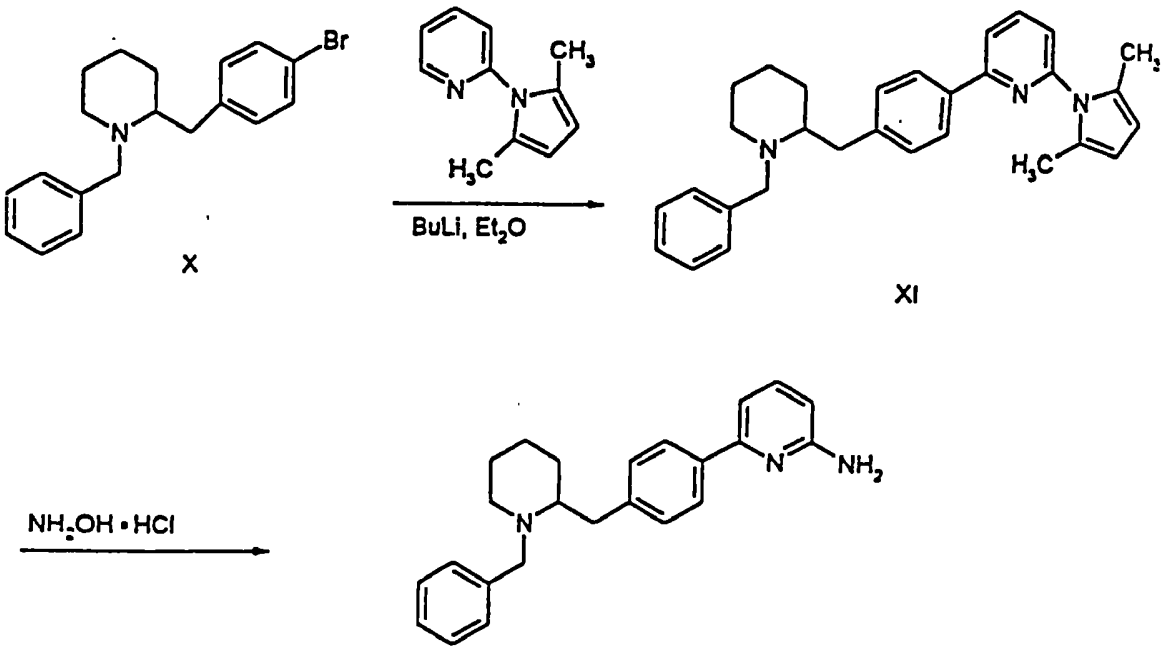
$NH_2OH \cdot HCl$



IA-a

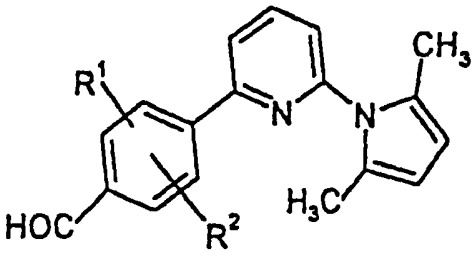
G=A
n=1,q=0

Schéma 3

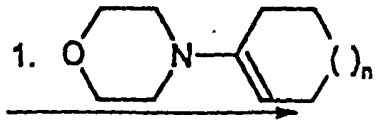


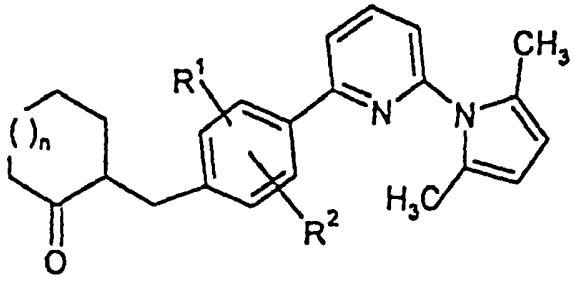
G=A, X=N
n=1, q=1, Y= benzyl

Schéma 4

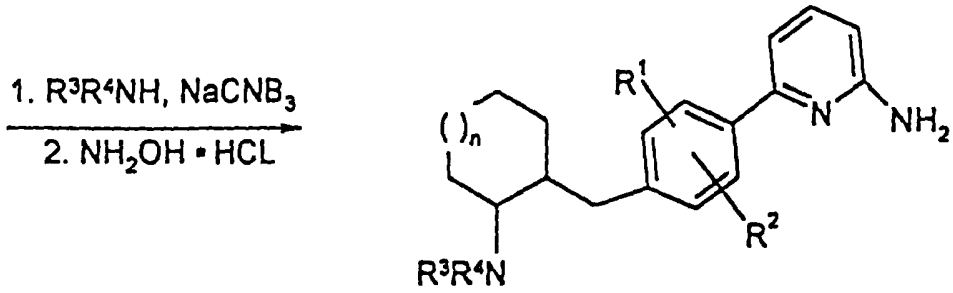


XII





XIII

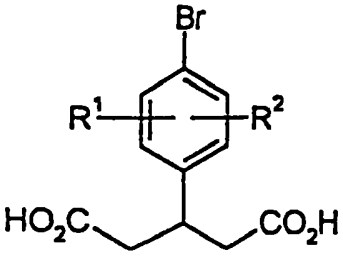


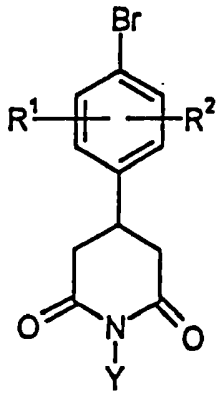
IA -c

G=A, q=1

X=CH, Y=NR³R⁴

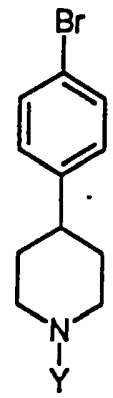
Schéma 5





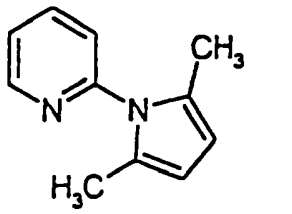
(Y = benzyl)

XIV

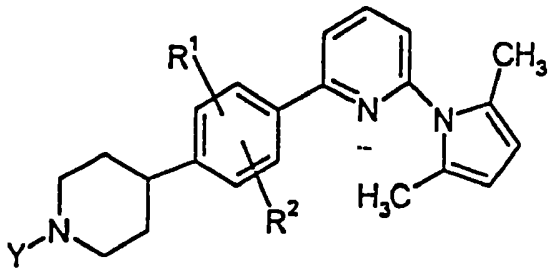


(Y = benzyl)

XV



BuLi

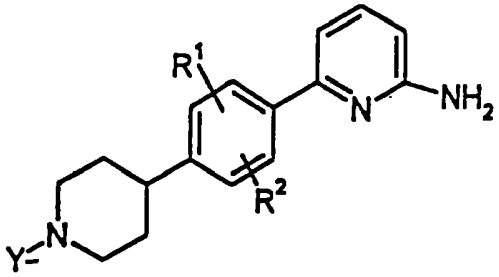


(Y = benzyl)

XVI

1. $NH_4^+O_2CH^-$, Pd-C

2. $NH_2OH^{\bullet}HCl$



IA -d

G=A, q=0, X=N
Y=H

Východiskové látky, ktoré sa používajú pri postupoch znázornených v schémach 1 až 5 sú dostupné na trhu, známe z doterajšieho stavu techniky alebo je možno ich pripravovať zo známych zlúčenín pri použití spôsobov, ktoré sú odborníkom v tomto odbore známe.

Pri postupe podľa schémy 1 sa pripraví zlúčenina všeobecného vzorca II tak, že sa 1,4-dibrómbenzén nechá reagovať s organolítnou zlúčeninou, prednostne butyllítiom, pri teplote od -100 do asi 0°C, k reakčnej zmesi sa potom pri teplote od asi 0 do asi 50°C pridá 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)pyridín v éterovom rozpúšťadle, prednostne v dietyléteře, počas 1 až 24 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca III sa pripraví reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca II s derivátom borónovej kyseliny všeobecného vzorca p-$OHC(CH_2)_{m-2}(C_6H_3R^1R^2)B(OH)_2$ v rozpúšťadle pozostávajúcom z alkoholu, prednostne etanolu, poprípade zmiešaného s vodou a halogénovaného uhľovodíka, pri teplote od asi 25 do asi 150°C po dobu asi 1 až 24 hodín pri použití katalyzátora na báze paládia. Takýmto katalyzátorom je buď paládium v oxidačnom stave 0 alebo paládium v oxidačnom stave 2, obyčajne s naviazanými fosfínovými ligandAmi, prednostne tetrakis(trifenylfosfín)paládium(0).

Zlúčenina všeobecného vzorca IV sa pripraví reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca III s p-toluénsulfonylmetylizokyanidom v prítomnosti terc.butoxidu draselného a etanolu v éterovom rozpúšťadle, ako 1,2-dimetoxyetáne, pri teplote od asi -100 do asi 100°C po dobu asi 1 až 24 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca V sa pripraví zo zlúčeniny všeobecného vzorca IV bázickou hydrolýzou nitrilu pri použití hydroxidu alkalického kovu vo vodnom

alkoholickom rozpúšťadle, ako vodnom etanole, pri teplote od asi 25 do asi 125°C počas asi 30 minút až 48 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca VI sa pripraví tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca V podrobí dehydratačnej kopulácii s amoniakom, primárnym alebo sekundárnym amínom všeobecného vzorca R^3R^4NH, pri spolupôsobení dehydratačného činidla, ako karbodiimidu, napríklad N-etyl-N-(dimetylaminopropyl)karbodiimidu, v rozpúšťadle, ktorým je halogénovaný uhľovodík alebo N,N-dialkylamid, ako dimetylformamid, pri teplote od asi 0 do asi 100°C po dobu asi 1 až asi 48 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca VII sa pripraví tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca VI odblokuje pri použití hydrochloridu hydroxylamínu vo vodnom alebo alkoholickom rozpúšťadle, prednostne vo vodnom etanole, pri teplote od asi 25 do asi 100°C počas asi 1 až 48 hodín. Tento postup môže zahrňovať odštiepenie chrániacej skupiny, ako terc.butoxykarbonylskupiny, reakciou s trifluóroctovou kyselinou alebo príbuznou polyhalogénovanou octovou kyselinou alebo plynným halogénovodíkom, ako chlorovodíkom, v halogénovanom uhľovodíku, v éterovom rozpúšťadle alebo v etylacetáte pri teplote od asi -70 do asi 100°C, počas asi 10 minút až 24 hodín.

Výsledná zlúčenina pri postupe podľa schémy I, zlúčenina všeobecného vzorca IB, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca B, sa pripraví tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca VII redukuje boránom, trialkylboránom, alánom alebo lítiumalumíniumhydridom v éterovom rozpúšťadle, ako etyléter alebo tetrahydrofurán, pri teplote od asi -100 do asi 100°C počas asi 30 minút až 24 hodín a poprípade pri použití fluoridu cézneho a

uhličitanu alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín vo vodnom alkoholickom rozpúšťadle pri teplote od asi 25 do asi 125°C počas 1 až 72 hodín.

Pri postupe podľa schémy 2 sa zlúčenina všeobecného vzorca VIII pripraví tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca II nechá reagovať s 3-pyridylborónovou kyselinou a s katalyzátorom na báze paládia v oxidačnom stave 0 alebo 2, s ligandami, ktoré obyčajne zahrňujú trialkyl- alebo triarylfosfínové ligandy, ako je tetrakis(trifenylfosfín)paládium(0), vo vodnom alkoholickom rozpúšťadle pri teplote od asi 25 do asi 125°C počas 1 až 48 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca IX sa pripraví tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca VIII alkyluje alkyl- alebo aralkylhalogenidom alebo sulfonátom, v éterovom, alkoholickom, vodnom alkoholickom alebo dialkylamínovom rozpúšťadle, ako dimetylformamide, pri teplote od asi 0 do asi 125°C počas asi 30 minút až 72 hodín a výsledný produkt sa redukuje bórhydridovým alebo alumíniumhydridovým činidlom ako tetrahydroboritanom sodným, v éterovom, alkoholickom alebo vodnom alkoholickom rozpúšťadle, obyčajne v metanole, pri teplote od asi 0 do asi 125°C počas asi 1 až 72 hodín. Konečná zlúčenina pri postupe podľa schémy 2, zlúčenina všeobecného vzorca IA-a, kde G predstavuje skupinu všeobecného vzorca A, n predstavuje číslo 1 a q predstavuje číslo 0, sa pripraví tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca IX odblokuje reakciou s hydrochloridom hydroxylamínu v alkoholickom alebo vodnom alkoholickom rozpúšťadle, obyčajne vo vodnom etanole, pri teplote od asi 25 do asi 125°C v priebehu asi 1 hodiny až 72 hodín.

Pri postupe podľa schémy 2 v zlúčeninách všeobecného vzorca IX a IA-a Y prednostne predstavuje benzylskupinu. Zlúčeniny všeobecného vzorca IA-a, kde Y predstavuje benzylskupinu, je možno previesť na odpovedajúce zlúčeniny, kde Y má význam odlišný od benzylskupiny, debenzyláciou pri použití vodíka alebo mravčanu amónneho v prítomnosti katalyzátora na báze vzácneho kovu, ako je paládium, v éterovom, halogénovanom uhľovodíkovom, alkoholickom alebo vodnom alkoholickom rozpúšťadle, pri teplote od 0 do 100°C v priebehu 30 minút až 24 hodín a následnou reduktívnou amináciou alkyl- alebo aralkylaldehydom v prítomnosti bórhydridového reakčného činidla, ako kyanbórhydridu sodného alebo triacetoxybórhydridu, v éterovom, halogénovanom uhľovodíkovom, alkoholickom alebo vodnom alkoholickom rozpúšťadle, pri teplote od 0 do 100°C počas 1 až 72 hodín.

Pri postupe podľa schémy 3 sa zlúčenina všeobecného vzorca X pripraví reduktívnou amináciou 2-(4-brómfenylmetyl)piperidínu benzaldehydom a bórhydridovým činidlom, ako nátriumkyanbórhydridom alebo nátriumtriacetoxybórhydridom, v éterovom, halogénovanom uhľovodíkovom, alkoholickom alebo vodnom alkoholickom rozpúšťadle, pri teplote od asi 0 do asi 100°C počas asi 1 až 72 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca XI sa pripraví tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca X nechá reagovať s organolítnym činidlom, obyčajne butyllítiom, pričom sa výsledná organolítna zlúčenina pridá k 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)pyridínu, v éterovom rozpúšťadle, ako v etyléteri, pri teplote od asi -70°C až asi 100°C v priebehu 30 minút až 48 hodín. Konečná zlúčenina pri postupe podľa schémy 3, zlúčenina všeobecného vzorca IA-b, kde G predstavuje skupinu A, n predstavuje číslo 1,

q predstavuje číslo 1 a Y predstavuje benzylskupinu, sa pripraví odblokovaním zlúčeniny všeobecného vzorca XI pri použití hydrochloridu hydroxylamínu v alkoholickom alebo vodnom alkoholickom rozpúšťadle, obyčajne vodnom etanole, pri teplote od asi 25 do asi 125°C v priebehu asi 1 až 72 hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IA-b je možno previesť na odpovedajúce zlúčeniny, kde Y má význam odlišný od benzylskupiny pri použití postupu, ktorý je popísaný vyššie na konverziu zlúčenín všeobecného vzorca IA-a na analogické zlúčeniny, kde Y má význam odlišný od benzylskupiny.

Pri potupe podľa schémy 4 sa pripraví zlúčenina všeobecného vzorca XII z 6-bróm-2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-pyridínu a 4-formylfenylborónovej kyseliny v prítomnosti paládiového katalyzátora, v ktorom je paládium v oxidačnom stave 0 alebo 2, s ligandami, ktoré obvykle zahrňujú trialkyl- alebo triarylfosfíny, ako je tetrakis(trifenylfosfín)paládium(0), vo vodnom alkoholickom rozpúšťadle pri teplote od asi 25 do asi 125°C v priebehu asi 1 až 48 hodín. Potom sa pripraví zlúčenina všeobecného vzorca XIII reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XII s enamínom ketónu alebo aldehydu, obyčajne enamínom morfolínu alebo pyrrolidínu, v aromatickom uhľovodíkovom, uhľovodíkovom alebo halogénovanom uhľovodíkovom rozpúšťadle, prednostne toluéne, pri teplote od asi 25 do asi 150°C v priebehu asi 1 až 72 hodín, následnou vodnou hydrolýzou, obyčajne pri použití vodnej kyseliny chlorovodíkovej a potom redukciou vodíkom alebo mravčanom amónnym v prítomnosti katalyzátora na báze vzácneho kovu, ako paládium, v éterovom, halogénovanom uhľovodíkovom, alkoholickom alebo vodnom

alkoholickom rozpúšťadle, pri teplote od asi 0 do asi 100°C počas asi 30 minút až 24 hodín. Konečná zlúčenina pri postupe podľa schémy 4, zlúčenina všeobecného vzorca IA, kde G predstavuje skupinu A, q predstavuje číslo 1, X predstavuje skupinu CH a Y predstavuje skupinu NR^3R^4 sa pripraví reduktívnou amináciou zlúčeniny všeobecného vzorca XIII amoniakom, primárnym amínom alebo sekundárnym amínom v prítomnosti reakčného činidla na báze bórhydridu, ako je nátriumkyanbórhydrid alebo nátriumtriacetoxybórhydrid v éterovom, halogénovanom uhľovodíkovom, alkoholickom alebo vodnom alkoholickom rozpúšťadle, pri teplote od asi 0 do asi 100°C v priebehu asi 1 až 72 hodín a následným odblokovaním pri použití hydrochloridu hydroxylamínu v alkoholickom alebo vodnom alkoholickom rozpúšťadle, obyčajne vodnom etanole, pri teplote od asi 25 do asi 125°C v priebehu 1 až 72 hodín.

Pri postupe podľa schémy 5 sa zlúčenina všeobecného vzorca XIV pripraví dehydratáciou 3-(4-brómfenyl)glutárovej kyseliny acetanhydridom alebo podobným dehydratačným činidlom, následnou reakciou s benzylamínom v uhľovodíkovom, aromatickom uhľovodíkovom alebo halogénovanom uhľovodíkovom rozpúšťadle pri teplote od asi 25 do asi 180°C počas 1 až 48 hodín a následnou dehydratáciou acetanhydridom alebo podobným dehydratačným činidlom, pri teplote od asi 25 do teploty spätného toku počas 1 až 48 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca XV sa pripraví tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca XIV redukuje boránom, boránmetylsulfidom, alánom alebo lítium-alumíniumhydridom v éterovom alebo uhľovodíkovom rozpúšťadle, pri teplote od asi 0 do asi 100°C počas 30 minút až 48 hodín. Zlúčenina všeobecného vzorca XVI sa

zo zlúčeniny všeobecného vzorca XV pripraví tak, že sa zlúčenina všeobecného vzorca XV nechá reagovať s organolítnym činidlom, obyčajne butyllítiom, a vzniknutá organolítna zlúčenina sa potom pridá k 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)pyridínu, v éterovom rozpúšťadle, ako etyléter, pri teplote od asi -70 do asi 100°C, v priebehu asi 30 minút až 48 hodín. Výsledná zlúčenina pri postupe podľa schémy 5, zlúčenina všeobecného vzorca IA-d, kde G predstavuje skupinu A, Y predstavuje vodík, q predstavuje číslo 0 a X predstavuje dusík, sa pripraví debenzyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca XVI pri použitií vodíka alebo mravčanu amónneho v prítomnosti katalyzátora na báze vzácneho kovu, ako je paládium, v éterovom, halogénovanom uhľovodíkovom, alkoholickom alebo vodnom alkoholickom rozpúšťadle, pri teplote od 0 do 100°C počas 30 minút až 24 hodín a následným odblokovaním pôsobením hydrochloridu hydroxylamínu v alkoholickom alebo vodnom alkoholickom rozpúšťadle, obyčajne vodnom etanole, pri teplote od asi 25 do asi 125°C počas 1 až 72 hodín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca IA-d, ktoré sa pripravia pri použití postupov znázornených v schéme 5, je možno previesť na analogické zlúčeniny, kde Y predstavuje alkylskupinu alebo aralkylskupinu, reduktívnou amináciou pri použití alkyl- alebo aralkylaldehydu v prítomnosti reakčného činidla na báze bórhydridu, ako nátriumkyanbórhydridu alebo nátriumtriacetoxybórhydridu, v éterovom, halogénovanom uhľovodíkovom, alkoholickom alebo vodnom alkoholickom rozpúšťadle, pri teplote od 0 do 100°C počas 1 až 72 hodín.

Spôsoby prípravy iných zlúčenín všeobecného vzorca I, ktoré nie sú konkrétne popísané v predchádzajúcich odstavcoch, je možno uskutočňovať pri použití kombinácií reakcií uvedených vyššie, ktoré si odborník v tomto odbore ľahko odvodí.

Vo všetkých vyššie diskutovaných alebo znázornených reakciách tlak nepredstavuje kritickú veličinu, pokiaľ nie je uvedené inakšie. Pre tieto postupy sú všeobecne prijateľné tlaky od asi 50 do asi 500 kPa, prednosť sa však dáva okolitému tlaku, t.j. tlaku okolo 100 kPa, s ohľadom na účelnosť.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I ("účinné zlúčeniny podľa vynálezu"), ktoré majú bázickú povahu, sú schopné tvoriť celý rad rôznych solí s najrôznejšími anorganickými a organickými kyselinami. Napriek tomu, že tieto soli musia byť na podávanie živočíchom farmaceuticky vhodné, často je v praxi žiadúce izolovať zlúčeninu všeobecného vzorca I z reakčnej zmesi najskôr vo forme farmaceuticky nevhodnej soli, potom túto nevhodnú soľ previesť na volnú bázu spracovaním alkalickým činidlom a nakoniec previesť vzniknutú voľnú bázu na farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou. Adičné soli účinných bázických zlúčenín podľa vynálezu s kyselinami sa ľahko vyrábajú tak, že sa na východiskovú zlúčeninu v podobe bázy pôsobí v podstate ekvivalentným množstvom zvolenej minerálnej alebo organickej kyseliny vo vodnom rozpúšťadlovom prostredí alebo vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je metanol alebo etanol. Požadovanú pevnú soľ je potom možné získať po šetrnom odparení rozpúšťadla.

Účinné zlúčeniny podľa vynálezu a ich farmaceuticky vhodné soli sú užitočné ako inhibítory NOS, t.j. vykazujú schopnosť inhibovať enzým NOS u cicavcov, a teda môžu účinkovať ako terapeutické činidlá na liečenie vyššie uvedených porúch a chorôb u postihnutých cicavcov.

Účinné zlúčeniny podľa vynálezu a ich farmaceuticky vhodné soli je možno podávať orálnou, parenterálnou alebo topickou cestou. Obyčajne sa tieto zlúčeniny najvhodnejšie podávajú v dávkach v rozmedzí od asi 0,01 mg do asi 250 mg za deň vo forme jedinej alebo niekoľkých dielčích dávok (t.j. jednej až štyroch dávok za deň), napriek tomu sa samozrejme budú vyskytovať variácie týchto dávok v závislosti na druhu, hmotnosti a stave liečeného subjektu a konkrétne zvolenej cesty podávania. Najvýhodnejšia denná dávka leží v rozmedzí od asi 0,07 mg do asi 21 mg na kilogram telesnej hmotnosti. Ale môžu sa vyskytovať odchýlky od tohto rozmedzia v závislosti na druhu liečeného živočícha a individuálnej odpovedi na toto liečivo, ako aj na type zvoleného farmaceutického prostriedku a časovom období a intervale, v ktorom sa liečivo podáva. V niektorých prípadoch môže byť výhodnejšia nižšia úroveň dávkovania, ako je vyššie uvedená spodná hranica, zatiaľ čo v iných prípadoch môže byť vhodnejšie použiť aj dávky presahujúce vyššie uvedenú hornú hranicu, bez toho aby to vyvolalo nejaké škodlivé vedľajšie účinky, za predpokladu, že takéto vyššie dávky sa najprv rozdelia do niekoľkých menších dielčích dávok, ktorých podanie sa rozloží v priebehu dňa.

Účinné zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu podávať samotné alebo v kombinácii s farmaceuticky vhodnými nosičmi

alebo riedidlami niektorou z vyššie uvedených troch ciest, pričom sa môže podávať jedna alebo viacej dávok. Nové terapeutické činidlá podľa vynálezu sa môžu podávať vo forme najrôznejších dávkovacích foriem, v ktorých môžu byť zmiesené s rôznymi farmaceuticky vhodnými inertnými nosičmi a spracované do podoby tabliet, toboliek, pastiliek, tvrdých bonbónov, práškov, sprejov, krémov, salves, čípkov, želé, gélov, pást, lotiónov, mastí, vodných suspenzií, injekčných roztokov, elixírov, sirupov a pod. Takéto nosiče zahrňujú pevné riedidlá alebo plnivá, sterilné vodné médiá a rôzne netoxické organické rozpúšťadlá atď. Farmaceutické kompozície na orálne podávanie môžu okrem toho prídavne obsahovať sladidlá a/alebo aromatizačné prísady. Terapeuticky účinné zlúčeniny podľa vynálezu sú v takých dávkových formách prítomné v koncentrácii od asi 5,0 do asi 70 % hmotnostných.

Na orálne podávanie sa môžu použiť tablety obsahujúce rôzne excipienty, ako je mikrokryštalická celulóza, citran sodný, uhličitan vápenatý, dikalciumfosfát a glycín, spolu s rôznymi rozvolňovadlami, ako je škrob (prednostne kukuričný, zemiakový alebo tapiokový škrob), kyselina algínová a určité komplexné silikáty s granulačnými spojivami, ako je polyvinylpyrrolidón, sacharóza, želatína a glej. Pre tabletovacie účely môžu byť prídavne prítomné lubrikačné činidlá, ako je stearan horečnatý, nátriumlaurylsulfát a mastenec. Pevné prostriedky podobného typu môžu byť tiež prítomné ako náplne v želatínových tobolkách. V tomto prípade obsahujú použité prostriedky prednostne tiež laktózu alebo vysokomolekulárne polyetylénglykoly. Pri výrobe vodných suspenzií a/alebo elixírov, ktoré sú vhodné na orálne podávanie, sa môže

účinná prísada miesiť s rôznymi sladidlami alebo aromatizačnými látkami, farbiacimi prísadami alebo farbivami a - pokiaľ je to potrebné - emulgátormi a/alebo suspenznými činidlami a ďalej tiež takými riedidlami, ako je voda, etanol, propylénglykol, glycerol a ich rôzne kombinácie.

Na parenterálne podávanie je možno použiť roztoky terapeuticky užitočných zlúčenín podľa vynálezu buď v sezamovom alebo arašidovom oleji, alebo vo vodnom propylénglykole. Vodné roztoky by mali byť, pokiaľ je to nutné, účelne pufrované (prednostne na pH vyššie ako 8) a kvapalné riedidlo by malo byť najprv izotonizované. Takéto vodné roztoky sú vhodné na intravenózne injekčné podávanie. Olejové roztoky sú vhodné na intraartikulárne, intramuskulárne a subkutánne injekčné podávanie. Výroba všetkých takýchto roztokov v sterilných podmienkach sa ľahko uskutočňuje štandardnými farmaceutickými technológiami, ktoré sú dobre známe odborníkom v tomto odbore.

Účinné zlúčeniny podľa vynálezu je tiež možno podávať topicky pri liečbe zápalových chorôb kože, a to sa môže prednostne uskutočňovať pri použití krémov, želé, gélov, pást, mastí a pod., ktoré sa vyrábajú podľa štandardných farmaceutických technológií.

Schopnosť zlúčenín všeobecného vzorca I inhibovať NOS je možno stanoviť pri použití postupov popísaných v literatúre. Schopnosť zlúčenín všeobecného vzorca I inhibovať endoteliálnu NOS je možno stanoviť pri použití postupov stanovených v Schmidt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, str. 365 až 369 (1991) a Pollock et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, str. 10480 až 10484 (1991).

Schopnosť zlúčenín všeobecného vzorca I inhibovať indukovateľnú NOS je možno stanoviť pri použití postupov popísaných v Schmidt et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, str. 365 až 369 (1991) a Garvey et al., J. Biol. Chem., 269, str. 26669 až 26676 (1994). Schopnosť zlúčenín všeobecného vzorca I inhibovať neuronálnu NOS je možno stanoviť pri použití postupov popísaných v Bredt a Snyder Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 682 až 685 (1990).

Všetkých 100 skúšaných zlúčenín všeobecného vzorca I vykázalo pri inhibícii indukovateľnej alebo neuronálnej NOS hodnotu IC_{50} < 10μM.

Vynález je bližšie objasnený v nasledujúcich príkladoch vyhotovenia. Tieto príklady majú výhradne ilustratívny charakter a rozsah vynálezu v žiadnom prípade neobmedzujú.

Príklady vyhotovenia vynálezu

Teploty topenia uvádzané v nasledujúcich príkladoch sú nekorigované. Spektrá protónovej nukleárnej magnetickej rezonancie (^1H NMR) a spektrá C^{13} nukleárnej magnetickej rezonancie boli namerané pre roztoky v deuterochloroforme ($CDCl_3$) alebo v CD_3OD alebo CD_3SOCD_3 a polohy vrcholov sú vyjadrené v dieloch na milión dielov (ppm) smerom dole od tetrametylsilánu (TMS). Tvary vrcholov sú označované nasledujúcimi skratkami: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet a br = široký.

P r í k l a d 1

3-{2-[4´-(6-Aminopyridín-2-yl)bifenyl-4-yl]etyl}-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamín

A. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-(4-brómfenyl)pyridín

Do 100ml trojhrdlovej reakčnej nádoby s guľatým dnom vybavenej septom a prívodom plynného dusíka sa predloží 3,54 g (15 mmol) 1,4-dibrómbenzénu a 15 ml suchého éteru. Výsledný roztok sa ochladí na -70°C a v priebehu 5 minút sa k nemu prikvapká 6,25 ml (10 mmol) 1,6M roztoku butyllítia v tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa 5 minút mieša pri -70°C a potom v priebehu 15 minút zahreje na teplotu miestnosti. K vzniknutému roztoku sa pridá roztok 1,72 (10 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)piridínu v 5 ml éteru, pričom sa zmes zafarbí do tmavočervena. Reakčná zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti, rozloží vodným roztokom chloridu amónneho a vyberie do etylacetátu. Etylacetátový roztok sa premyje vodným chloridom amónnym a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi hexánu a etylacetátu, ako elučného činidla. Získa sa 820 mg (25 %) oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,30 (s, 6H), 6,03 (s, 2H), 7,20 (dd, J = 1,8, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,73 (dd, J = 1,8, 1H), 7,90 (dt, J = 1,8, 1H), 8,00 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,6, 107,2, 118,1, 120,2, 123,9, 127,0, 128,6, 132,0, 137,3, 138,8, 151,8, 155,7

MS (%): 327/329 (100/98, Br^{79}/Br^{81}, rodičovský+1)

B. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-(4-(4-formylfenyl)fenyl)pyridín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa pridá 630 mg (1,93 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-(4-brómfenyl)pyridínu, 289 mg (1,93 mmol) 4-formylfenylboronovej kyseliny, 817 mg (7,71 mmol) uhličitanu sodného, 112 mg (0,096 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)paládia(0), 9 ml etanolu a 1 ml vody. Výsledná zmes sa 14 hodín zahrieva k spätnému toku, ochladí a naleje do vody. Vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia 25% etylacetátu v hexáne, ako elučného činidla. Získa sa 540 mg (80 %) produktu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,23 (s, 6H), 5,94 (s, 2H), 7,17 (δ, J = 8, 1H), 7,74 (m, 2H), 7,80 (m, 3H), 7,90 (t, J = 8, 1H), 7,96 (m, 2H), 8,19 (m, 1H), 10,05 (s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 107,1, 118,4, 120,2, 127,6, 127,7, 130,3, 138,7, 140,5, 146,4, 156,0 191,9

MS (%): 353 (100, rodičovský+1)

C. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-(4-(4-(kyanometyl)fenyl)fenyl)pyridín

Do 100ml trojhrdlovej nádoby s guľatým dnom vybavenej septom a prívodom plynného dusíka sa predloží 354 mg (3,16 mmol) terc.butoxidu draselného a 5 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu. Výsledná zmes sa ochladí v kúpeli o teplote -60°C (chloroform/oxid uhličitý) a prikvapká sa k nej roztok 317 mg (1,62 mmol) p-toluénsulfonylmetylizokyanidu

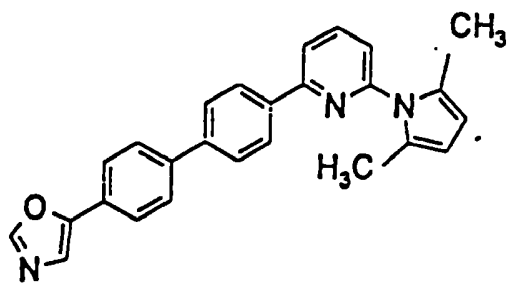
v 5 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu. Po niekoľkých minútach sa k zmesi prikvapká roztok 540 mg (1,53 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-(4-(4-formylfenyl)fenyl)pyridínu v 10 ml suchého 1,2-dimetoxyetánu a v miešaní pri -60°C sa pokračuje počas 50 minút. K vzniknutej zmesi sa pridá metanol, reakčná zmes sa zahreje a 15 minút zahrieva k spätnému toku, potom ochladí a odparí. Zvyšok sa vyberie do vody s 0,5 ml kyseliny octovej a metylénchloridu. Vodná vrstva sa reextrahuje metylénchloridom. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného, vysušia síranom sodným a odparia. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia 25% etylacetátu v hexáne, ako elučného činidla. Získa sa 220 mg (40 %) produktu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,26 (s, 6H), 3,78 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 7,17 (δ, J = 8, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,6 - 7,7 (m, 4H), 7,79 (δ, J = 8, 1H), 7,98 (t, J = 8, 1H), 8,17 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,6, 23,3, 107,1, 118,3, 120,0, 127,4, 127,5, 127,8, 128,5, 128,7, 129,3, 137,6, 138,7, 140,3, 141,0, 151,8, 156,3

MS (%): 364 (100, rodičovský+1)

Vedľajší produkt eluovaný po titulnej zlúčenine bol charakterizovaný ako oxazol (40 mg, 7 %):



D. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-(4-(4-(karboxymetyl)fenyl)fenyl)pyridín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 220 mg (0,606 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-(4-(4-(kyanometyl)-fenyl)fenyl)pyridínu a 7 ml etanolu za vzniku roztoku pri teplote spätného toku. K výslednému roztoku, ktorý sa udržuje pri spätnom toku, sa pomaly pridá 10% vodný roztok hydroxidu sodného vo vode, čo si pre 15 ml vyžiada 30 až 60 minút, a malé množstvo etanolu. Reakčná zmes sa pri teplote spätného toku udržuje celkom 2,5 hodiny, potom sa ochladí na 0°C a jej pH sa 6M kyselinou chlorovodíkovou nastaví na 1. Okyslená zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí na olejovitý produkt, ktorý sa použije priamo v nasledujúcom stupni.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,24 (s, 6H), 3,70 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,14 (δ, J = 8, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,61 (m, 2H), 7,68 (m, 2H), 7,77 (δ, J = 8, 1H), 7,87 (t, J = 8, 1H), 8,13 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 20,8, 107,1, 118,4, 120,2, 127,3, 127,4, 128,7, 129,9, 132,9, 137,2, 138,8, 139,5, 141,6, 151,7, 156,4

MS (%): 383 (100, rodičovský+1)

E. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-(4-(4-(6-terc.butylkarboxamido-3-azabicyklo[3,1,0]hex-3-ylkarboxamido)metyl)-fenyl)fenyl)pyridín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej prívodom plynného dusíka sa predloží 420 mg (1,099 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-(4-(4-(karboxymetyl)fenyl)fenyl))pyridínu,

218 mg (1,099 mmol) terc.butylkarbamátu 3-azabicyklo-[3,1,0]hex-6-ylamínu, 211 mg (1,099 mmol) EDAC, 10 mg HOBT, 7 ml suchého acetonitrilu a 337 µl (2,42 mmol) trietylamínu. Reakčná zmes sa mieša 20 hodín pri teplote miestnosti a potom odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia 5% metanolu v metylénchloride, ako elučného činidla. Získa sa 280 mg (45 %) produktu.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,69 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 3,4 - 3,9 (multiplety, 7H), 4,97 (bs, 1H), 5,93 (s, 2H), 7,12 (δ, J = 8, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,67 (m, 2H), 7,75 (δ, J = 8, 1H), 7,85 (t, J = 8, 1H), 8,12 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 28,4, 42,0, 47,9, 48,8, 53,5, 79,8, 107,0, 118,3, 119,9, 127,3, 127,4, 128,7, 129,5, 134,0, 137,2, 138,7, 138,9, 141,6, 151,7, 156,2, 156,4, 169,8

MS (%): 563 (100, rodičovský+1)

F. 2-{3-[4´-(6-Aminopiridín-2-yl)bifenyl-4-yl]}-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamínacetamid

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 280 mg (0,498 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-(4-(4-(6-terc.butylkarboxamido-3-azabicyklo[3,1,0]hex-3-ylkarboxamido)metyl)-fenyl)fenyl)pyridínu, 173 mg (2,49 mmol) hydrochloridu hydroxylamínu, 1 ml vody a 5 ml etanolu. Reakčná zmes sa 40 hodín zahrieva k spätnému toku, pridá sa k nej ďalších 173 mg hydrochloridu hydroxylamínu a 5 ml etanolu a v refluxovaní sa pokračuje 24 hodín. Reakčná zmes sa ochladí a naleje do vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Vzniknutá zmes sa vzhľadom k obmedzenej rozpustnosti produktu v etylacetáte extrahuje zmesou

etylacetátu a metanolu. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a odparí.

Zvyšok sa vyberie do 6 ml suchého metylénchloridu a vzniknutý roztok sa 1,5 hodiny pri teplote miestnosti nechá reagovať s 1,5 ml trifluóroctovej kyseliny. Reakčná zmes sa odparí, vyberie do 1M kyseliny chlorovodíkovej, premyje etylacetátom, 1M roztokom hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 10 a extrahuje zmesou etylacetátu a metanolu. Organická vrstva sa vysuší síranom sodným a odparí. Získa sa 160 mg (84 %) produktu vo forme nízkotopiacej sa pevnej látky.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,39 (bs, 2H), 1,78 (bs, 1H), 3,2 - 3,6 (multiplety, 2H), 3,41 (bs, 2H), 4,90 (bs, 1H), 6,30 (δ, J = 8, 1H), 6,83 (δ, J = 7,5, 1H), 7,06 (m, 2H), 7,29 (t, J = 8, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,44 (m, 2H), 7,69 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 25,0, 25,3, 34,9, 41,5, 107,6, 110,7, 126,8, 127,0, 127,1, 129,1, 133,2, 138,5, 139,0, 140,5, 155,3, 158,8, 170,6

MS (%): 385 (100, rodičovský+1)

G. 3-{2-[4´-(6-Aminopiridín-2-yl)bifenyl-4-yl]etyl}-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 160 mg (0,417 mmol) 2-{3-[4´-(6-aminopiridín-2-yl)bifenyl-4-yl]}--3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamínacetamidu, 5 ml suchého tetrahydrofuránu a 0,625 ml 2M roztoku boranmetylsulfidu v tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa 12 hodín zahrieva k spätnému toku, pridá sa k nej ďalších 1,625 ml boranmetylsulfidu spolu s niekoľkými ml tetrahydrofuránu a v zahrievaní sa pokračuje 12 hodín (z dôvodu obmedzenej rozpustnosti východiskovej látky v tetrahydrofuráne).

Reakčná zmes sa ochladí a odparí. K zvyšku sa pridá 20 ml etanolu, 1 g uhličitanu sodného a 1 g fluoridu cesného. Výsledná zmes sa 14 hodín zahrieva k spätnému toku, ochladí a odparí. Zvyšok sa vyberie do vody a zmesi etylacetátu a metanolu. Organická vrstva sa oddelí, vysuší síranom sodným a odparí. Pevný zvyšok (80 mg, 52 %) sa vyberie do zmesi metylénchloridu, metanolu a éteru a vyzráža 1M chlorovodíkom v éteri. Vzniknutá suspenzia sa odparí. Zvyšok sa trituruje s tetrahydrofuránom, čím sa získa 48 mg (24 %) bielej pevnej látky s teplotou topenia 205°C (pri rozklade nad touto teplotou).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,33 (bs, 2H), 1,63 (bs, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,71 (m, 2H), 3,05 (m, 2H), 3,59 (m, 2H), 4,56 (bs, 2H), 6,42 (δ, J = 8, 1H), 7,08 (δ, J = 7,5, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,4 - 7,5 (m, 3H), 7,61 (m, 2H), 7,95 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20,9, 32,2, 34,8, 55,0, 57,6, 107,4, 110,9, 126,9, 127,0, 128,9, 129,0, 136,3, 138,3, 138,5, 139,4, 141,0, 155,6, 158,5

MS (%): 371 (100, rodičovský+1)

Analýza pre $C_{24}H_{26}N_4.3HCl.3H_2O$: vypočítané: C 53,99, H 6,61, N 10,49, nájdené: C 53,79, H 6,46, N 8,70

P r í k l a d 2

6-[4´-(4-Fenetylpiperazín-1-ylmetyl)bifenyl-4-yl]pyridín-2-ylamín

A. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-[4´-(4-fenetylpiperazín-1-ylmetyl)bifenyl-4-yl]pyridín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej prívodom plynného dusíka sa predloží 176 mg (0,50 mmol) 2-(2,5-di-

metylpyrrolyl)-6-(4-(4´-formylbifenyl-4-yl))pyridínu (z príkladu 1B), 105 mg (0,55 mmol) 2-fenyletylpiperazínu, 7 ml metanolu, 30 µl (0,50 mmol) kyseliny octovej a 38 mg (0,60 mmol) nátriumkyanbórhydridu. Reakčná zmes sa 12 hodín mieša pri teplote miestnosti, naleje do vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metanolu a metylénchloridu, ako elučného činidla. Získa sa 190 mg (72 %) produktu vo forme oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,26 (s, 6H), 2,5 - 2,7 (m, 8H), 2,83 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 7,15 (δ, J = 8, 1H), 7,2 - 7,3 (m, 5H), 7,44 (m, 2H), 7,62 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,79 (δ, J = 8, 1H), 7,87 (t, J = 8, 1H), 8,16 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,6, 33,7, 53,1, 53,2, 60,6, 62,8, 107,0, 118,2, 119,8, 126,1, 126,9, 127,4, 128,4, 128,7, 128,8, 129,8, 137,2, 137,7, 138,6, 139,3, 140,3, 141,9, 151,7, 156,5

MS (%): 527 (100, rodičovský+1)

B. 6-[4´-(4-Fenetylpiperazín-1-ylmetyl)bifenyl-4-yl]pyridín-2-ylamín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej prívodom plynného dusíka sa predloží 190 mg (0,361 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-[4´-(4-fenetylpiperazín-1-ylmetyl)bifenyl-4-yl]pyridínu, 126 mg (1,81 mmol) hydrochloridu hydroxylamínu, 1 ml vody a 5 ml etanolu. Reakčná zmes sa 36 hodín zahrieva k spätnému toku, zmiesi s ďalšími 50 mg hydrochloridu hydroxylamínu, 24 hodín zahrieva k spätnému toku, ochladí a naleje do zriedeného vodného roztoku

kyseliny chlorovodíkovej. Vzniknutá zmes sa premyje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa pri použití 1M chlorovodíka v éteri prevedie na hydrochloridovú soľ. Získa sa 110 mg (55 %) pevnej látky s teplotou topenia 267 až 269°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,5 - 2,7 (m, 8H), 2,81 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 4,66 (bs, 2H), 6,42 (δ, J = 8, 1H), 7,10 (δ, J = 7,5, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,26 (m, 2H), 7,41 (m, 2H), 7,47 (t, J = 8, 1H), 7,59 (m, 2H), 7,66 (m, 2H), 8,00 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,7, 53,1, 53,2, 60,6, 62,8, 107,2, 110,8, 126,1, 126,9, 127,2, 127,3, 128,4, 128,7, 129,7, 137,4, 138,4, 139,5, 140,4, 141,0, 155,7, 158,4

MS (%): 449 (100, rodičovský+1)

Analýza pre $C_{30}H_{32}N_4.3HCl.3/2H_2O$: vypočítané: C 61,59, H 6,55, N 9,58, nájdené: C 61,64, H 6,31, N 9,51

P r í k l a d 3

3-[4´-(6-Aminopyridín-2-yl)bifenyl-4-ylmetyl]-3-azabicyklo-[3,1,0]hex-6-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 2 sa za použitia terc.butylkarbamátu 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamínu v stupni reduktívnej aminácie (2A) vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (67 %) vo forme oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,46 (s, 9H), 1,52 (bs, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,43 a 3,11 (multiplety, 4H), 2,94 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 5,97 (s, 2H), 7,14 (dd, J = 1,8, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,57 (m, 2H), 7,70 (m, 2H), 7,78 (δ, J = 7, 1H), 7,87 (t, J = 8, 1H), 8,16 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,6, 24,6, 28,4, 30,6, 54,2, 58,6, 107,0, 118,2, 119,8, 126,8, 127,1, 127,3, 127,5, 128,7, 128,9, 132,1, 137,1, 138,6, 138,9, 142,0, 151,7, 156,5
MS (%): 535 (100, rodičovský+1)

Po odstránení chrániacich skupín pôsobením hydrochloridu hydroxylamínu vo vodnom etanole (ako v príklade 2B) a po trojhodinovej reakcii s trifluóroctovou kyselinou v metylénchloride sa získa trifluóracetátová soľ s výťažkom 65 %, ktorá má po triturácii s tetrahydrofuránom teplotu topenia 112 až 119°C.
^1H NMR (trifluóracetátová soľ v $CDCl_3$): δ 2,33 (bs, 2H), 2,99 (bs, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,70 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 6,98 (δ, J = 8, 1H), 7,20 (δ, J = 7,5, 1H), 7,60 (m, 2H), 7,78 (m, 2H), 7,88 (m, 2H), 7,98 (t, J = 8, 1H)
^{13}C NMR (trifluóracetátová soľ v $CDCl_3$): δ 23,7, 27,5, 57,1, 60,1, 6,9, 113,1, 113,9, 129,9, 130,0, 130,1, 132,7, 133,4, 133,6, 143,5, 145,1, 146,7, 149,1, 157,9
MS (%): 357 (100, rodičovský+1)
Analýza pre $C_{23}H_{24}N_4.3(C_2F_3O_2H).0,5H_2O$: vypočítané: C 49,23, H 3,99, N 7,92, nájdené: C 49,14, H 3,90, N 7,80

P r í k l a d 4

3-[4'-(6-Aminopyridín-2-yl)bifenyl-3-ylmetyl]-3-azabicyklo-[3,1,0]hex-6-ylamín

A. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-(4-(3-tolyl)fenyl)pyridín

Spôsobom popísaným v príklade 1B sa za použitia 3-tolylboronovej kyseliny vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja (výťažok 39 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,32 (s, 6H), 2,49 (s, 3H), 6,03 (s, 2H), 7,19 (dd, J = 1,8, 1H), 7,25 (m, 1H), 7,41 (t, J = 7,5, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,81 (dd, J = 1,8, 1H), 7,90 (t, J = 8, 1H), 8,21 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,6, 21,7, 107,1, 118,3, 119,9, 124,3, 127,0, 127,4, 127,5, 127,9, 128,5, 128,7, 128,8, 137,2, 138,5, 138,7, 140,5, 142,3, 151,8, 156,5

MS (%): 339 (100, rodičovský+1)

B. 2-Ftalimído-6-(4-(3-tolyl)fenyl)pyridín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 200 mg (0,592 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-(4-(3-tolyl)fenyl)-pyridínu, 206 mg (2,96 mmol) hydrochloridu hydroxylamínu, 4 ml etanolu a 4 ml vody. Reakčná zmes sa 36 hodín zahrieva k spätnému toku, ochladí a naleje do zriedeného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Vzniknutá zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodným roztokom chloridu sodného a vysuší. Hnedý olejovitý zvyšok (138 mg, 90 %) sa vyberie do 10 ml suchého toluénu a toluénový roztok sa zmiesi so 116 mg (0,531 mmol) N-etoxykarbonylftalimidu. Výsledný roztok sa 20 hodín zahrieva k spätnému toku, ochladí a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi hexánu a etylacetátu, ako elučného činidla. Získa sa 130 mg (56% celkový výťažok) oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,40 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,42 (m, 2H), 7,65 (m, 2H), 7,79 (m, 3H), 7,92 (m, 3H), 8,07 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 21,6, 119,9, 120,1, 123,5, 123,9, 124,2, 122,2, 122,4, 127,5, 127,9, 128,3, 128,7, 131,9, 133,7, 134,2, 134,5, 135,3, 138,4, 139,0, 157,3, 166,8
MS (%): 391 (100, rodičovský+1)

C. 3-[4´-(6-Ftalimidopyridín-2-yl)bifenyl-3-ylmetyl]-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamínterc.butylkarbamát

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 130 mg (0,333 mmol) 2-ftalimido-6-(4-(3-tolyl)fenyl)pyridínu, 59 mg (0,333 mmol) N-brómsukcínimidu, 10 mg diazobis(1--kyanocyklohexánu) a 10 ml tetrachlórmetánu. Reakčná zmes sa 1 hodinu zahrieva k spätnému toku, pridá sa k nej ďalších 10 mg diazobis(1-kyanocyklohexánu). Reakčná zmes sa 1 hodinu zahrieva k spätnému toku, ochladí, prefiltruje a odparí.

Zvyšok sa vyberie do 10 ml suchého acetonitrilu a vzniknutý roztok sa zmiesi s 66 mg (0,333 mmol) 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamínu a 28 mg (0,333 mmol) hydrogénuhličitanu sodného. Reakčná zmes sa 12 hodín zahrieva k spätnému toku, ochladí a odparí. Zvyšok sa vyberie do etylacetátu a vody. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metanolu a metylénchloridu, ako elučného činidla. Získa sa 130 mg (67 %) oleja.
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,38 (s, 9H), 1,6 - 1,8 (m, 2H), 3,2 - 3,5 (m, 5H), 3,57 (m, 2H), 7,15 (dd, J = 1,8, 1H), 7,2 - 7,5 (m, 4H), 7,65 (m, 3H), 7,78 (m, 3H), 7,92 (m, 2H), 8,05 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 28,3, 47,6, 50,5, 54,1, 52,1, 116,5, 118,8, 119,9, 120,1, 123,9, 126,5, 127,3, 127,4, 127,5, 128,8, 129,2, 131,8, 134,5, 136,4, 136,8, 138,9, 155,1, 157,2, 165,6, 166,7, 169,6, 169,8
MS (%): 587 (100, rodičovský+1)

D. 3-[4´-(6-Aminopyridín-2-yl)bifenyl-3-ylmetyl]-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 130 mg (0,222 mmol) 3-[4´-(6-ftalimidopyridín-2-yl)bifenyl-3-ylmetyl]-3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamínterc.butylkarbamátu, 20 ml metanolu a 0,3 ml hydrazínu. Reakčná zmes sa 2,5 hodiny zahrieva na 50°C a odparí. Zvyšok sa vyberie do etylacetátu a etylacetátový roztok sa premyje 0,2M roztokom hydroxidu sodného, vodou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí.

Zvyšok (100 mg) sa vyberie do 6 ml suchého metylénchloridu. Metylénchloridový roztok sa 2 hodiny pri teplote miestnosti nechá reagovať s 1,5 ml trifluóroctovej kyseliny. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa vyberie do etylacetátu/0,3M kyseliny chlorovodíkovej. Vodná vrstva sa oddelí, zalkalizuje 6M hydroxidom sodným na pH 10 a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Olejovitý zvyšok sa za použitia 1M chlorovodíku v éteri prevedie na hydrochloridovú soľ. Po triturácii s tetrahydrofuránom sa získa 21 mg (20 %) pevnej látky s teplotou topenia 184 až 196°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,37 (bs, 2H), 1,51 (bs, 1H), 2,46 a 3,02 (multiplety, 4H), 3,64 (s, 2H), 4,60 (bs, 2H), 6,46 (δ, J = 8, 1H), 7,13 (δ, J = 7,5, 1H), 7,2 - 7,6 (m, 5H), 8,00 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 14,0, 38,7, 54,5, 59,2, 107,1, 110,8, 115,1, 125,7, 126,8, 127,1, 127,3, 127,7, 128,6, 138,3, 138,5, 139,0, 140,6, 141,3, 155,7, 158,3

MS (%): 357 (rodičovský+1, 100)

P r í k l a d 5

2-Amino-N-[4´-(6-aminopyridín-2-yl)bifenyl-3-yl]propionamid

A. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-(4-(3-nitrofenyl)fenyl)pyridín

Spôsobom popísaným v príklade 1B sa za použitia 3-nitrofenylboronovej kyseliny vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise vo forme oleja s výťažkom 66 %.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,24 (s, 6H), 5,96 (s, 2H), 7,15 (δ, J = 8, 1H), 7,54 (t, J = 8, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,76 (m, 1H), 7,88 (m, 2H), 8,15 (m, 3H), 8,42 (bs, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,6, 107,3, 118,4, 120,2, 121,9, 123,2, 123,4, 127,6, 128,6, 129,9, 132,9, 138,9, 139,2, 141,9, 148,7, 151,8, 155,8

MS (%): 370 (rodičovský+1, 100)

B. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-(4-(3-aminofenyl)fenyl)pyridín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 520 mg (1,41 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-(4-(3-nitrofenyl)-fenyl)pyridínu, 445 mg (7,05 mmol) mravčanu amónneho, 10 ml

etanolu a 80 mg 10% paládia na uhlíku (za účelom rozpustenia nitrozlúčeniny sa pridá niekoľko mililitrov 1,2-dichlóretánu). Reakčná zmes sa 40 minút zahrieva k spätnému toku, ochladí, za použitia etanolu nechá prejsť cez celit. Filtrát sa odparí a zvyšok sa vyberie do etylacetátu/zriedeného vodného roztoku hydroxidu sodného. Organická vrstva sa oddelí a premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí na olej (400 mg, 84 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,26 (s, 6H), 3,77 (bs, 2H), 5,99 (s, 2H), 6,67 (m, 1H), 6,92 (bs, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,23 (t, J = 8, 1H), 7,67 (m, 2H), 7,75 (δ, J = 8, 1H), 7,84 (t, J = 8, 1H), 8,14 (m, 2H)
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 107,0, 113,6, 114,4, 117,3, 118,2, 119,8, 127,1, 127,3, 126,6, 129,7, 137,1, 138,6, 141,4, 142,3, 147,0, 151,6, 156,4
MS (%): 340 (rodičovský+1, 100)

C. 2-(terc.Butylkarbamoylamino)-N-[4´-(6-(2,5-dimetylpyrrolyl)piridín-2-yl)bifenyl-3-yl]propionamid

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej prívodom plynného dusíka sa predloží 200 mg (0,590 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-(4-(3-amnofenyl)fenyl)pyridínu, 117 mg (0,590 mmol) N-terc.butoxykarbonylalanínu, 113 mg (0,590 mmol) EDAC, 159 mg (1,30 mmol) 4-dimetylaminopyridínu a 10 ml suchého acetonitrilu. Reakčná zmes sa 12 hodín mieša pri teplote miestnosti, odparí a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metanolu a metylénchloridu, ako elučného činidla. Získa sa 230 mg (76 %) produktu vo forme oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,46 (s, 9H), 1,48 (δ, J = 7, 3H), 2,24 (s, 6H), 4,55 (m, 1H), 5,62 (m, 1H), 5,96 (s, 2H), 7,11 (δ, J = 8, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,47 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,69 (m, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,05 (m, 2H)
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 18,0, 28,3, 50,9, 80,4, 106,9, 118,2, 118,9, 119,7, 122,6, 127,1, 127,3, 128,6, 129,2, 137,2, 138,5, 138,6, 140,9, 141,4, 151,6, 156,3, 171,8
MS (%): 511 (rodičovský+1, 100)

D. 2-Amíno-N-[4´-(6-aminopyridín-2-yl)bifenyl-3-yl]propionamid

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej prívodom plynného dusíka sa predloží 230 mg (0,451 mmol) 2-(terc.butylkarbamoylamino)-N-[4´-(6-(2,5-dimetylpyrrolyl)piridín-2-yl)bifenyl-3-yl]propionamidu a 25 ml etylacetátu. Výsledný roztok sa ochladí na 0°C, nasýti chlorovodíkom a mieša 30 minút pri 0°C a 1 hodinu pri teplote miestnosti. Vylúčená zrazenina sa zhromaždí a rozpustí v 20 ml metanolu. Vzniknutý roztok sa zmiesi s 1 ml vody a 157 mg (2,255 mmol) hydrochloridu hydroxylamínu. Reakčná zmes sa 2 dni zahrieva k spätnému toku, ochladí a odparí. Zvyšok sa vyberie do etylacetátu/zriedenej kyseliny chlorovodíkovej. Vodná vrstva sa oddelí, zalkalizuje 6M roztokom hydroxidu sodného na pH 10 a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Olejovitý zvyšok sa vyberie do metylénchloridu, vzniknutý roztok sa zmiesi s odfarbovacím uhlím, prefiltruje cez celit a filtrát sa odparí. Olejovitý zvyšok (90 mg) sa za použitia 1M chlorovodíka v éteri prevedie na hydrochloridovú soľ. Získa sa pevná látka (73 mg, 40 %) s teplotou topenia nad 215°C (pri rozklade).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,39 (δ, J = 7, 3H), 3,57 (q, J = 7, 1H), 4,66 (bs, 2H), 6,40 (δ, J = 8, 1H), 7,05 (δ, j = 7,5, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8, 1H), 7,62 (m, 4H), 7,93 (m, 2H), 9,57 (bs, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 21,5, 51,1, 107,2, 110,7, 117,9, 118,3, 122,6, 127,1, 127,2, 129,3, 138,3, 138,6, 140,6, 141,3, 155,4, 158,3, 173,9

MS (%): 333 (rodičovský+1, 100)

IR (KBr, cm^{-1}): 1657 (C=O)

P r í k l a d 6

2-Amino-N-[4´-(6-aminopyridín-2-yl)bifenyl-3-yl]-3-fenyl-propionamid

Spôsobom popísaným v príklade 5 sa za použitia terc.botuxykarbonylfenylalanínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (58% výťažok v kopulačnom stupni a 57% výťažok po odblokovaní). Získa sa hydrochloridová soľ s teplotou topenia 180 až 200°C (pri rozklade).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,81 a 3,37 (multiplety, 2H), 3,74 (dd, J = 4, 9, 1H), 4,62 (bs, 2H), 6,43 (δ, J = 8, 1H), 7,10 (δ, J = 7,5, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 8H), 7,47 (t, J = 8, 1H), 7,65 (m, 3H), 7,97 (m, 2H), 9,53 (bs, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 40,6, 56,8, 107,2, 110,8, 118,0, 118,5, 122,8, 126,9, 127,0, 127,1, 127,2, 128,8, 129,2, 129,4, 137,6, 138,1, 138,4, 138,6, 140,7, 141,4, 155,4, 158,2, 172,4

MS (%): 409 (rodičovský+1, 100)

P r í k l a d 7

6-[4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridín-3-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

A. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-[4-(pyrid-3-yl)fenyl]pyridín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 271 mg (2,20 mmol) 3-pyridylboronovej kyseliny (Rec. Trav. Chim. 93, 21, 1974), 720 mg (2,20 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-(4-brómfenyl)pyridínu, 933 mg (8,81 mmol) uhličitanu sodného, 128 mg (0,110 mmol) tetrakis(trifenylfosfín)-paládia(0), 9 ml etanolu a 1 ml vody. Reakčná zmes sa 20 hodín zahrieva k spätnému toku, pridá sa k nej 100 mg 3-pyridylboronovej kyseliny a v refluxovaní sa pokračuje 2 hodiny. Reakčná zmes sa ochladí, naleje do vody a vodná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metanolu a metylénchloridu, ako elučného činidla. Získa sa produkt vo forme oleja (350 mg, 49 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,25 (s, 6H), 5,97 (s, 2H), 7,12 (δ, J = 8, 1H), 7,31 (dd, J = 5, 8, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,74 (δ, J = 8, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,16 (m, 2H), 8,59 (m, 1H), 8,90 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,6, 107,2, 118,3, 120,1, 123,7, 127,4, 127,6, 128,1, 128,6, 129,1, 134,2, 135,9, 138,6, 138,18, 148,2, 148,5, 128,8, 151,8, 156,0

MS (%): 326 (rodičovský+1, 100)

B. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridín-3-yl)fenyl]pyridín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 350 mg (1,077 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-[4-(pyrid-3-yl)-fenyl]pyridínu, 10 ml suchého acetonitrilu a 128 µl (1,077 mmol) benzylbromidu. Reakčná zmes sa 14 hodín zahrieva na 70°C, ochladí, odparí. Zvyšok sa vyberie do 5 ml etanolu a 4 ml vody. Vzniknutá zmes sa zmiesi so 149 mg (2,37 mmol) nátriumkyanbórhydridu (za účelom zlepšenia rozpustnosti sa pridá niekoľko ml dichlórmetánu). Reakčná zmes sa 20 hodín mieša pri teplote miestnosti, naleje do zriedeného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metanolu a metylénchloridu, ako elučného činidla. Získajú sa dva produkty:

2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydro-pyridín-3-yl)fenyl]pyridín vo forme oleja (135 mg, 30 %)
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,26 (s, 6H), 2,41 (m, 2H), 2,67 (m, 2H), 3,45 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 5,98 (s, 2H), 6,28 (bs, 1H), 7,13 (δ, J = 8, 1H), 7,3 - 7,5 (m, 7H), 7,73 (δ, J = 8, 1H), 7,85 (t, J = 8, 1H), 8,05 (m, 2H)
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,6, 26,6, 49,2, 54,6, 62,9, 107,0, 118,1, 119,7, 123,5, 125,2, ,126,9, 127,2, 128,4, 128,7, 129,3, 134,8, 136,9, 138,2, 138,6, 141,1, 151,7, 156,5
MS (%): 420 (rodičovský+1, 100) a

2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzylpiperidín-3-yl)fenyl]pyridín (170 mg, 37,5 %)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,82 (m, 4H), 2,23 (s, 6H), 2,7 (m, 1H), 2,9 - 3,1 (m, 4H), 3,66 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,12 (δ, J = 8, 1H), 7,2 - 7,5 (m, 7H), 7,73 (δ, J = 8, 1H), 7,86 (t, J = 8, 1H), 8,01 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,6, 25,2, 31,3, 42,3, 53,5, 60,3, 63,2, 107,0, 118,2, 119,7, 127,1, 127,6, 127,7, 128,4, 128,5, 128,7, 129,5, 129,9, 133,3, 136,7, 138,7, 151,6, 156,7

MS (%): 420 (rodičovský+1, 100)

C. 6-[4-(1-Benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridín-3-yl)fenyl]-pyridín-2-ylamín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 135 mg (0,322 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzyl--1,2,5,6-tetrahydropyridín-3-yl)fenyl]pyridínu, 112 mg (1,61 mmol) hydrochloridu hydroxylamínu, 5 ml etanolu a 1 ml vody. Reakčná zmes sa 40 hodín zahrieva k spätnému toku, ochladí a vylúčená zrazenina, dihydrochlorid 6-[4-(1--benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridín-3-yl)fenyl]pyridín-2-yl-amínu, sa odfiltruje a vysuší. Získa sa 22 mg (16,5 %) produktu s teplotou topenia 270 až 272°C. Z filtrátu sa izoluje ďalší produkt (60 mg, 55 %) vo forme voľnej bázy, ako olej.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,35 (m, 2H), 2,64 (m, 2H), 3,40 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 4,58 (bs, 2H), 6,21 (bs, 1H), 6,40 (δ, J = 8, 1H), 7,04 (δ, J = 7,5, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,45 (t, J = 8, 1H), 7,84 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 26,5, 49,1, 54,6, 62,8, 107,1, 110,7, 122,9, 125,0, 126,7, 126,8, 127,1, 128,3, 129,3, 134,9, 138,1, 138,2, 138,3, 138,4, 155,8

MS (%): 342 (rodičovský+1, 100)
Analýza pre $C_{23}H_{23}N_3.2HCl.0,5H_2O$: vypočítané: C 65,25, H 6,19, N 9,92, nájdené: C 65,62, H 6,42, N 9,93

Príklad 8

6-[4-(1-Benzylpiperidín-3-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 7C sa za použitia medziproduktu z príkladu 7B vyrobí 50 mg (30 %) pevnej látky s teplotou topenia 55 až 70°C.
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,75 (m, 2H), 2,0 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,8 - 3,0 (m, 4H), 3,55 (s, 2H), 4,58 (bs, 2H), 6,40 (δ, J = 8, 1H), 7,05 (δ, J = 8, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,44 (t, J = 8, 1H), 7,82 (m, 2H)
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 25,7, 31,7, 42,7, 53,7, 61,0, 63,6, 106,9, 110,7, 126,8, 127,0, 127,5, 128,2, 128,3, 129,2, 129,3, 133,8, 137,8, 145,7, 156,1, 158,3
MS (%): 344 (100, rodičovský+1)

Príklad 9

6-[4-(1-Benzylpiperidín-2-ylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

A. N-Benzyl-2-(4-brómbenzyl)piperidín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej prívodom plynného dusíka sa predloží 250 mg (0,984 mmol) 2-(4-brómbenzyl)piperidínu (vyrobeného spôsobom popísaným v Tetrahedron Letters, 7, 631, 1977), 110 µl (1,08 mmol) benzaldehydu, 7 ml metanolu, 74 mg (1,18 mmol) nátriumkyanbórhydridu a niekoľko kvapiek kyseliny octovej. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti a potom sa k nej pridá ďalší benzaldehyd, nátriumkyanbórhydrid a

kyselina octová, pričom celková doba miešania je 16 hodín. Reakčná zmes sa naleje do zriedeného vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metanolu a metylénchloridu, ako elučného činidla. Výsledný produkt sa ďalej prečistí tak, že sa prevedie na hydrochloridovú soľ za použitia éteru a následným zalkalizovaním vodným roztokom hydroxidu sodného. Získa sa 175 mg (52 %) oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,29 (m, 2H), 1,53 (m, 3H), 1,6 (m, 1H), 2,26 a 2,79 (multiplety, 2H), 2,60 (m, 2H), 3,15 (dd, J = 3, 12, 1H), 3,77 (Ab_q, J = 13,5, Dn = 41, 2H), 7,00 (m, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 8H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 22,4, 24,9, 28,9, 36,0, 51,0, 58,2, 61,5, 127,0, 127,2, 127,6, 128,3, 128,5, 129,2, 131,1, 131,4, 139,0, 140,9

MS (%): 344/346 (rodičovský+1, Br^{79}/Br^{81}, 100)

B. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzylpiperidín-2-ylmetyl)fenyl]pyridín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej septom a prívodom plynného dusíka sa predloží 175 mg (0,509 mmol) N-benzyl-2-(4-brómbenzyl)piperidínu a 7 ml suchého éteru. Vzniknutý roztok sa ochladí na -70°C a v priebehu 1 minúty sa k nemu prikvapká 0,38 ml (0,610 mmol) 1,6M roztoku butyllítia v hexáne. Reakčná zmes sa 5 minút mieša pri -70°C, v priebehu 20 minút zahreje na teplotu miestnosti a pri miešaní sa k nej pridá roztok 105 mg (0,610 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)piridínu v 5 ml suchého éteru. Reakčná zmes, ktorá získa tmavooranžové zafarbenie, sa 4 hodiny

mieša pri teplote miestnosti, rozloží vodným roztokom chloridu amónneho a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, 16 hodín suší (aby pyridín na vzduchu zoxidoval) síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metanolu a metylénchloridu, ako elučného činidla. Získa sa 36 mg (16 %) produktu vo forme oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,30 (m, 2H), 1,55 (m, 3H), 1,64 (m, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,6 - 2,9 (m, 4H), 3,11 a 3,25 (multiplety, 1H), 3,54 a 4,07 (multiplety, 2H), 5,93 (s, 2H), 7,01 (δ, J = 8, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,71 (δ, J = 8, 1H), 7,85 (t, J = 8, 1H), 7,98 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 22,3, 25,0, 29,0, 50,8, 28,2, 61,5, 65,2, 106,9, 118,1, 119,6, 126,9, 127,0, 127,6, 128,3, 128,5, 128,7, 129,0, 129,1, 129,8, 131,1, 131,3, 138,5, 141,5, 155,5, 157,0

MS (%): 436 (rodičovský+1, 100)

C. 6-[4-(1-Benzylpiperidín-2-ylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 36 mg (0,0827 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-[4-(1-benzylpiperidín-2-ylmetyl)fenyl]pyridínu, 29 mg (0,414 mmol) hydrochloridu hydroxylamínu, 4 ml etanolu a 1 ml vody. Reakčná zmes sa 84 hodín zahrieva k spätnému toku (na dokončenie reakcie sa použije ďalšieho hydrochloridu hydroxylamínu), ochladí, naleje do zriedenej kyseliny chlorovodíkovej a premyje etylacetátom. Vodná vrstva sa 6M roztokom hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 10 a extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Olejovitý

zvyšok sa za použitia 1M chlorovodíka v éteri prevedie na hydrochloridovú soľ. Získa sa 17 mg (48 %) pevnej látky s teplotou topenia 70 až 85°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,32 (m, 2H), 1,52 (m, 3H), 1,63 (m, 1H), 2,6 - 2,8 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 3,53 (m, 2H), 4,08 (m, 2H), 4,50 (bs, 2H), 6,42 (δ, J = 8, 1H), 7,05 (δ, J = 7,5, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,47 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 22,4, 23,8, 25,3, 36,2, 38,7, 50,9, 61,8, 106,8, 110,8, 126,7, 126,8, 128,2, 128,8, 128,9, 129,0, 129,6, 131,1, 131,1, 138,3, 141,0, 156,2, 158,6

MS (%): 358 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{24}H_{27}N_3.2HCl.3H_2O$: vypočítané: C 59,50, H 7,28, N 8,67, nájdené: C 59,54, H 6,98, N 7,32

P r í k l a d 1 0

6-{4-[1-(2,2-Difenyletyl)piperidín-2-ylmetyl]fenyl}pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 9 za použitia difenylacetaldehydu v stupni odpovedajúcom stupňu 9A sa dosiahne 59% výťažku, v stupni adície organolítia 33% výťažku a v stupni odblokovania 31 % výťažku. Získa sa produkt vo forme dihydrochloridovej soli s teplotou topenia 168 až 180°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,4 - 1,7 (m, 6H), 2,4 - 3,4 (rad multipletov, 8H), 4,49 (bs, 2H), 6,43 (δ, J = 8, 1H), 7,04 (δ, J = 7,5, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,2 - 7,4 (m, 10H), 7,47 (t, J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 23,0, 23,8, 29,7, 38,7, 49,5, 50,5, 59,6, 61,6, 106,8, 110,8, 126,2, 126,7, 128,3, 139,5, 130,9, 138,4, 141,9, 144,0, 156,0, 158,2

MS (%): 448 (rodičovský+1, 100)

P r í k l a d 1 1

6-[3-(2-Dimetylaminocyklopentylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

A. 2-(4-((2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)pyrid-6-yl)benzyliden)-cyklopentanon

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej Dean-Starkovým odlučovačom, ku ktorému je pripojený spätný chladič a prívodom plynného dusíka sa predloží 552 mg (2,0 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-(4-formylfenyl)-piridínu, 20 ml benzénu, 0,384 ml (2,4 mmol) 4-morfolino-1-cyklohexénu a 10 mg káforsulfónovej kyseliny. Výsledný roztok sa 13 hodín zahrieva k spätnému toku za súčasného odstraňovania vody, ochladí a pridá sa k nemu 25 ml 3M kyseliny chlorovodíkovej. Vzniknutá zmes sa 1 hodinu mieša pri teplote miestnosti a zriedi etylacetátom a vodou. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Surový olejovitý produkt v priebehu státia stuhne. Získa sa 460 mg (asi 100 %) produktu, ktorého sa použije priamo v nasledujúcom stupni.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,95 (m, 2H), 2,195 (s, 6H), 2,33 (t, J = 8, 2H), 2,91 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,09 (δ, J = 8, 1H), 7,36 (bs, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,71 (δ, J = 8, 1H), 7,81 (t, J = 8, 1H), 8,07 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 20,0, 29,3, 37,6, 107,1, 118,4, 120,1, 127,0, 128,2, 128,1, 130,8, 131,2, 136,4, 136,7, 138,8, 151,7, 155,6

MS (%): 343 (rodičovský+1, 100)

B. 2-(4-((2-(2,5-Dimetylpyrrolyl))pyrid-6-yl)benzyl)cyklopentanon

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží surová látka získaná podľa predchádzajúceho odstavca (2 mmol) a 4 ml 1,2-dichlóretánu. Po rozpustení sa ku vzniknutému roztoku pridá 25 ml etanolu a potom 631 mg (10 mmol) mravčanu amónneho a 100 mg 10% paládia na uhlíku. Reakčná zmes sa 1 hodinu zahrieva k spätnému toku, zmiesi s ďalším množstvom mravčanu amónneho a paládia na uhlíku, 1 hodinu zahrieva k spätnému toku, ochladí a za použitia etanolu a metylénchloridu prefiltruje cez celit. Filtrát sa odparí, zvyšok sa vyberie do etylacetátu a vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu, ako elučného činidla. Získa sa 410 mg (celkový výťažok 60 %) peny.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,56 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 2,06 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 2,29 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 20,5, 29,0, 35,3, 38,1, 50,8, 107,0, 118,1, 119,6, 126,9, 128,5, 129,3, 136,3, 138,7, 141,5, 151,6, 156,6

IR (in substancia, cm^{-1}): 1735 (C=O)

MS (%): 345 (rodičovský+1, 100)

C. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-[3-(2-dimetylaminocyklopentylmetyl)fenyl]pyridín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 205 mg

(0,596 mmol) 2-(4-((2-(2,5-dimetylpyrrolyl))pyrid-6-yl)-benzyl)cyklopentanonu, 10 ml metanolu, 486 mg (5,96 mmol) hydrochloridu dimetylamínu, 45 mg (0,715 mmol) nátrium-kyanbórhydridu a 41 µl (0,715 mmol) kyseliny octovej. Reakčná zmes sa 40 hodín zahrieva na 50°C, ochladí a naleje do vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Výsledná zmes sa extrahuje etylacetátom. Organická vrstva sa premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metanolu a metylénchloridu (s obsahom malého množstva trietylamínu), ako elučného činidla. Obidva diastereoméry sa získajú vo forme oleja.

Menej polárny diastereomér: 140 mg (63 %)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,51 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,28 (m, 3H), 2,33 (s, 6H), 2,99 (m, 1H), 5,93 (s, 2H), 7,10 (δ, J = 8, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,71 (δ, J = 8, 1H), 7,83 (t, J = 8, 1H), 7,99 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,4, 20,3, 27,3, 28,2, 32,4, 42,8, 45,3, 71,8, 106,8, 118,0, 119,4, 126,7, 128,6, 129,4, 135,7, 138,4, 143,8, 151,5, 156,8

MS (%): 374 (rodičovský+1, 100)

Polárnejší diastereomér: 10 mg (4 %)

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,5 - 1,8 (m, 6H), 2,20 (s, 6H), 2,32 (s, 6H), 2,45 (dd, J = 10, 14, 1H), 2,60 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 5, 13,5, 1H), 5,91 (s, 2H), 7,10 (δ, J = 8, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,71 (δ, J = 8, 1H), 7,84 (t, J = 8, 1H), 7,97 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,4, 23,5, 27,5, 30,85, 41,0, 42,3, 43,3, 72,1, 106,8, 118,0, 119,5, 126,8, 128,6, 129,4, 136,0, 138,4, 142,7, 151,5, 156,7

MS (%): 374 (rodičovský+1, 100)

D. 6-[3-(2-Dimetylaminocyklopentylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 140 mg (0,375 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-[3-(2-dimetylaminocyklopentylmetyl)fenyl]pyridínu, 9 ml etanolu, 1 ml vody a 261 mg (3,75 mmol) hydrochloridu hydroxylamínu. Reakčná zmes sa 24 hodín zahrieva k spätnému toku, zmiesi s ďalším množstvom hydrochloridu hydroxylamínu, ďalších 12 hodín zahrieva k spätnému toku, ochladí a naleje do zriedenej vodnej kyseliny chlorovodíkovej. Výsledná zmes sa premyje etylacetátom. Vodná vrstva sa 6M roztokom hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 10 a extrahuje dvomi dávkami etylacetátu. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným a odparia. Výsledný olejovitý produkt (109 mg, 98,5 %) sa za použitia 1M chlorovodíka v éteri prevedie na hydrochloridovú soľ. Získa sa 115 mg (83 %) bielej pevnej látky s teplotou topenia 60 až 80°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,49 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,82 (m, 2H), 2,23 (m, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,3 (m, 1H), 2,94 (δ, J = 9,6, 1H), 4,57 (bs, 2H), 6,38 (δ, J = 8, 1H), 7,02 (δ, J = 8, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8, 1H), 7,80 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20,3, 27,3, 28,2, 32,3, 42,8, 45,3, 71,9, 106,7, 110,6, 126,6, 129,2, 137,1, 138,2, 142,8, 156,2, 158,2

MS (%): 296 (rodičovský+1, 100)

P r í k l a d 1 2

6-[3-(2-(4-Metylpiperazín-1-yl)cyklopentylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 sa za použitia N-metylpiperazínu vyrobí produkt (výťažok 64 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 212 až 224°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,44 (m, 2H), 1,51 (m, 2H), 1,7 - 1,8 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,25 (s, 6H), 2,3 (m, 1H), 2,4 - 2,6 (m, 8H), 2,88 (m, 1H), 4,60 (bs, 2H), 6,34 (δ, J = 8, 1H), 6,99 (δ, J = 8, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,40 (t, J = 8, 1H), 7,77 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20,1, 27,3, 27,4, 32,5, 42,1, 46,0, 51,7, 55,1, 70,0, 106,7, 110,5, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 142,8, 156,1, 158,2

MS (%): 351 (rodičovský+1, 100)

P r í k l a d 1 3

6-[4-(Piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

A. N-Benzyl-4-(4-brómfenyl)piperidín

Do 250ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 4,77 g (17,72 mmol) anhydridu 3-(4-brómfenyl)glutarovej kyseliny (pripraveného spôsobom popísaným v J. Org. Chem., 21, 704, 1956), 1,90 g (17,72 mmol) benzylamínu a 80 ml toluénu. Reakčná zmes sa 1,5 hodiny zahrieva k spätnému toku, ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa vyberie do 80 ml acetanhydridu. Vzniknutý roztok sa 16 hodín zahrieva na

100°C, ochladí a niekoľkokrát odparí s toluénom, aby sa odstránil prebytok acetanhydridu. Zvyšok sa rozpustí v 80 ml suchého tetrahydrofuránu a vzniknutý roztok sa zmiesi so 40 ml (80 mmol) 2M roztoku boran-metylsulfidu v tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa 18 hodín zahrieva k spätnému toku, odparí a zvyšok sa rozpustí v 80 ml etanolu. Etanolický roztok sa zmiesi s 3,5 g uhličitanu sodného a 3,5 g fluoridu cesného. Reakčná zmes sa 16 hodín zahrieva k spätnému toku, ochladí a skoncentruje. Zvyšok sa vyberie do vody a etylacetátu. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu, ako elučného činidla. Získa sa 2,94 g (50 %) produktu vo forme oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,78 (m, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,47 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,65 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8, 1H), 7,2 -7,4 (m, 5H), 7,41 (d, J = 8, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,4, 42,2, 54,1, 63,5, 119,7, 127,0, 128,2, 128,7, 129,2, 131,4, 138,4, 145,5

MS (%): 328/330 (rodičovský, Br^{79}/Br^{81}, 15/19), 91 (100)

B. N-Benzyl-4-(4-(2-(2,5-dimetylpyrrolyl)pyrid-6-yl)fenyl)-piperidín

Do 125ml trojhrdlovej nádoby s guľatým dnom vybavenej septom a prívodom plynného dusíka sa predloží 2,93 g (8,88 mmol) N-benzyl-4-(4-brómfenyl)piperidínu a 30 ml suchého éteru. Výsledný roztok sa ochladí na -70°C a v priebehu 5 minút sa k nemu prikvapká 6,66 ml (10,65 mmol) 1,6M roztoku butyllítia v hexáne. Vzniknutá zmes sa ďalších 5 minút mieša pri -70°C, vzniknutý roztok sa pomaly, v priebehu 25 minút, zahreje na teplotu miestnosti a potom

sa k nemu v priebehu 5 minút prikvapká roztok 1,83 g (10,65 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)pyridínu v 10 ml suchého éteru. Reakčná zmes, ktorá pomaly stmavla, sa 3 hodiny mieša pri teplote miestnosti, rozloží vodným roztokom chloridu amónneho a rozdelí medzi etylacetát a vodu. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a nechá stať cez noc, aby sa znovu aromatizoval pyridínový kruh. Po odparení rozpúšťadla sa zvyšok chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi etylacetátu a hexánu a potom metanolu a metylénchloridu, ako elučného činidla. Získa sa 1,21 g (32 %) oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,86 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,23 (s, 6H), 2,58 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,73 (d, J = 7, 1H), 7,85 (t, J = 8, 1H), 8,83 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 33,4, 42,5, 54,2, 63,5, 106,9, 118,1, 119,6, 127,1, 127,3, 128,2, 128,7, 129,3, 131,4, 136,3, 138,3, 138,5, 148,0, 151,7, 156,8

MS (%): 422 (rodičovský+1, 26), 91 (100)

C. 4-(4-(2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)pyrid-6-yl)fenyl)piperidín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 1,21 g (2,87 mmol) N-benzyl-4-(4-(2-(2,5-dimetylpyrrolyl)pyrid-6--yl)fenyl)piperidínu, 30 ml etanolu, 0,90 g (14,37 mmol) mravčanu amónneho a 140 mg 10% paládia na uhlíku. Reakčná zmes sa 1 hodinu zahrieva k spätnému toku a pridá sa k nej ďalší mravčan amónny a paládium na uhlíku. Reakčná zmes sa 3 hodiny zahrieva k spätnému toku, ochladí a prefiltruje cez celit za použitia etanolu a metylénchloridu. Filtrát sa

odparí a zvyšok sa vyberie do etylacetátu a vodného roztoku hydrogénuhličitanu sodného. Organická vrstva sa oddelí, premyje vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Získa sa 734 mg (77 %) produktu vo forme oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,80 (m, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,69 (m, 1H), 2,78 (m, 2H), 3,23 (m, 2H), 3,68 (bs, 1H), 5,92 (s, 2H), 7,10 (d, J = 8, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8, 1H), 7,84 (t, J = 8, 1H), 8,01 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 33,7, 42,5, 46,7, 106,9, 118,1, 119,6, 127,2, 128,5, 128,7, 136,4, 138,5, 147,7, 151,7, 156,8

MS (%): 332 (rodičovský+1, 100)

D. 6-[4-(Piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Do 100ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 100 mg (0,302 mmol) 4-(4-(2-(2,5-dimetylpyrrolyl)pyrid-6-yl)-fenyl)piperidínu, 10 ml etanolu, 1 ml vody a 417 mg (6,04 mmol) hydrochloridu hydroxylamínu. Reakčná zmes sa 20 hodín zahrieva k spätnému toku, ochladí a naleje do zriedenej vodnej kyseliny chlorovodíkovej. Vzniknutá zmes sa premyje etylacetátom. Vodná vrstva sa 6M roztokom hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 10 a extrahuje dvakrát etylacetátom. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodným roztokom chloridu sodného, vysušia síranom sodným a odparia. Získaný olej (77 mg, 100 %) sa za použitia chlorovodíka v éteri prevedie na hydrochloridovú soľ vo forme zlatohnedej pevnej látky (32 mg, 32 %), ktorá sa rozkladá pri teplote 150°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,63 (m, 2H), 1,80 (m, 2H), 2,60 (m, 1H), 2,68 (m, 2H), 3,14 (m, 2H), 4,68 (bs, 1H), 6,36 (d, J = 8, 1H), 6,97 (d, J = 7,5, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,41 (t, J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 34,1, 42,5, 46,8, 106,9, 110,5, 126,9, 128,3, 137,6, 138,2, 147,0, 155,9, 158,3

MS (%): 254 (rodičovský+1, 100)

P r í k l a d 1 4

6-[3-(2-(N-Cyklohexylamino)cyklopentylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 za použitia cyklohexylamínu sa po separácii izomérov vyrobí menej polárny izomér (výťažok 76 %), ktorému bola pridelená stereochémia cis, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 198 až 205°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,0 - 1,9 (m, 16H), 2,21 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,82 (dd, J = 5, 13, 1H, pridelená stereochémia cis), 3,21 (m, 1H), 4,52 (br s, 2H, $N\underline{N}_2$), 6,40 (d, J = 8, 1H), 7,04 (d, J = 8, 1H), 7,23 (m, 2H), 7,45 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20,6, 25,2, 26,1, 28,3, 31,1, 33,9, 34,1, 43,8, 54,9, 58,3, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 142,7, 156,2, 158,1

MS (%): 350 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{23}H_{31}N_3.2HCl.H_2O$: vypočítané: C 62,72, H 8,01, N 9,54, nájdené: C 62,66, H 8,12, N 8,83

P r í k l a d 1 5

6-[3-(2-(N-Cyklohexylamino)cyklopentylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 za použitia cyklohexylamínu sa po separácii izomérov vyrobí polárnejší izomér (výťažok 85 %), ktorému bola pridelená stereochémia trans, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 175 až 185°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,9 - 1,4 (m, 6H), 1,5 - 2,0 (m, 11H), 2,33 (m, 1H), 2,52 (dd, J = 8,5, 13, 1H, pridelená trans stereochémia), 2,81 (m, 2H), 4,56 (br s, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,38 (d, J = 8, 1H), 7,02 (d, J = 8, 1H), 7,21 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 22,5, 25,1, 25,2, 26,0, 30,7, 33,3, 33,6, 34,5, 40,3, 48,0, 55,2, 61,6, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,2, 138,2, 141,9, 156,1, 158,2

MS (%): 350 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{23}H_{31}N_3.2HCl.3/2H_2O$: vypočítané: C 61,46, H 8,07, N 9,35, nájdené: C 61,78, H 8,01, N 9,12

P r í k l a d 1 6

6-[3-(2-(N-Fenetylamino)cyklopentylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 za použitia fenetylamínu sa po separácii izomérov vyrobí menej polárny izomér (výťažok 85 %), ktorému bola pridelená stereochémia cis, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 170 až 185°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,52 (m, 6H), 1,75 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 2,36 (dd, J = 10,13, 1H), 2,7 - 3,0 (m, 4H), 4,53 (br s, 2H, NH_2), 6,41 (d, J = 8, 1H), 7,04 (d, J = 8, 1H), 7,14 (m, 2H), 7,2 - 7,3 (m, 5H), 7,46 (t, J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 21,2, 28,9, 30,7, 34,2, 36,7, 44,6, 49,9, 61,7, 106,9, 110,8, 126,3, 126,8, 128,6, 128,9, 139,1, 137,3, 138,4, 140,4, 142,7, 156,3, 158,3

MS (%): 372 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{25}H_{29}N_3.2HCl.5/3H_2O$: vypočítané: C 63,29, H 7,29, N 8,86, nájdené: C 63,31, H 7,35, N 8,66

P r í k l a d 1 7

6-[3-(2-(N-Fenetylamino)cyklopentylmetyl)fenyl]pyridín-2--ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 za použitia fenetylamínu sa po separácii izomérov vyrobí polárnejší izomér (výťažok 85 %), ktorému bola pridelená stereochémia trans, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 110 až 130°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,29 (m, 2H), 1,40 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 2,51 (dd, J = 8,5, 13, 1H), 2,6 - 2,8 (m, 5H), 4,55 (brs, 2H, NH_2), 6,40 (d, J = 8, 1H), 7,05 (d, J = 8, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,46 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 22,5, 30,8, 32,6, 36,4, 40,3, 47,6, 49,7, 64,5, 106,8, 110,6, 126,0, 126,6, 128,3, 128,6, 129,0, 137,25, 138,2, 140,0, 141,8, 156,0, 158,2

MS (%): 372 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{25}H_{29}N_3.2HCl.3/2H_2O$: vypočítané: C 63,69, H 7,27, N 8,91, nájdené: C 63,80, H 7,41, N 8,53

P r í k l a d 1 8

6-[3-(2-(4-Metylpiperazín-1-yl)cyklohexylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 sa za použitia N-metylpiperazínu vyrobí produkt (96 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 195 až 208°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,1 - 1,6 (m, 8H), 1,8 - 1,9 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,4 - 2,7 (m, 8H), 2,90 (m, 1H), 4,53 (brs, 2H, NH_2), 6,40 (d, J = 8, 1H), 7,02 (d, J = 8, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,45 (t, J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,8, 24,5, 25,7, 26,9, 30,5, 37,2, 45,9, 50,1, 55,5, 65,8, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 143,1, 156,2, 158,1

MS (%): 365 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{23}H_{32}N_4.3HCl.5/2H_2O.2/3(C_4H_{10}O)$: vypočítané: C 57,26, H 8,11, N 10,41, nájdené: C 57,15, H 7,81, N 10,11

P r í k l a d 1 9

6-[3-(2-(N-benzylamino)cyklohexylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 sa za použitia benzylamínu vyrobí produkt (72 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 170 až 185°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,3 - 1,4 (m, 4H), 1,6 - 1,8 (m, 4H), 2,57 (dd, J = 9, 13, 2H), 2,73 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 3,77 (dd, J = 9, 38, 2H), 4,58 (br s, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,40 (d, J = 8, 1H), 7,05 (d, J = 8, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 7H), 7,46 (t, J = 8, 1H), 7,82 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 25,2, 25,6, 27,0, 28,6, 39,0, 50,8, 51,3, 56,1, 60,1, 106,7, 110,6, 126,5, 126,6, 128,1, 128,3, 129,5, 137,1, 138,3, 141,2, 141,9, 142,5, 156,2, 158,2

MS (%): 372 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{25}H_{29}N_3.2HCl.3/2H_2O$: vypočítané: C 63,69, H 7,27, N 8,91, nájdené: C 64,03, H 7,25, N 8,90

P r í k l a d 2 0

6-[4-(2-(2-Etoxyetylamino)cyklohexylmetyl)fenyl]pyridín-2--ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 sa za použitia 2-etoxyetylamínu vyrobí produkt (100 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 70 až 90°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,21 (t, J = 8, 3H), 1,2 - 1,7 (m, 8H), 2,5 - 2,9 (multiplety, 3H), 3,4 - 3,6 (m, 7H), 4,54 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,39 (d, J = 8, 1H), 7,03 (d, J = 7,5, 1H), 7,22 (m, 2H), 7,44 (t, J = 8, 1H), 7,80 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 15,2, 26,9, 28,7, 30,4, 32,2, 46,2, 46,8, 57,0, 60,5, 66,25, 70,1, 106,7, 110,6, 126,5, 129,3, 167,0, 138,2, 141,6, 142,4, 156,2, 158,2

MS (%): 354 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{22}H_{31}N_3O.2HCl.9H_2O$: vypočítané: C 44,90, H 8,73, N 7,14, nájdené: C 44,69, H 8,82, N 6,82

P r í k l a d 2 1

6-[4-(2-(4-Benzylpiparazín-1-yl)cyklohexylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 sa za použitia N-benzylpiperazínu vyrobí produkt (67 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 205 až 215°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,0 - 1,8 (m, 8H), 1,8 - 1,9 (m, 3H), 2,4 - 2,6 (m, 8H), 2,92 (m, 1H), 3,51 (singlety, 2H), 4,53 (bs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,40 (d, J = 8, 1H), 7,03 (d, J = 7, 1H), 7,1 - 7,3 (m, 7H), 7,45 (t, J = 7,5, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 19,8, 24,5, 25,7, 26,9, 30,5, 37,2, 50,1, 53,0, 53,5, 63,1, 65,9, 106,7, 110,6, 126,6, 126,9, 128,1, 129,1, 129,2, 137,0, 138,0, 138,2, 143,1, 156,2, 158,1

MS (%): 441 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{29}H_{36}N_4.3HCl.3/2H_2O$: vypočítané: C 60,36, H 7,34, N 9,71, nájdené: C 60,53, H 7,35, N 8,97

P r í k l a d 2 2

6-[4-(2-(4-(N-Izopropylacetamido)piperazín-1-yl)cyklohexylmetyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 sa za použitia N-(N-izopropylacetamido)piperazínu vyrobí produkt (94 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 180 až 200°C (pri rozklade).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,147 a 1,148 (dublety, J = 6, 6H), 1,2 - 1,8 (m, 11H), 2,6 (brm, 8H), 2,95 (s, 2H), 4,088 a 4,092 (heptety, J = 6, 1H), 4,53 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,40 (d, J = 8,

1H), 7,02 (d, J = 8, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,45 (t, J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 22,75, 24,5, 25,7, 26,1, 30,6, 60,5, 50,2, 53,8, 61,5, 65,8, 106,7, 110,6, 126,6, 129,1, 137,0, 138,2, 143,0, 156,1, 158,2, 169,2

MS (%): 450 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{27}H_{39}N_5O.3HCl.1/2H_2O.(C_4H_{10}O)$: vypočítané: C 57,98, H 8,32, N 10,91, nájdené: C 57,77, H 7,90, N 10,85

P r í k l a d 2 3

6-[4-((2-(Fenetyl)[2,2,1]bicyklohept-1-yl)metyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 za použitia N-fenetylamínu sa získa produkt (výťažok 73 %), ktorému bola pridelená stereochémia trans, s teplotou topenia 195 až 204°C (pri rozklade).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,2 - 1,4 (m, 4H), 1,58 (m, 2H), 1,94, (brs, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,33 (brs, 1H), 2,4904 (dd, J = 10, 14, 2H), 2,7 - 2,8 (m, 4H), 3,10 (dd, J = 4, 11, 1H, pridelená trans sterochémia), 4,54 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,41 (d, J = 8, 1H), 7,04 (d, J = 7, 1H), 7,2 - 7,3 (m, 5H), 7,27 (m, 2H), 7,46 (t, J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20,3, 22,4, 31,7, 36,6, 37,3, 39,9, 40,7, 43,3, 50,1, 59,3, 106,8, 110,7, 126,1, 126,7, 128,4, 128,7, 128,9, 137,1, 138,3, 140,4, 142,8, 156,2, 158,2

MS (%): 398 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{27}H_{31}N_3.2HCl.H_2O$: vypočítané: C 66,39, H 7,22, N 8,60, nájdené: C 66,00, H 7,22, N 8,60

P r í k l a d 2 4

6-[4-((2-(3-Azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamino)[2,2,1]bicyklo-hept-1-yl)metyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 sa za použitia 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamínu vyrobí produkt (78 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 248 až 260°C (pri rozklade).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,04 (brd, J = 9, 2H), 1,29 (m, 4H), 1,53 (m, 2H), 1,59 (brs, 1H), 1,89 (brs, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,21 (ddd, J = 3, 14, 24, 2H), 2,48 (brs, 1H), 2,78 (dd, J = 4, 13, 1H, pridelená trans stereochémia), 3,02 (m, 4H), 4,55 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,39 (d, J = 8, 1H), 7,02 (d, J = 7,5, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,44 (t, J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 22,4, 25,5, 25,6, 27,35, 32,5, 38,3, 36,8, 38,3, 41,3, 49,5, 52,6, 53,6, 106,8, 110,6, 126,7, 128,9, 137,1, 138,3, 142,5, 156,2, 158,3

MS (%): 375 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{24}H_{30}N_4.3HCl.1/2H_2O.1/2(C_4H_{10}O)$: vypočítané: C 58,92, H 7,42, N 10,57, nájdené: C 59,02, H 7,50, N 10,64

P r í k l a d 2 5

6-[2-(N-Fenetylamino)-5-fenylcyklohexylmetyl)metyl)fenyl]-pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 sa za použitia N-fenetylamínu vyrobí produkt (77,5 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 178 až 192°C (pri rozklade).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,2 - 1,5 (m, 6H), 2,2 - 2,5 (m, 3H), 2,84 (m, 4H), 3,03 (m, 1H), 3,13 (m, 1H), 4,49 (brs, 2H,

$N\underline{H}_2$), 6,41 (d, J = 8, 1H), 7,02 (d, J = 7,5, 1H), 7,2 - 7,4 (m, 12H), 7,46 (t, J = 8, 1H), 7,74 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 32,6, 33,0, 36,7, 38,7, 38,8, 43,8, 44,7, 48,1, 60,4, 106,8, 110,8, 125,9, 126,3, 126,6, 126,8, 128,3, 128,5, 128,8, 129,6, 137,3, 138,3, 140,1, 141,0, 1416,8, 156,2, 158,2

MS (%): 462 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{32}H_{35}N_3.2HCl.1/2CH_2Cl_2.(C_4H_{10}O)$: vypočítané: C 66,41, H 7,48, N 6,37, nájdené: C 66,42, H 7,29, N 6,17

P r í k l a d 2 6

6-[4-((2-(Fenetylamino)[2,2,1]bicyklohept-1-yl)metyl)-fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 za použitia N-fenetylamínu sa vyrobí produkt (výťažok 96 %), ktorému bola pridelená stereochémia cis, s teplotou topenia 170 až 180°C (pri rozklade).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,08 (m, 1H), 1,15 (m, 1H), 1,2 - 1,4 (m, 4H), 1,57 (m, 2H), 1,68 (m, 1H), 2,0 - 2,2 (m, 2H), 2,61 (m, 1H), 2,69 (m, 4H), 2,77 (m, 1H), 4,50 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,42 (d, J = 8, 1H), 7,05 (d, J = 8, 1H), 7,12 (m, 2H), 7,22 (m, 5H), 7,47 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 22,1, 27,4, 36,4, 36,6, 37,1, 39,0, 41,7, 49,7, 52,5, 68,5, 106,8, 110,7, 126,0, 126,7, 128,4, 128,6, 128,9, 137,3, 138,3, 140,1, 142,3, 156,1, 158,2

MS (%): 398 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{27}H_{31}N_3.2HCl.H_2O.1/2(C_4H_{10}O)$: vypočítané: C 66,28, H 7,67, N 8,00, nájdené: C 66,57, H 7,41, N 7,64

P r í k l a d 2 7

6-[((2-(3-Azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamino)-5-fenylcyklohexylmetyl)metyl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11 sa za použitia 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamínu vyrobí produkt (56 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 200 až 220°C (pri rozklade).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,2 - 3,2 (multiplety pre 18H), 4,53 a 4,58 (široké singlety, 2H, NH_2), 6,40 a 6,44 (dublety, J = 8, 1H), 7,02 a 7,05 (dublety, J = 7,5, 1H), 7,16 (m, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,40 a 7,45 (triplety, J = 8, 1H), 7,89 a 7,87 (multiplety, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 25,3, 26,1, 30,9, 32,9, 34,6, 37,1, 39,9, 53,0, 64,9, 66,5, 106,8, 107,2, 110,8, 110,9, 125,9, 126,8, 127,0, 127,1, 128,3, 129,2, 138,4, 138,5, 156,2, 158,2

MS (%): 439 (rodičovský+1, 100)

P r í k l a d 2 8

N-Metyl-(2-aminopyrid-6-ylbenzyliden)oxindol

Spôsobom popísaným v príklade 11 sa za použitia N-metyloxindolu vyrobí produkt (100 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 170 až 175°C (pri rozklade).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 3,26 (s, 3H), 4,60 (brs, 2H, NH_2), 6,47 (d, J = 8, 1H), 6,80 (d, J = 8, 1H), 6,86 (t, J = 8, 1H), 7,12 (d, J = 8, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,50 (t, J = 8, 1H), 7,70 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,02 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 26,1, 107,7, 108,1, 110,9, 121,1, 121,7, 122,8, 126,8, 127,1, 129,7, 132,3, 135,0, 136,7, 138,4, 140,6, 144,1, 154,9, 158,3, 168,45

MS (%): 328 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{21}H_{17}N_3O.1/4H_2O$: vypočítané: C 76,00, H 5,31, N 12,66, nájdené: C 75,93, H 5,30, N 11,87

P r í k l a d 2 9

N-Metyl-(2-aminopyrid-6-ylbenzyl)oxindol

Redukciou zlúčeniny z príkladu 28 sa vyrobí produkt (60 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 45 až 55°C (pri rozklade).

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2,91 (dd, J = 10,14, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,52 (dd, J = 4, 14, 1H), 3,73 (m, 1H), 4,53 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,42 (d, J = 8, 1H), 6,725 (d, J = 8, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,88 (t, J = 7,5, 1H), 7,05 (d, J = 8, 1H), 7,21 (m, 3H), 7,46 (t, J = 7,5, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 26,1, 36,5, 47,0, 107,0, 107,9, 110,7, 122,1, 124,6, 126,7, 127,9, 129,6, 138,0, 138,3, 138,5, 144,2, 155,7, 158,3, 177,0

MS (%): 330 (rodičovský+1, 100)

P r í k l a d 3 0

N-(2-Dimetylaminoetyl)-(2-aminopyrid-6-ylbenzyliden)oxindol

Spôsobom popísaným v príklade 28 sa za použitia N-(2--dimetylaminoetyl)oxindolu vyrobí produkt (výťažok 91 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 165 až 190°C (pri rozklade).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,33 (s, 6H), 2,59 (t, J = 7, 2H), 3,90 (t, J = 7, 2H), 4,55 (brs, 2H, NH_2), 6,48 (d, J = 8, 1H), 6,85 (m, 2H), 7,14 (d, J = 7,5, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,51 (t, J = 8, 1H), 7,71 (m, 2H), 7,85 (s, 1H), 8,02 (m, 2H)
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 37,6, 45,1, 55,6, 107,0, 107,7, 110,4, 121,1, 122,4, 125,9, 126,2, 129,1, 131,7, 136,3, 137,8, 157,6. Vzhľadom k obmedzenej rozpustnosti zlúčeniny neboli pri tomto meraní viditeľné všetky atómy uhlíka.
MS (%): 385 (rodičovský+1, 100)
Analýza pre $C_{24}H_{24}N_4O.2HCl.H_2O$: vypočítané: C 60,63, H 5,94, N 11,78, nájdené: C 60,61, H 6,13, N 10,12

P r í k l a d 3 1

N-(2-Dimetylaminoetyl)-(2-aminopyrid-6-ylbenzyl)oxindol

Redukciou zlúčeniny z príkladu 30 mravčanom amónnym katalyzovanou paládiom sa vyrobí produkt (výťažok 97 %), ktorý je zmesou diastereomérov, vo forme hydrochloridovej soli s teplotou topenia 120 až 135°C (pri rozklade).
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,25 (s, 6H), 2,39 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 9, 14, 1H), 3,48 (dd, J = 4, 14, 1H), 3,7 - 3,9 (m, 3H), 4,47 (brs, 2H, NH_2), 6,42 (d, J = 8, 1H), 7,76 (d, J = 8, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,89 (t, J = 7, 1H), 7,05 (d, J = 7,5, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 7,46 (t, J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 36,5, 38,2, 45,6, 46,9, 55,9, 107,0, 108,1, 110,7, 122,0, 124,7, 126,6, 127,9, 128,4, 129,7, 130,9, 138,0, 138,3, 143,5, 155,8, 158,2, 176,8
MS (%): 387 (rodičovský+1, 100)

P r í k l a d 3 2

6-[(N-5-Izoxazolylmetyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia 5-brómmetyl-izoxazolu pre alkyláciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridin-2-ylamínu v etylacetáte vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise s výťažkom 90 % s teplotou topenia 122 až 127°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,81 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,485 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,735 (s, 2H), 4,57 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,17 (d, J = 1,5, 1H), 6,38 (d, J = 8, 1H), 7,01 (d, J = 8, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,18 (d, J = 1,7, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,2, 41,8, 53,4, 53,9, 102,4, 106,8, 110,6, 126,8, 126,9, 137,7, 138,2, 146,4, 150,1, 155,9, 158,2, 168,9

MS (%): 335 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{20}H_{22}N_4O.1/4(C_4H_8O_2)$: vypočítané: C 70,76, H 6,79, N 15,72, nájdené: C 70,83, H 6,62, N 15,73

P r í k l a d 3 3

6-[(N-Acetamido)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia jódacetamidu pre alkyláciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 55 %) s teplotou topenia 224 až 227°C.

^{1}H NMR (DMSO-d_6): δ 1,76 (m, 2H), 2,17 (m, 1H), 2,51 (m, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,91 (m, 4H), 5,94 (d, J = 4,5, 1H), 6,39 (d, J = 8, 1H), 7,01 (d, J = 7, 1H), 7,19 (m, 1H), 7,30 (m, 2H), 7,44 (t, J = 8, 1H), 7,90 (m, 2H)

^{13}C NMR (DMSO-d_6): δ 33,0, 41,1, 54,0, 61,7, 106,7, 108,0, 126,3, 126,8, 137,3, 137,9, 146,5, 154,3, 159,4, 172,0,
MS (%): 311 (rodičovský+1, 100)
Analýza pre $C_{18}H_{22}N_4O.1/2H_2O$: vypočítané: C 67,69, H 7,26, N 17,54, nájdené: C 67,96, H 7,03, N 17,37

P r í k l a d 3 4

6-[(N-Benzoylmetyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia fenacylbromidu pre alkyláciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 75 %) s teplotou topenia 180 až 200°C vo forme hydrochloridovej soli.
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,8 - 2,0 (m, 4H), 2,27 (m, 2H), 2,55 (m, 1H), 3,12 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 4,57 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,40 (d, J = 8, 1H), 7,03 (d, J = 7,5, 1H), 7,28 (m, 2H), 7,45 (m, 3H), 7,55 (t, J = 7,5, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,01 (m, 2H)
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,2, 42,0, 54,6, 64,8, 106,8, 110,6, 126,8, 127,0, 128,1, 128,5, 133,1, 136,1, 137,6, 138,3, 146,7, 155,9, 158,1, 196,7
MS (%): 372 (rodičovský+1, 100)
Analýza pre $C_{24}H_{25}N_3O.2HCl.3/4H_2O$: vypočítané: C 62,95, H 6,27, N 9,18, nájdené: C 63,13, H 6,38, N 9,07

P r í k l a d 3 5

6-[(N-(3,4-Dimetoxybenzyl))-4-(piperidín-4-yl)fenyl]-pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia 3,4-dimetoxybenzylbromidu pre alkyláciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 89 %) s teplotou topenia 150 až 165°C vo forme hydrochloridovej soli.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,85 (m, 4H), 2,18 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 3,06 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 4,6 (brs, 2H), 6,40 (d, J = 8, 1H), 6,82 (m, 2H), 6,95 (m, 1H), 7,02 (d, J = 7,5, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,45 (t, J = 8, 1H), 7,82 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 32,9, 42,2, 53,8, 55,91, 55,935, 60,4, 62,8, 106,9, 110,7, 110,8, 112,6, 121,7, 126,9, 127,1, 137,7, 138,3, 146,6, 148,3, 156,1, 158,3

MS (%): 404 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{25}H_{29}N_3O_2.2HCl.7/4H_2O$: vypočítané: C 59,11, H 6,85, N 8,27, nájdené: C 59,19, H 6,923, N 8,21

P r í k l a d 3 6

6-[(N-(3,4-Metyléndioxybenzyl))-4-(piperidín-4-yl)fenyl]-pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia 3,4-metyléndioxybenzylbromidu pre alkyláciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 82 %) s teplotou topenia 150 až 165°C vo forme hydrochloridovej soli.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,87 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 3,05 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 6,41 (d, J = 8, 1H), 6,76 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 7,02 (d, J = 7,5, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,46 (t, J = 8, 1H), 7,83 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,0, 42,2, 53,8, 62,8, 100,9, 106,9, 107,9, 109,8, 110,7, 122,6, 126,9, 127,1, 131,4, 137,7, 138,4, 146,7, 147,6, 156,1, 158,3

MS (%): 388 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{24}H_{25}N_3O_2.3/2H_2O.2HCl$: vypočítané: C 59,14, H 6,20, N 8,62, nájdené: C 59,22, H 6,32, N 8,53

Príklad 37

6-[(N-(2-Furyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia furfuryl-bromidu pre alkyláciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 100 %) s teplotou topenia 75 až 95°C vo forme hydrochloridovej soli.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,8 - 1,9 (m, 4H), 2,11 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 4,6 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,21 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 6,38 (d, J = 8, 1H), 7,00 (d, J = 7,5, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,37 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,5, 1H), 7,80 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,1, 42,1, 53,8, 55,0, 136,8, 128,8, 110,0, 110,6, 126,8, 127,0, 137,6, 138,2, 142,1, 146,7, 151,6, 156,0, 158,2

MS (%): 334 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{21}H_{23}N_3O.2HCl.3/4H_2O$: vypočítané: C 57,650 H 6,56, N 9,60, nájdené: C 57,66, H 6,69, N 9,47

Príklad 38

N-[4'-(6-Aminopyridín-2-yl)bifenyl-4-ylmetyl]-5,6-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolín

Spôsobom popísaným v príklade 2 sa za použitia 5,6-dimetoxy-1,2,3,4-tetrahydroizochinolínu v stupni reduktívnej aminácie vyrobí produkt (výťažok 88 %, vztiahnuté na záverečné odblokovanie) s teplotou topenia 205 až 209°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,72 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,8 (brs, 2H), 6,39 (d, J = 8, 1H), 6,43 (s, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,98 (d, J = 7,5, 1H), 7,3 - 7,4 (m, 3H), 7,5 - 7,7 (m, 4H), 7,85 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 28,2, 50,6, 55,4, 55,8, 62,2, 107,5, 139,5, 110,9, 111,4, 125,9, 126,1, 126,9, 127,0, 127,3, 129,9, 136,7, 138,5, 138,6, 140,9, 147,2, 147,5, 155,5, 158,6

MS (%): 452 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{29}H_{29}N_3O_2.1/2H_2O$: vypočítané: C 75,63, H 6,57, N 9,12, nájdené: C 75,75, H 6,37, N 9,20

P r í k l a d 3 9

6-[(N-(5-Izotiazolyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]-pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia 5-izotiazolylbromidu pre alkyláciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]-pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 95 %) s teplotou topenia 140 až 145°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,795 (m, 4H), 2,16 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 3,02 (m, 4H), 3,835 (s, 2H), 6,385 (d, J = 8, 1H), 6,96 (d, J = 7,5, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8, 1H), 7,75 (m, 2H), 8,35 (s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,1, 41,9, 54,1, 55,4, 107,1, 110,75, 122,2, 126,9, 127,0, 137,6, 138,4, 146,5, 155,9, 157,4, 158,3, 166,6

MS (%): 351 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{20}H_{22}N_4S.1/2H_2O$: vypočítané: C 66,82, H 6,45, N 15,58, nájdené: C 67,08, H 6,51, N 15,13

P r í k l a d 4 0

6-[(N-(5-Tiazolyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia 5-tiazolylbromidu pre alkyláciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 99 %) s teplotou topenia 151 až 154°C.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,81 (m, 4H), 2,145 (m, 2H), 2,50 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 4,57 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,39 (d, J = 8, 1H), 7,01 (d, J = 7, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,44 (t, J = 8, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,74 (s, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,2, 42,1, 53,8, 54,3, 106,8, 110,6, 126,8, 127,0, 136,4, 137,6, 138,3, 1412,7, 146,6, 163,3, 156,0, 158,2

MS (%): 351 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{20}H_{22}N_4S$: vypočítané: C 68,54, H 6,33, N 15,99, nájdené: C 68,21, H 6,49, N 15,63

P r í k l a d 4 1

6-[(N-(2-Pyridyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia 2-pyridylbromidu pre alkyláciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 97 %) s teplotou topenia 180 až 190°C vo forme hydrochloridovej soli.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,82 (m, 4H), 2,19 (m, 2H), 2,53 (m, 1H), 3,02 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 4,54 (brs, 2H, NH_2), 6,38 (d, J = 8, 1H), 7,02 (d, J = 7,5, 1H), 7,14 (m, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,43 (m, 2H), 7,64 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H), 8,55 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,2, 42,2, 54,4, 64,9, 106,8, 110,6, 121,9, 123,2, 126,8, 127,0, 136,3, 137,6, 138,2, 146,8, 149,1, 156,0, 158,2, 158,7

MS (%): 345 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{22}H_{24}N_4.2HCl.7/4H_2O$: vypočítané: C 58,86, H 6,62, N 12,48, nájdené: C 58,99, H 6,66, N 12,24

P r í k l a d 4 2

6-[(N-(3-Pyridyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia 3-pyridylbromidu pre alkyláciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 86 %) s teplotou topenia 202 až 215°C vo forme hydrochloridovej soli.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,81 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,51 (m, 1H), 2,96 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 4,625 (brs, 2H, NH_2), 6,38 (d, J = 8, 1H), 7,01 (d, J = 7,5, 1H), 7,24 (m, 3H), 7,43 (t, J = 8, 1H), 7,69 (m, 1H), 7,82 (m, 2H), 8,49 (m, 1H), 8,54 (m, 1H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,1, 42,1, 54,1, 60,4, 106,8, 110,6, 123,3, 126,8, 127,0, 133,7, 136,8, 137,6, 138,3, 146,6, 148,4, 150,3, 155,9, 158,2

MS (%): 345 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{22}H_{24}N_4.3HCl.3/2H_2O$: vypočítané: C 54,95, H 6,29, N 11,65, nájdené: C 54,93, H 6,51, N 11,31

Príklad 43

6-[(N-(2-Imidazolyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia 2-imidazolylaldehydu pre reduktívnu amináciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 88 %) s teplotou topenia 160 až 163°C.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,81 (m, 4H), 2,28 (m, 2H), 2,54 (m, 1H), 3,00 (m, 2H), 3,75 (brs, 2H), 6,395 (d, J = 8, 1H), 6,94 (m, 1H), 7,00 (d, J = 7,5, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,43 (t, J = 8, 1H), 7,79 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 32,6, 41,6, 54,0, 55,7, 107,0, 110,7, 127,0, 137,9, 138,4, 146,0, 155,9, 158,3

MS (%): 334 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{20}H_{23}N_5.1/2H_2CO_3$: vypočítané: C 67,56, H 6,64, N 19,22, nájdené: C 67,48, H 6,89, N 18,91

Príklad 44

6-[(N-(4-Imidazolyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia 4-imidazolylaldehydu pre reduktívnu amináciu 6-[4-(piperidín-4-

-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 92 %) s teplotou topenia nad 210°C (pri rozklade) vo forme hydrochloridovej soli.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,74 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 2,5 (m, 1H), 2,97 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 5,94 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,39 (d, J = 8, 1H), 6,90 (brs, 1H), 7,00 (d, J = 7,4, 1H), 7,27 (m, 2H), 7,42 (t, J = 8, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,88 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 32,8, 41,4, 53,3, 54,1, 106,7, 108,0, 126,3, 126,7, 137,3, 137,9, 146,5, 154,3, 159,5

MS (%): 334 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{20}H_{23}N_5.1/2H_2CO_3$: vypočítané: C 67,56, H 6,64, N 19,22, nájdené: C 67,99, H 6,72, N 19,07

P r í k l a d 4 5

6-[(N-(4-Pyridyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Zo zlúčeniny z príkladu 13 sa za použitia 4-pyridínkarboxaldehydu pre reduktívnu amináciu 6-[4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu vyrobí zlúčenina uvedená v nadpise (výťažok 74 %) s teplotou topenia nad 159 až 163°C vo forme hydrochloridovej soli.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,81 (m, 4H), 2,10 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,94 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 4,57 (brs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,39 (d, J = 8, 1H), 7,02 (d, J = 7, 1H), 7,28 (m, 4H), 7,43 (t, J = 8, 1H), 7,83 (m, 2H), 8,52 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,4, 42,2, 54,4, 62,1, 106,9, 110,7, 123,9, 127,1, 137,7, 138,3, 146,7, 148,1, 149,7, 156,0, 158,3

MS (%): 345 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{22}H_{24}N_4.5/4H_2O$: vypočítané: C 72,00, H 7,28, N 15,27, nájdené: C 72,23, H 6,97, N 15,47

P r í k l a d 4 6

6-[(N-(2-Furyl)metyl)-4-(pyrrolidín-3-yl)fenyl]pyridín-2--ylamín

A. Dietyl-4-[2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-pyridyl]benzylidenmalonát

Do 125ml nádoby s guľatým dnom vybavenej prívodom plynného dusíka sa predloží 3,3 g (11,96 mmol) 2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-(4-(4´-formylbifenyl-4-yl)pyridínu (príklad 1B), 1,9 g (11,96 mmol) dietylmalonátu, 60 ml benzénu, 51 mg (0,6 mmol) piperidínu a 10 mg benzoovej kyseliny. Reakčná zmes sa cez noc zahrieva k spätnému toku, ochladí a naleje do vody a etylacetátu. Organická vrstva sa premyje 1M kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metylénchloridu a etylacetátu, ako elučného činidla. Získa sa produkt vo forme žltého oleja (4,32 g, 86,5 %).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,31 (t, J = 7, 3H), 1,34 (t, J = 7, 3H), 2,21 (s, 6H), 4,33 (q, J = 7, 2H), 4,35 (q, J = 7, 2H), 5,93 (s, 2H), 7,17 (d, J = 8, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,77 (m, 2H), 7,87 (t, J = 8, 1H), 8,09 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 14,0, 14,2, 61,7, 61,8, 106,1, 118,5, 120,5, 126,7, 127,2, 128,6, 129,9, 130,1, 133,7, 138,8, 140,2, 141,3, 151,8, 155,6, 164,1, 166,7

IR (in substancia, cm^{-1}): 1727 (C=O)

MS (%): 419 (rodičovský+1, 100)

B. Etyl-3-[2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-pyridyl]fenyl-3-kyanopropionát

Do 125ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 4,32 g (10,33 mmol) dietyl-4-[2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-pyridyl]-benzylidenmalonátu a 100 ml etanolu. K vzniknutému roztoku sa pri miešaní pridá roztok 672 mg (10,33 mmol) kyanidu draselného v 2,6 ml vody. Reakčná zmes sa cez noc zahrieva na 60°C, ochladí, rozloží zriedenou kyselinou chlorovodíkovou, potom vyberie do etylacetátu, premyje kyselinou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metylénchloridu a etylacetátu, ako elučného činidla. Získa sa 3,00 g (78 %) produktu vo forme oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,21 (s, 6H), 2,96 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 4,355 (t, J = 7, 1H), 5,93 (s, 2H), 7,17 (d, J = 8, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8, 1H), 7,89 (t, J = 8, 1H), 8,09 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 32,9, 39,7, 52,4, 107,1, 118,4, 113,75, 120,3, 127,8, 128,6, 135,4, 138,8, 151,8, 155,8, 169,5

IR (in substancia, cm^{-1}): 2244 (CN), 1739 (C=O)

MS (%): 374 (rodičovský+1, 100)

C. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-[4-(2-oxopyrrolidín-3-yl)fenyl]pyridín

Do 125ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 2,84 g (7,61 mmol) etyl-3-[2-(2,5-dimetylpyrrolyl)-6-pyridyl]-fenyl-3-kyanopropionátu, 50 ml etanolu a 1 ml koncentro-

vanej kyseliny chlorovodíkovej. K výslednému roztoku sa v priebehu zahrievania pridá 700 mg 10% paládia na uhlíku a 2,4 g (38,07 mmol) mravčanu amónneho. Reakčná zmes sa 4,75 hodiny zahrieva na 80°C, pričom sa k nej v hodinových intervaloch pridáva ďalší katalyzátor a mravčan amónny. Potom sa reakčná zmes ochladí a prefiltruje cez celit. Filtrát sa odparí a zvyšok sa vyberie do etylacetátu. Etylacetátový roztok sa premyje vodným hydroxidom sodným, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa vyberie do 50 ml suchého toluénu a toluénový roztok sa mieša s 5 ml trietylamínu. Výsledná zmes sa 1 hodinu zahrieva k spätnému toku, potom ochladí, premyje zriedenou vodnou kyselinou chlorovodíkovou a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia zmesi metylénchloridu a metanolu, ako elučného činidla. Získa sa produkt (204,5 mg, 8,1 %) vo forme oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2,21 (s, 6H), 2,64 (AB, J = 8,5, 17, Dn = 94, 2H), 3,43 (dd, J = 7,9, 1H), 3,73 (m, 1H), 3,80 (m, 1H), 5,92 (s, 2H), 7,02 (bs, 1H), 7,13 (d, J = 8, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8, 1H), 7,86 (t, J = 8, 1H), 8,04 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 38,0, 40,0, 49,5, 107,0, 118,2, 119,9, 127,2, 127,4, 128,7, 137,3, 138,7, 143,5, 151,7, 156,3, 177,8

IR (in substancia, cm^{-1}): 1708 a 1685 (C=O)

MS (%): 332 (rodičovský+1, 100)

D. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-[4-(pyrrolidín-3-yl)fenyl]-pyridín

Do 125ml nádoby s guľatým dnom vybavenej spätným chladičom a prívodom plynného dusíka sa predloží 230 mg (1,73 mmol) chloridu hlinitého a 8 ml suchého tetrahydrofuránu. Výsledný roztok sa ochladí na 0°C a pridá sa k nemu 4,04 ml (4,04 mmol) 1,0M roztoku lítium-alumíniumhydridu v tetrahydrofuráne. Reakčná zmes sa 20 minút mieša pri teplote miestnosti, ochladí na -70°C a zmiesi s roztokom 191 mg (0,577 mmol) 2-(2,5-dimetyl-pyrrolyl)-6-[4-(2-oxopyrrolidín-3-yl)fenyl]pyridínu v 2 ml suchého tetrahydrofuránu. Vzniknutá zmes sa mieša 1 hodinu pri -70°C a 14 hodín pri teplote miestnosti, opatrne rozloží zriedenou vodnou kyselinou chlorovodíkovou a vyberie do metylénchloridu a vodného roztoku hydroxidu sodného. Spojené organické vrstvy sa premyjú vodou, vysušia síranom sodným a odparia. Získa sa 145 mg (79 %) produktu vo forme oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,90 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,27 (m, 1H), 2,89 (dd, J = 8, 10, 1H), 3,11 (m, 1H), 3,19 (m, 1H), 3,28 (t, J = 8, 1H) 3,40 (dd, J = 8, 10, 1H) 3,5 (bs, 1H), 5,92 (s, 2H) 7,10 (d, J = 8, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8, 1H), 7,83 (t, J = 8, 1H), 8,00 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 34,4, 45,3, 47,2, 54,8, 106,9, 118,1, 119,7, 125,5, 127,1, 127,2, 127,4, 127,6, 128,6, 136,5, 138,6, 145,3, 151,6, 156,6

MS (%): 318 (rodičovský+1, 100)

E. 2-(2,5-Dimetylpyrrolyl)-6-[(N-(2-furyl)metyl)-4-(pyrrolidín-3-yl)fenyl]pyridín

Za použitia furfuralu sa spôsobom popísaným v príklade 43 uskutoční reduktívna aminácia. Získa sa produkt (výťažok 65 %) vo forme oleja.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,92 (m, 1H), 2,21 (s, 6H), 2,36 (m, 1H), 2,59 (t, J = 9, 1H), 2,78 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,18 (t, J = 9, 1H) 3,44 (m, 1H) 3,75 (AB_q, J = 14, Dn = 19, 2H) 5,92 (s, 2H), 6,24 (d, J = 3, 1H) 6,32 (dd, J = 2, 3, 1H) 7,10 (d, J = 8, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,38 (d, J = 2, 1H) 7,70 (d, J = 8, 1H), 7,83 (t, J = 8, 1H), 7,99 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,4, 33,0, 43,1, 51,7, 54,1, 61,4, 106,8, 108,2, 110,1, 118,0, 119,6, 126,9, 127,1, 127,3, 128,7, 130,8, 136,3, 138,5, 142,1, 146,05, 151,5, 152,0, 156,6

MS (%): 398 (rodičovský+1, 100)

F. 6-[(N-(2-Furyl)metyl)-4-(pyrrolidín-3-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 11D sa vyrobí produkt (výťažok 77 %) s teplotou topenia 60 až 70°C vo forme hydrochloridovej soli.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,90 (m, 1H), 2,34 (m, 1H), 2,51 (t, J = 9, 1H), 2,70 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 3,13 (t, J = 9, 1H) 3,65 (m, 1H) 3,69 (AB_q, J = 14, Dn = 21, 2H) 4,55 (bs, 2H, NH_2), 6,19 (d, J = 3, 1H) 6,30 (dd, J = 2, 3, 1H) 6,40 (d, J = 8, 1H), 7,023 (d, J = 7, 1H), 7,29 (m, 2H) 7,36 (m, 1H), 7,45 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 33,1, 43,1, 52,0, 54,2, 61,75, 106,8, 107,7, 110,0, 110,6, 126,8, 127,1, 127,4, 167,6, 138,3, 141,9, 145,5, 152,6, 155,9, 158,2

MS (%): 320 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{20}H_{21}N_3O.2HCl.5/3H_2O$: vypočítané: C 56,88, H 6,28, N 9,95, nájdené: C 56,67, H 6,11, N 10,15

P r í k l a d 4 7

6-[(N-(2-Metyl)propyl)-4-(pyrrolidín-3-yl)fenyl]pyridín-2-ylamín

Spôsobom popísaným v príklade 46 sa za použitia izobutyraldehydu vyrobí produkt s výťažkom 73 % v stupni konečného odblokovania ako pevná látka s teplotou topenia 55 až 70°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 0,93 (d, J = 6,5, 6H), 1,76 (m, 1H), 1,87 (m, 1H), 2,2 - 2,4 (m, 3H), 2,49 (dd, J = 8,9, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,98 (t, J = 9, 1H) 3,37 (h, J = 7, 1H) 4,56 (bs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,40 (d, J = 8, 1H), 7,03 (d, J = 7,5, 1H), 7,32 (m, 2H) 7,45 (t, J = 8, 1H), 7,81 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 21,0, 27,4, 33,2, 43,0, 54,9, 62,4, 64,9, 106,8, 110,7, 126,8, 127,5, 137,5, 138,3, 146,4, 156,0, 158,2

MS (%): 296 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{19}H_{25}N_3.2HCl.2H_2O$: vypočítané: C 56,43, H 7,73, N 10,39, nájdené: C 56,13, H 7,52, N 10,40

P r í k l a d 4 8

8-[4-(6-Aminopyridín-2-yl)fenyl]-3-izobutyl-3-azabicyklo-[3,2,1]oktan-8-ol

A. 8-[4-(6-(2,5-Dimetylpyrrolyl)pyridín-2-yl)fenyl]-3-benzyl-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-ol

Do 125ml trojhrdlovej nádoby s guľatým dnom vybavenej septom a prívodom plynného vodíka sa predloží 1,88 g (5,70 mmol) 6-bróm-2-(2,5-dimetylpyrrolyl)pyridínu a 40 ml suchého tetrahydrofuránu. Výsledný roztok sa ochladí na -60°C a prikvapká sa k nemu 2,73 ml (6,84 mmol) 2,5M

roztoku butyllítia v hexáne. Vzniknutý roztok sa 10 minút mieša pri -60°C, po čom sa k nemu prikvapká roztok 1,47 g (6,84 mmol) 3-benzyl-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-onu v 15 ml suchého tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa 10 minút mieša pri -60°C, potom 3 hodiny pri teplote miestnosti, rozloží vodným roztokom chloridu amónneho a vyberie do etylacetátu. Organická vrstva sa oddelí, premyje ďalším množstvom vodného roztoku chloridu amónneho a vodným roztokom chloridu sodného, vysuší síranom sodným a odparí. Zvyšok sa chromatografuje na silikagéli za použitia metanolu a metylénchloridu, ako elučného činidla. Získa sa 413 mg (16 %) žltého oleja, ktorý stuhne na látku s teplotou topenia 58 až 68°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,45 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,22 (s, 6H), 2,46 (bs, 2H), 2,66 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 3,64 (s, 2H), 5,94 (s, 2H), 7,14 (d, J = 8, 1H), 7,2 -7,4 (m, 5H), 7,959 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8, 1H), 7,865 (t, J = 8, 1H), 8,065 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 25,5, 41,8, 54,0, 61,8, 78,9, 107,0, 118,3, 120,0, 125,9, 126,8, 127,1, 128,2, 128,7, 137,6, 138,6, 151,7, 156,4

MS (%): 464 (rodičovský+1, 100)

B. 8-[4-(6-(2,5-Dimetylpyrrolyl)pyridín-2-yl)fenyl]-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-ol

Spôsobom popísaným v príklade 13C sa vyrobí produkt (výťažok 73 %) vo forme pevnej látky s teplotou topenia 185 až 190°C.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,52 (m, 4H), 2,19 (s, 6H), 2,35 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 5,91 (s, 2H), 7,12 (d, J = 8, 1H), 7,55 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8, 1H), 7,85 (t, J = 8, 1H), 8,04 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 13,5, 24,7, 42,0, 47,1, 78,9, 107,0, 118,3, 119,9, 125,6, 127,1, 128,6, 137,5, 138,6, 147,1, 151,7, 156,4

MS (%): 374 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{24}H_{27}N_3O.1/4(C_4H_8O_3)$: vypočítané: C 75,92, H 7,39, N 10,62, nájdené: C 76,13, H 7,37, N 10,33

C. 8-[4-(6-Aminopyridín-2-yl)fenyl]-3-azabicyklo[3,2,1]-oktan-8-ol

Spôsobom popísaným v príklade 11D sa vyrobí produkt (výťažok 84 %) vo forme pevnej látky s teplotou topenia 108 až 120°C.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,46 (m, 4H), 2,29 (m, 2H), 2,47 (m, 2H), 3,39 (m, 2H), 4,635 (bs, 2H, $N\underline{H}_2$) 6,365 (d, J = 8, 1H), 6,94 (d, J = 7,5, 1H), 7,41 (t, J = 8, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,75 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 24,4, 41,5, 46,7, 78,3, 107,3, 110,8, 125,3, 125,5, 126,9, 138,4, 138,6, 145,8, 155,6, 158,4

MS (%): 296 (rodičovský+1, 100)

HRMS pre $C_{18}H_{21}N_3O$: vypočítané: 286,1763, nájdené: 286,1776

D. 8-[4-(6-Aminopyridín-2-yl)fenyl]-3-izobutyl-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-ol

Spôsobom popísaným v príklade 47 sa vyrobí produkt (výťažok 27 %) s teplotou topenia 167 až 200°C.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 0,90 (d, J = 6, 6H), 1,39 (m, 2H), 1,8 (brm, 3H), 2,2 (brm, 2H), 2,425 (bs, 2H), 2,64 (m, 2H), 2,83 (m, 2H), 4,51 (bs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,42 (d, J = 8, 1H), 7,04 (d, J = 7,5, 1H), 7,465 (t, J = 8, 1H), 7,52 (m, 2H), 7,86 (m, 2H)

^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 20,8, 25,15, 25,6, 41,5, 54,4, 65,6, 78,45, 107,4, 111,1, 125,6, 127,0, 138,6, 155,7, 158,4
MS (%): 352 (rodičovský+1, 100)
Analýza pre $C_{22}H_{29}N_3O.2HCl.H_2O$: vypočítané: C 57,64, H 7,26, N 9,17, nájdené: C 57,60, H 7,34, N 8,84

P r í k l a d 4 9

8-[4-(6-Aminopyridín-2-yl)fenyl]-3-furán-2-ylmetyl-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-ol

Spôsobom popísaným v príklade 48 sa za použitia furfuralu vyrobí produkt (výťažok zo stupňa konečného odblokovania 33 %) vo forme pevnej látky s teplotou topenia 187 až 202°C.
^1H NMR ($CDCl_3$): δ 1,41 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 2,435 (m, 2H), 2,65 (m, 2H), 3,00 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 4,52 (bs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,24 (d, J = 3, 1H), 6,32 (dd, J = 2,3, 1H), 6,415 (d, J = 8, 1H), 7,03 (d, J = 7,5, 1H), 7,37 (d, J = 2, 1H), 7,46 (t, J = 8, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,84 (m, 2H)
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 25,1, 41,5, 53,6, 63,8, 78,5, 107,3, 108,6, 110,1, 111,0, 126,5, 127,0, 138,4, 139,0, 141,9, 145,1, 155,6, 158,3
MS (%): 376 (rodičovský+1, 100)
Analýza pre $C_{23}H_{25}N_3O_2.2HCl.H_2O$: vypočítané: C 59,23, H 6,27, N 9,01, nájdené: C 59,17, H 6,50, N 8,71

P r í k l a d 5 0

8-[4-(6-Aminopyridín-2-yl)fenyl]-3-benzyl-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-ol

Spôsobom popísaným v príklade 46 sa odblokovaním následne po stupni A získa produkt vo forme pevnej látky s teplotou topenia 185 až 200°C (pri rozklade).

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 1,41 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,41 (bs, 2H), 2,63 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 3,62 (s, 2H), 4,58 (bs, 2H, $N\underline{H}_2$), 6,41 (d, J = 8, 1H), 7,02 (d, J = 7,5, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,31 (m, 2H), 7,37 (m, 2H), 7,45 (t, J = 8, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,83 (m, 2H)

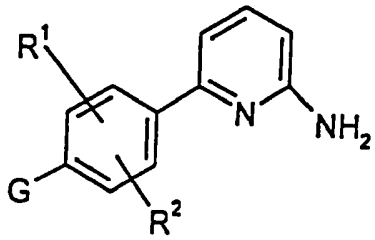
^{13}C NMR ($CDCl_3$): δ 25,4, 41,7, 54,0, 61,8, 78,7, 107,3, 111,0, 125,6, 126,8, 127,0, 128,2, 128,8, 138,4, 138,9, 145,4, 155,7, 158,3

MS (%): 386 (rodičovský+1, 100)

Analýza pre $C_{25}H_{27}N_3O.1/4CH_2Cl_2.1/2(C_4H_{10}O)$: vypočítané: C 63,34, H 6,73, N 8,13, nájdené: C 63,11, H 6,44, N 8,12

PATENTOVÉ NÁROKY

1. 6-Fenylpyridín-2-ylamínové deriváty všeobecného vzorca I

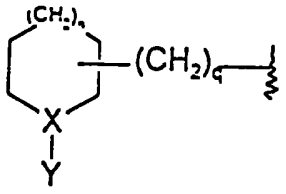


(I)

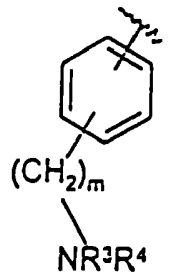
kde

R^1 a R^2 predstavuje každý nezávisle vodík, hydroxyskupinu, metylskupinu alebo metoxyskupinu;

G predstavuje skupinu všeobecného vzorca A alebo B



(A)



(B)

kde

n predstavuje číslo 0 alebo 1;

Y predstavuje skupinu NR^3R^4, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo aralkylskupinu, ktorej arylová časť predstavuje fenylskupinu alebo naftylskupinu a alkylová časť je priama alebo rozvetvená a obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, pričom uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka a arylová časť uvedenej aralkylskupiny sú poprípade substituované 0 až 3 substituentmi, nezávisle zvolenými zo súboru

pozostávajúceho z halogénu, nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka;

X predstavuje dusík, keď Y predstavuje alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkylskupinu alebo substituovanú alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo X predstavuje skupinu CH, keď Y predstavuje skupinu NR^3R^4;

q predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;

m predstavuje číslo 0, 1 alebo 2; a

R^3 a R^4 predstavuje každý nezávisle alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, tetrahydronaftalén alebo aralkylskupinu, v ktorej arylová časť predstavuje fenylskupinu alebo naftylskupinu a alkylová časť je priama alebo rozvetvená a obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, pričom uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka a tetrahydronaftalén a arylová časť uvedenej aralkylskupiny sú poprípade substituované 0 až 3 substituentmi, nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka; alebo

R^3 a R^4 dohromady, spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperazínový, piperidínový alebo pyrrolidínový kruh alebo azabicyklický kruh

obsahujúci 6 až 14 kruhových členov, z ktorých 1 až 3 sú atómy dusíka, a zvyšok sú atómy uhlíka;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

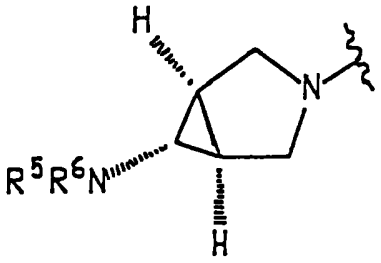
2. 6-Fenylpyridín-2-ylamínové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde q predstavuje číslo 0 alebo 1; a ich farmaceuticky vhodné soli.

3. 6-Fenylpyridín-2-ylamínové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde zvyšok NR^3R^4 predstavuje piperidínový, piperazinový alebo pyrrolidinový kruh alebo 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamínový kruh, pričom uvedený piperazinový, piperidínový a pyrrolidinový kruh je poprípade substituovaný jedným alebo viacero substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho z aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, fenylsubstituovaného 5- alebo 6-členného heterocyklického zvyšku obsahujúceho 1 až 4 kruhové atómy dusíka, benzoylskupiny, benzoylmetylskupiny, benzylkarbonylskupiny, fenylaminokarbonylskupiny, fenyletylskupiny a fenoxykabonylskupiny, a fenylové časti ktoréhokoľvek z vyššie uvedených substituentov sú poprípade substituované jedným alebo viacero substituentmi nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, nitroskupiny, aminoskupiny, kyanoskupiny, trifluómetylskupiny a trifluórmetoxyskupiny; a ich farmaceuticky vhodné soli.

4. 6-Fenylpyridín-2-ylamínové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde zvyšok NR^3R^4 predstavuje 4-fenyl-

etylpiperazín-1-ylskupinu; 4-metylpiperazín-1-ylskupinu; fenyletylaminoskupinu alebo 3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylaminovú skupinu, a ich farmaceuticky vhodné soli.

5. 6-Fenylpyridín-2-ylamínové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde zvyšok NR^3R^4 predstavuje skupinu všeobecného vzorca



kde NR^5R^6 predstavuje skupinu NH_2; a ich farmaceutické soli.

6. 6-Fenylpyridín-2-ylamínové deriváty podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a arylskupiny v definícii Y a alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, arylskupiny a tetrahydronaftalénové skupiny v definícii R^3 a R^4 sú každá nezávislo substituované 0 až 2 substituentami nezávislo zvolenými zo súboru pozostávajúceho z chlóru, fluóru, brómu, jódu, nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka; a ich farmaceuticky vhodné soli.

7. 6-Fenylpyridín-2-ylamínové deriváty podľa nároku 3 všeobecného vzorca I, kde piperazínový, piperidínový a pyrrolidínový kruh NR^3R^4 je substituovaný 0 až 2 substituentami a fenylové časti ktoréhokoľvek z týchto substituentov sú substituované 0 až 2 substituentami; a ich farmaceuticky vhodné soli.

8. 6-Fenylpyridín-2-ylamínové deriváty zvolené zo súboru pozostávajúceho z

6-[[4-((2-(fenetyl)[2,2,1]bicyklohept-1-yl)metyl)fenyl]-pyridín-2-ylamínu;

6-[[4-((2-(3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamíno)[2,2,1]bicyklohept-1-yl)metyl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[2-(N-fenetylamino)-5-fenylcyklohexylmetyl)metyl)-fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[4-((2-fenetyl)[2,2,1]bicyklohept-1-yl)metyl)fenyl]-pyridín-2-ylamínu;

6-[((2-(3-azabicyklo[3,1,0]hex-6-ylamíno)-5-fenylcyklohexylmetyl)metyl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

N-metyl-(2-aminopyríd-6-ylbenzylidén)oxindólu;

N-metyl-(2-aminopyríd-6-ylbenzyl)oxindólu;

N-(2-dimetylaminoetyl)(2-aminopyríd-6-ylbenzylidén)-oxindólu;

N-(2-dimetylaminoetyl)(2-aminopyríd-6-ylbenzyl)-oxindólu;

6-[(N-5-izoxazolylmetyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-acetamido)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-benzoylmetyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-(3,4-metyléndioxybenzyl))-4-(piperidín-4-yl)fenyl]-pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-(2-furyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-(5-izotiazolyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-(5-tiazolyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-(2-pyridil)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-(3-pyridyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-(2-imidazolyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-(4-imidazolyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-(4-pyridyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

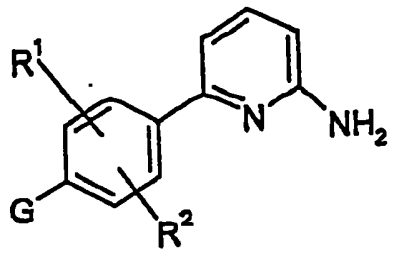
6-[(N-(2-furyl)metyl)-4-(pirrolidín-3-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

8-[4-(6-aminopyridín-2-yl)fenyl]-3-izobutyl-3-azabicyklo-[3,2,1]oktan-8-ólu;

8-[4-(6-aminopyridín-2-yl)fenyl]-3-furan-2-ylmetyl-3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-ólu; a

8-[4-(6-aminopyridín-2-yl)fenyl]-3-benzyl-3-azabicyklo-[3,2,1]oktan-8-ólu.

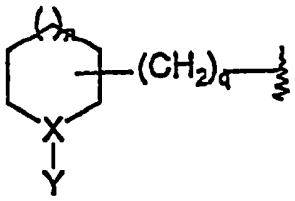
9. 6-Fenylpyridín-2-ylamínové deriváty všeobecného vzorca I

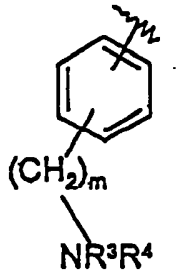


(I)

kde
R1 a R^2 predstavuje každý nezávisle vodík, hydroxyskupinu, metylskupinu alebo metoxyskupinu;

G predstavuje [2,2,1]bicyklohept-6-ylmetylskupinu substituovanú zostatkom NR^3R^4; [2,2,1]bicyklohept-1-ylmetylskupinu substituovanú zostatkom NR^3R^4; 3-azabicyklo[3,2,1]oktan-8-olskupinu substituovanú na dusíku v polohe 3 izopropylskupinou, benzylskupinou alebo furylmetylskupinou; (5-fenylcyklohexylmetyl)skupinu substituovanú zostatkom NR^3R^4; oxindolylmetylskupinu alebo oxindolylmetylskupinu substituovanú na dusíku metylskupinou alebo 2-dimetylaminoetylskupinou; alebo skupinu všeobecného vzorca A alebo B





kde

n predstavuje číslo 0 alebo 1;

Y predstavuje vodík, skupinu NR^3R^4, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo aralkylskupinu, ktorej arylová časť predstavuje fenylskupinu, naftylskupinu, izoxazolylskupinu, metyléndioxybenzylskupinu, imidazolylskupinu, pyridylskupinu, furylskupinu, tiazolylskupinu alebo izotiazolylskupinu a alkylová časť je priama alebo rozvetvená a obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, pričom uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka a arylová časť uvedenej aralkylskupiny sú prípadne substituované 1 až 3 substituentami, prednostne 0 až 2 substituentami, nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho z fenylskupiny, skupiny vzorca $-C(O)NH_2$, -C(O)fenyl, halogénu (napríklad chlóru, fluóru, brómu alebo jódu), nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka;

X predstavuje dusík, keď Y predstavuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, aralkylskupinu alebo substituovanú alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo X predstavuje skupinu CH, keď Y predstavuje skupinu NR^3R^4;

q predstavuje číslo 0, 1 alebo 2;

m predstavuje číslo 0, 1 alebo 2; a

R^3 a R^4 predstavuje každý nezávisle vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, skupinu -C(O)alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, cyklohexylskupinu, tetrahydronaftalén alebo aralkylskupinu, v ktorej arylová časť predstavuje fenylskupinu alebo naftylskupinu a alkylová časť je priama alebo rozvetvená a obsahuje 1 až 6 atómov uhlíka, pričom uvedená alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo skupina C(O)alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti a uvedená tetrahydronaftalénskupina a arylová časť uvedenej aralkylskupiny sú prípadne substituované 1 až 3 substituentami, prednostne 0 až 2 substituentami, nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho z fenylskupiny, halogénu (napríklad chlóru, fluóru, brómu alebo jódu), nitroskupiny, hydroxyskupiny, kyanoskupiny, aminoskupiny, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka a alkylaminoskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka; alebo

R^3 a R^4 dohromady, spolu s atómom dusíka, ku ktorému sú pripojené, tvoria piperazínový, piperidínový alebo pyrrolidínový kruh alebo azabicyklický kruh obsahujúci 6 až 14 kruhových členov, z ktorých 1 až 3 sú atómy dusíka, a zvyšok sú atómy uhlíka, pričom uvedený piperazínový, piperidínový a pyrrolidínový kruh a azabicyklický kruh tvorený R^3 a R^4 je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami, prednostne 0 až 2 substituentami, nezávisle zvolenými zo súboru pozostávajúceho z alkylskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, aminoskupiny, alkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, alkylacetamidoskupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, fenylsubstituovaného 5- alebo 6-členného heterocyklického zvyšku obsahujúceho 1 až 4 kruhové atómy dusíka, benzoylskupiny, benzoylmetylskupiny, benzylkarbonylskupiny, fenylaminokarbonylskupiny, fenyletylskupiny a fenoxykarbonylskupiny, a fenylové časti

ktoréhokoľvek z vyššie uvedených substituentov sú prípadne substituované jedným alebo viacerými, prednostne 0 až 2, substituentami nezávislo zvolenými zo súboru pozostávajúceho z halogénu, alkylskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, nitroskupiny, aminoskupiny, kyanoskupiny, trifluórmetylskupiny a trifluórmetoxyskupiny;

a ich farmaceuticky vhodné soli.

10. 6-Fenylpyridín-2-ylamínové deriváty zvolené zo súboru pozostávajúceho z

6-[(N-(5-izotiazolyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-(5-tiazolyl)metyl)-4-(piperidín-4-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

6-[(N-(2-furyl)metyl)-4-(pyrrolidín-3-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu; a

6-[(N-(2-metyl)propyl)-4-(pyrrolidín-3-yl)fenyl]pyridín-2-ylamínu;

11. Farmaceutická kompozícia na liečenie alebo prevenciu stavov, ktorými sú migréna, zápalové choroby, porážky, akútna a chronická bolesť, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfúzne poškodenie, Crohnova choroba, ulceratívny kolitis, septický šok, roztrúsená skleróza, demencia spojená s AIDS, neurodegeneratívne choroby, neurónová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislosť na chemických látkach, emézia, epilepsia, úzkosť, psychózy, trauma hlavy, syndróm

respiračného distresu dospelých (ARDS), tolerancia a abstinenčné symptómy indukované morfiom, zápalová choroba čriev, osteoartritis, reumatoidný artritis, ovulácia, dilatovaná kardiomyopatia, akútne poranenia miechy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerácia makuly, diabetická neuropatia, diabetická nefropatia a rakovina, savcov , v ý z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje 6-fenylpyridín-2-ylamínový derivát podľa niektorého z nárokov 1, 8 a 9 alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ v množstve účinnom na liečenie alebo prevenciu takého stavu, a farmaceuticky vhodný nosič.

12. 6-Fenylpyridín-2-ylamínový derivát podľa niektorého z nárokov 1, 8 a 9 alebo jeho farmaceuticky vhodná soľ na použitie na liečenie alebo prevenciu stavov, ktorými sú migréna, zápalové choroby, porážky, akútna a chronická bolesť, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfúzne poškodenie, Crohnova choroba, ulceratívny kolitis, septický šok, roztrúsená skleróza, demencia spojená s AIDS, neurodegeneratívne choroby, neurónová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislosť na chemických látkach, emézia, epilepsia, úzkosť, psychózy, trauma hlavy, syndróm respiračného distresu dospelých (ARDS), tolerancia a abstinenčné symptómy indukované morfiom, zápalová choroba čriev, osteoartritis, reumatoidný artritis, ovulácia, dilatovaná kardiomyopatia, akútne poranenia miechy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerácia makuly, diabetická neuropatia, diabetická nefropatia a rakovina, savcov.

13. Použitie 6-Fenylpyridín-2-ylamínového derivátu podľa niektorého z nárokov 1, 8 a 9 alebo jeho farmaceuticky vhodné soli na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu stavov,

ktorými sú migréna, zápalové choroby, porážky, akútna a chronická bolesť, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfúzne poškodenie, Crohnova choroba, ulceratívny kolitis, septický šok, roztrúsená skleróza, demencia spojená s AIDS, neurodegeneratívne choroby, neurónová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislosť na chemických látkach, emézia, epilepsia, úzkosť, psychózy, trauma hlavy, syndróm respiračného distresu dospelých (ARDS), tolerancia a abstinenčné symptómy indukované morfiom, zápalová choroba čriev, osteoartritis, reumatoidný artritis, ovulácia, dilatovaná kardiomyopatia, akútne poranenia miechy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerácia makuly, diabetická neuropatia, diabetická nefropatia a rakovina, savcov.

14. Farmaceutická kompozícia na inhibíciu syntázy oxidu dusnatého (NOS) savcov , v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje 6-fenylpyridín-2-ylamínový derivát podľa niektorého z nárokov 1, 8 a 9 alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ v množstve účinnom na inhibíciu NOS a farmaceuticky vhodný nosič.

15. 6-Fenylpyridín-2-ylamínový derivát podľa niektorého z nárokov 1, 8 a 9 alebo jeho farmaceuticky vhodná soľ na použitie na inhibíciu NOS savcov.

16. Použitie 6-fenylpyridín-2-ylamínového derivátu podľa niektorého z nárokov 1, 8 a 9 alebo jeho farmaceuticky vhodné soli na výrobu liečiva na inhibíciu NOS savcov.

17. Farmaceutická kompozícia na liečenie alebo prevenciu stavov, ktorými sú migréna, zápalové choroby, porážky, akútna a chronická bolesť, hypovolemický šok, traumatický šok,

reperfúzne poškodenie, Crohnova choroba, ulceratívny kolitis, septický šok, roztrúsená skleróza, demencia spojená s AIDS, neurodegeneratívne choroby, neurónová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislosť na chemických látkach, emézia, epilepsia, úzkosť, psychózy, trauma hlavy, syndróm respiračného distresu dospelých (ARDS), tolerancia a abstinenčné symptómy indukované morfiom, zápalová choroba čriev, osteoartritis, reumatoidný artritis, ovulácia, dilatovaná kardiomyopatia, akútne poranenia miechy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerácia makuly, diabetická neuropatia, diabetická nefropatia a rakovina, savcov , v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že obsahuje 6-fenylpyridín-2-ylamínový derivát podľa niektorého z nárokov 1, 8 a 9 alebo jeho farmaceuticky vhodnú soľ v množstve účinnom na inhibíciu NOS, a farmaceuticky vhodný nosič.

18. 6-Fenylpyridín-2-ylamínový derivát podľa niektorého z nárokov 1, 14 a 15 alebo jeho farmaceuticky vhodná soľ v množstve účinnom na inhibíciu NOS na použitie na liečenie alebo prevenciu stavov, ktorými sú migréna, zápalové choroby, porážky, akútna a chronická bolesť, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfúzne poškodenie, Crohnova choroba, ulceratívny kolitis, septický šok, roztrúsená skleróza, demencia spojená s AIDS, neurodegeneratívne choroby, neurónová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislosť na chemických látkach, emézia, epilepsia, úzkosť, psychózy, trauma hlavy, syndróm respiračného distresu dospelých (ARDS), tolerancia a abstinenčné symptómy indukované morfiom, zápalová choroba čriev, osteoartritis, reumatoidný artritis, ovulácia, dilatovaná kardiomyopatia, akútne poranenia miechy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom,

degenerácia makuly, diabetická neuropatia, diabetická nefropatia a rakovina, savcov.

19. Použitie 6-fenylpyridín-2-ylamínového derivátu podľa niektorého z nárokov 1, 8 a 9 alebo jeho farmaceuticky vhodné soli v množstve účinnom na inhibíciu NOS na výrobu liečiva na liečenie alebo prevenciu stavov, ktorými sú migréna, zápalové choroby, porážky, akútna a chronická bolesť, hypovolemický šok, traumatický šok, reperfúzne poškodenie, Crohnova choroba, ulceratívny kolitis, septický šok, roztrúsená skleróza, demencia spojená s AIDS, neurodegeneratívne choroby, neurónová toxicita, Alzheimerova choroba, návyk a závislosť na chemických látkach, emézia, epilepsia, úzkosť, psychózy, trauma hlavy, syndróm respiračného distresu dospelých (ARDS), tolerancia a abstinenčné symptómy indukované morfiom, zápalová choroba čriev, osteoartritis, reumatoidný artritis, ovulácia, dilatovaná kardiomyopatia, akútne poranenia miechy, Huntingtonova choroba, Parkinsonova choroba, glaukom, degenerácia makuly, diabetická neuropatia, diabetická nefropatia a rakovina, savcov.